



DEFICIÊNCIA DE VITAMINA D E MORTALIDADE CARDIOVASCULAR NA DOENÇA RENAL CRÔNICA: REVISÃO INTEGRATIVA

Ivo Mendes de Araújo*

Elza Lima da Silva**

Aline Lima Pestana Magalhães***

Aurean D'Eça Júnior****

Flávia Baluz Bezerra de Farias Nunes*****

Elisângela Milhomem dos Santos*****

RESUMO

Objetivo: analisar os estudos científicos desenvolvidos sobre a deficiência de vitamina D e a mortalidade por causa cardiovascular nas pessoas com doença renal crônica. **Método:** Trata-se de uma revisão integrativa da literatura a partir das bases de dados LILACS, PubMed, Medline e na biblioteca eletrônica SciELO, utilizando os descritores deficiência de vitamina D, mortalidade cardiovascular e doença renal crônica, sendo selecionados 14 artigos para análise. **Resultados:** A partir da análise dos artigos selecionados, foi possível identificar que a deficiência de vitamina D e a mortalidade cardiovascular são condições muito frequentes em renais crônicos e, por isso, discutem-se hipóteses de que a correção desta deficiência pode exercer efeitos benéficos sobre a doença e mortalidade cardiovascular nessa população. **Conclusão:** Há uma intrínseca relação entre a carência de vitamina D e a mortalidade cardiovascular. Entretanto, ainda é discutível se a suplementação de vitamina D reduz a mortalidade cardiovascular nos doentes renais crônicos. Tal hipótese precisa ser testada em ensaios clínicos, ensejando a necessidade de se desenvolver mais pesquisas sobre o tema.

Palavras-chave: Deficiência de vitamina D. Mortalidade. Insuficiência Renal Crônica.

INTRODUÇÃO

As doenças crônicas não transmissíveis (DCNT) são umas das principais causas de óbitos no Brasil e no mundo, correspondendo a 70% da taxa de mortalidade mundial e 38 milhões de mortes por ano⁽¹⁾. Uma das DCNT mais prevalentes no Brasil e no mundo é a doença renal crônica (DRC) que 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 por mais de três meses e acarretam múltiplos desfechos negativos⁽²⁾.

A DRC é considerada um problema de saúde pública no Brasil e no mundo, com tendência mundial crescente de pessoas com a doença. Dada a sua grande prevalência, o *Global Burden Disease Study*⁽³⁾ apontou que a DRC teve um dos maiores crescimento de taxa de mortalidade no

mundo, ficando atrás do diabetes e da demência, saindo da 21ª posição em 1990 para 12ª em 2015.

A DRC, sem o devido tratamento, evolui para seu estágio final, sendo conhecida como doença renal terminal (DRT) e, juntamente com suas complicações, com destaque a doença cardiovascular (DCV), demanda terapia renal substitutiva (TRS). Pessoas com DRC possuem risco aumentado de mortalidade cardiovascular, constituindo assim a principal causa de morte nesses pacientes, sendo mais provável que o óbito aconteça por eventos cardiovasculares do que pela evolução para DRT. A morbimortalidade relacionada à doença cardiovascular nas pessoas com doença renal crônica é mais alta do que naqueles sem a doença. A mortalidade e morbidade cardiovascular estão inversamente relacionadas com a função renal, mais explicitamente no estágio terminal da doença⁽⁴⁾.

Outra complicação da DRC é o distúrbio

*Enfermeiro, Polícia Militar do Maranhão, São Luís-Ma, Brasil. Email: ivomendes14@hotmail.com. ORCID ID <https://orcid.org/0000-0003-1679-1735>

**Enfermeira, Doutora em Fisiopatologia Clínica e Experimental, Universidade Federal do Maranhão (UFMA), (Departamento de Enfermagem). São Luís, MA, Brasil. E-mail: elzallima051@gmail.com ORCID ID <https://orcid.org/0000-0002-0287-046X>

***Enfermeira, Doutora em Enfermagem, Universidade Federal de Santa Catarina (Departamento de Enfermagem). Florianópolis, SC, Brasil. E-mail: aline.pestana@ufsc.br ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8564-7468>

****Enfermeiro, Doutor em Saúde Coletiva, UFMA, (Departamento de Enfermagem). São Luís, MA, Brasil. E-mail: aurean.junior@ufma.br. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7675-412X>

*****Enfermeira, Doutora em Ciências, UFMA, (Departamento de Enfermagem). São Luís, MA, Brasil. E-mail: fbaluz@gmail.com ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7490-9362>

*****Enfermeira, Doutora em Ciências da Saúde, UFMA, (Departamento de Enfermagem). São Luís, MA, Brasil. E-mail: milhomem.elisangela@ufma.br. ORCID ID <https://orcid.org/0000-0001-9690-5311>

mineral ósseo, que pode levar à deficiência de vitamina D, o que pode acarretar desequilíbrio no metabolismo do cálcio. Os efeitos não clássicos da vitamina D sobre a função miocárdica e vascular têm sido destacados em alguns estudos⁽⁵⁻⁶⁾.

Apesar dos mecanismos ainda não terem sido plenamente elucidados, sugere-se a associação entre a prevalência da deficiência de vitamina D nas pessoas com DRC e aumento dos riscos de mortalidade por causa cardiovascular, ou seja, é sugerida uma relação entre baixos níveis séricos de vitamina D e o aumento da mortalidade cardiovascular nessa população⁽⁷⁾.

Diante do exposto, elaborou-se a seguinte pergunta de pesquisa: Quais evidências estão disponíveis na literatura sobre a deficiência de vitamina D nas pessoas com doença renal crônica e a mortalidade por causa cardiovascular?

Assim, o objetivo do estudo foi analisar os estudos científicos desenvolvidos sobre a deficiência de vitamina D e a mortalidade por causa cardiovascular nas pessoas com doença renal crônica.

MÉTODOS

Com vistas ao alcance do objetivo proposto, optou-se pela revisão integrativa da literatura, método de pesquisa que consiste na construção de uma análise ampla de publicações, e que contribui para discussões sobre métodos e resultados de pesquisas, assim como reflexões para a realização de futuros estudos.

Foram percorridas seis etapas⁽⁸⁾ para a operacionalização dessa revisão: 1- elaboração da pergunta de pesquisa; 2- seleção dos estudos que irão compor a amostra; 3- definição das características dos estudos; 4- análise crítica dos estudos incluídos; 5- síntese dos resultados; e 6- apresentação da revisão.

Para estruturação da pergunta da revisão - primeira etapa, foi utilizada a estratégia PICO, onde o P refere-se à população, formada pelas pessoas com doença renal crônica; I - Intervenção, exposição ou tópico de interesse - deficiência de vitamina D; C - Comparação - não haverá; O - Desfecho ou resultados - relacionados à mortalidade por causa cardiovascular. Assim, a questão de pesquisa ficou estruturada como: Quais evidências estão disponíveis na literatura sobre a deficiência de

vitamina D nas pessoas com doença renal crônica e a mortalidade por causa cardiovascular?

Para a busca dos estudos nas bases de dados - segunda etapa, foram utilizados os descritores em saúde (DeCS) combinados entre si utilizando-se o operador booleano "AND". Ressalta-se que para as bases que utilizam prioritariamente o idioma inglês, os descritores foram combinados no mesmo idioma, compatíveis com o MESH. Assim, os descritores utilizados foram: doença renal crônica (*Chronic Kidney disease* [CKD]), mortalidade (*mortality*) e deficiência de vitamina D (*vitamin D deficiency*).

A coleta de dados foi realizada entre os meses de junho e agosto de 2020 por dois autores, de forma independente e concomitante, nas bases de dados LILACS (Literatura Latino-Americana de saúde), MEDLINE (*Medical Literature Analysis and Retrieval System Online*), e PubMed (*US National Library of Medicine*) e na biblioteca eletrônica SciELO (*Scientific Electronic Library Online*). A escolha dessas bases de dados deu-se pela relevância científica e relação do tema com o conteúdo indexado.

Foram encontrados 79 potenciais estudos, sendo 19 na LILACS; três na MEDLINE; 56 na PubMed e um na SciELO, sendo a busca realizada sem utilização de filtros.

Para o processo de seleção da amostra - terceira etapa, estabeleceu-se como critérios de inclusão: artigos disponíveis *online* no formato completo para leitura e nos idiomas português e inglês. Como critérios de exclusão, foram desconsiderados relatos de caso/experiência, teses, dissertações, capítulos de livro, notícias, editoriais e textos não científicos.

Inicialmente, foi feita uma leitura flutuante para pré-análise do material escolhido. Aqueles que apresentavam bom delineamento metodológico, objetivos claramente definidos, resultados que atendessem à questão norteadora e publicados no período de 2013 a 2020. Desconsiderou-se os estudos duplicados para leitura seletiva. Com base nas publicações selecionadas durante a busca e obedecendo rigorosamente aos critérios de inclusão e exclusão apresentados, realizou-se a leitura do título e do resumo de cada artigo, para a obtenção da amostra final, resultando em 14 publicações, sendo seis na LILACS, quatro na PubMed, três na MEDLINE e um na Scielo, publicados no período de janeiro de 2013 a

agosto de 2020.

Para a análise crítica - quarta etapa, buscou-se cuidadosamente cada informação obtida por meio dos artigos selecionados, identificando os dados mais relevantes que respondessem à questão de pesquisa. Para isso, realizou-se a leitura integral dos artigos, selecionando as seguintes informações: periódico, título, autoria, ano/país, objetivo, metodologia, resultado e conclusão. Além disso, os estudos foram classificados de acordo com o nível de evidência, a saber: Nível 1: obtido por meio de meta-análise de estudos clínicos controlados e com randomização; Nível 2: obtido por estudo com desenho experimental; Nível 3: delineamento de pesquisas quase experimentais; Nível 4: que emergem de estudos de coorte e de caso-controle delineados; Nível 5: que surgem de revisão sistemática de estudos descritivos e qualitativos; Nível 6: derivados de um único estudo descritivo ou qualitativo e; Nível 7: oriundos de opiniões de autoridades ou relatório de comitê de especialistas⁽⁹⁾.

A análise e a síntese dos dados extraídos dos artigos foram realizadas de forma descritiva, possibilitando observar, contar, descrever e

classificar os dados, com o intuito de reunir o conhecimento produzido sobre o tema explorado na revisão⁽¹⁰⁾.

RESULTADOS

Para a síntese e apresentação dos resultados da revisão, elaborou-se um quadro contendo a identificação dos estudos, bem como nível de evidência, objetivos, métodos, resultados e conclusão (Quadro 1).

Nesta revisão integrativa, foram descritos 14 artigos científicos que atenderam rigorosamente à seleção da amostra previamente estabelecida, sendo seis artigos encontrados na base de dados LILACS, quatro na PubMed, três na MEDLINE e um na Scielo. Quanto ao idioma, 85,7% dos artigos selecionados estão na língua inglesa. De acordo com o ano de publicação, foi constatado que 2013 e 2017 tiveram o maior número de produção de artigos, com três artigos publicados, em cada ano. Quanto ao método dos artigos selecionados, sete foram revisão de literatura, duas revisões sistemática com meta-análise, dois estudos transversais, um de revisão sistemática e dois ensaios clínicos randomizados.

Quadro 1. Distribuição dos estudos, segundo identificação, nível de evidência, objetivos, métodos, resultados e conclusão. São Luís, MA, 2020.

Identificação	Objetivos	Métodos	Resultados	Conclusão
Duranton ⁽¹¹⁾ et al., 2013 <i>American Journal of Nephrology</i> Nível de evidência: 5	Avaliar a associação entre o uso de vitamina D e causas de mortalidade e mortalidade cardíaca em pacientes com DRC.	Revisão sistemática com meta-análise	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 à redução da mortalidade em pacientes com DRC.
Melamed Filho ⁽¹²⁾ et al., 2013 <i>Brazilian Journal of Nephrology</i> Nível de evidência: 6	Relacionar a deficiência de vitamina D e sua participação na patogênese da doença renal e os desfechos na doença renal.	Estudo de revisão	A deficiência de vitamina D foi associada com a incidência de mortalidade cardiovascular e mortalidade por todas as causas nos pacientes renais crônicos.	Baixos níveis séricos de 25(OH) D foram associados à mortalidade por todas as causas, incluindo cardiovascular, bem como o aumento do risco de comorbidades.
Zheng ⁽⁶⁾ et al., 2013 <i>BMC Nephrology</i> Nível de evidência: 5	Avaliar se a suplementação de vitamina D reduz a mortalidade em pacientes com DRC com e sem tratamento dialítico.	Revisão sistemática	Os participantes que receberam vitamina D tinham taxa de mortalidade mais baixa em relação àqueles que não receberam tratamento.	A vitamina D foi associada com a diminuição da mortalidade por todas as causas e mortalidade cardíaca em pacientes com DRC.
Mann ⁽¹³⁾ et al., 2014 <i>Clinical Kidney Journal</i> Nível de evidência: 6	Avaliar se a suplementação com vitamina D altera o risco relativo sobre todas as causas de mortalidade e mortalidade cardiovascular em pacientes com DRC.	Estudo de revisão	Não foi identificado nenhum efeito significativo do tratamento de vitamina D sobre as causas de mortalidade, mortalidade cardíaca ou sérios eventos cardíacos adversos.	Traz pouca evidência dos efeitos da suplementação da vitamina D sobre as causas de mortalidade e mortalidade cardíaca, assim como sua ação em eventos cardíacos comparados com placebo.
Parikh ⁽¹⁴⁾ et al., 2014 <i>Seminars in Dialysis</i> Nível de evidência: 6	Discutir as evidências por trás do uso de formas de vitamina D em pacientes em tratamento dialítico.	Estudo de revisão	A vitamina D pode ter efeitos pleotrópicos em pacientes dialíticos, efeitos sobre órgãos e resultados que não são relacionados ao metabolismo mineral e ósseo.	Os dados demonstram que o uso de vitamina D melhora a sobrevida, contudo, essa associação não é constatada nos estudos observacionais.
Ferreira ⁽¹⁵⁾ et al., 2015 <i>Portuguese Journal of Nephrology and Hypertension</i> Nível de evidência: 6	Discutir sobre a fisiologia da vitamina D e as consequências da deficiência de vitamina D na DRC e transplantados renais.	Estudo de revisão	Todos os estudos demonstraram eficácia na redução do Paratormônio (PTH) e efeitos positivos sobre a mortalidade.	Deficiência de vitamina D foi associada à doença cardiovascular, que é a principal causa de morte na DRC.
Sekercioglu ⁽¹⁶⁾ et al., 2016 <i>Renal Failure</i> Nível de evidência: 5	Comparar os efeitos do <i>cinacalcet</i> versus o tratamento padrão em pacientes com o distúrbio mineral ósseo da DRC.	Revisão sistemática com meta-análise	Os resultados não foram conclusivos quanto ao impacto e efeitos do <i>cinacalcet</i> na redução de hospitalização devido os eventos cardiovasculares, mortalidade cardíaca e mortalidade sobre todas as causas em paciente com DRC.	O <i>cinacalcet</i> diminui as taxas de paratireoidectomia em pacientes com distúrbio mineral ósseo da DRC, mas não apresenta influência sobre a mortalidade.

Continua...

Identificação	Objetivos	Métodos	Resultados	Conclusão
Magalhães ⁽¹⁷⁾ et al., 2017 <i>PloSOne</i> Nível de evidência: 6	Avaliar as características clínicas e laboratoriais nos pacientes em diálise renal e identificar fatores de risco que contribuem para sua mortalidade.	Estudo transversal	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 arteriovenosa, idade avançada e baixos níveis de vitamina D.	A combinação de avaliação clínica, parâmetros bioquímicos, e fatores de risco revelou que a mortalidade na diálise de início urgente é associada com maior idade e níveis deficientes de vitamina D.
Hou ⁽¹⁸⁾ et al., 2017 <i>BioMed Research International</i> Nível de evidência: 6	Avaliar o papel da vitamina D na calcificação vascular urêmica.	Estudo de revisão	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.
Shardlow ⁽¹⁹⁾ et al., 2017 <i>British Medical Journal Open</i> Nível de evidência: 6	Elucidar se pacientes com deficiência de vitamina D possuem os piores resultados nos estágios iniciais da DRC.	Estudo transversal	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.
Hamano ⁽²⁰⁾ , 2018 <i>Journal of Clinical & Experimental Nephrology</i> Nível de evidência: 4	Analisar fatores associados e preditores para doença renal crônica.	Ensaio clínico randomizado	Proteinúria de 2+ ou maior está associada com baixa de vitamina D; Doses maciças de vitamina D exacerbam a fibrose renal em camundongos.	A prescrição de vitamina D em receptores de transplante renal foi associada com menor morbidade e níveis baixos de vitamina D predizem piores resultados renais.
Brzózka ⁽²¹⁾ et al., 2018 <i>Nutrients</i> Nível de evidência: 6	Demonstrar a associação entre uso da vitamina D nos pacientes em diálise e com DRC e relação com sobrevida.	Estudo de revisão	Estudos demonstram que associação entre o uso de terapia ativa com vitamina D em pacientes com DRC aumenta a sobrevida. Quanto mais deficiência de vitamina D, maior o risco de comprometimento cardíaco em doentes renais.	A deficiência de vitamina D é presente em estágios iniciais de DRC, e a relação entre déficit de vitamina D e comprometimento da função contrátil cardíaca em renais crônicos existe.
Chen ⁽²²⁾ et al., 2019 <i>Kidney and Blood Pressure Research</i> Nível de evidência: 1	Investigar a relação entre as concentrações sanguíneas de vitamina D com eventos cardiovasculares em pacientes com DRC em hemodiálise e estágio terminal.	Ensaio clínico randomizado	Mediu-se o nível de vitamina D livre em pacientes acompanhados por seis meses. Foram registrados eventos cardiovasculares. Em pacientes sem qualquer evento, o nível sérico de vitamina D era significativamente maior.	As baixas concentrações séricas de vitamina D estão associadas a eventos cardiovasculares importantes em pacientes com DRC em diálise.
Junarta ⁽²³⁾ et al., 2019 <i>Nephrology</i> Nível de evidência: 5	Investigar o impacto da suplementação de vitamina D nos desfechos substitutos e eventos cardiovasculares de ensaios em DRC.	Estudo de revisão com meta-análise	Sugeriu-se que a suplementação de vitamina D em pacientes com DRC diminuiu a mortalidade, incluindo a mortalidade cardiovascular. Entretanto, a dose certa da suplementação de acordo com o paciente ainda requer mais estudos ao considerar diferentes genótipos para a proteína de ligação da vitamina D (DBP).	Embora os estudos sugiram resultados positivos, o uso de diferentes formulações de vitamina D limita a capacidade conclusiva.

Nos artigos explicitou-se 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 por causa cardiovascular e assim como para a 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.

Demonstrou-se nos estudos que a deficiência de vitamina D é prevalente em pessoas com doença renal crônica. Nos estudos observacionais e laboratoriais a suplementação com vitamina D e seus análogos apontou resultados significativos no aumento da sobrevida, reduzindo significativamente, a mortalidade por todas as causas e inclusive a mortalidade cardiovascular nessa população. Contudo, esses resultados não foram observados em ensaios clínicos melhor desenhados.

DISCUSSÃO

A partir da análise dos artigos, foi identificada alta prevalência da deficiência de

vitamina D em todos os estágios da DRC^(13,17-18). Sabe-se que maior parte da produção da vitamina D é adquirida por meio da síntese cutânea (Vitamina D₃ ou Colecalciferol) induzida pela luz solar (aproximadamente 80%) e o restante vem da alimentação e suplementos⁽²⁴⁾. E, nesse processo, o rim é um órgão chave na ativação e regulação dos níveis circulantes da vitamina D.

Nos últimos anos, a vitamina D não é mais considerada apenas um hormônio essencial ao metabolismo ósseo, cuja deficiência promove o aparecimento de osteopenia, osteoporose e osteomalácia. Demonstrou-se que sua deficiência está associada a várias condições clínicas, como hiperparatireoidismo secundário, diabetes mellitus, aumento do risco cardiovascular e progressão mais rápida da doença renal crônica⁽²⁵⁾.

No contexto da DRC é reconhecido que a deficiência de vitamina D é altamente prevalente e tem sido associada à hipertrofia ventricular esquerda e aumento da mortalidade, independentemente da calcificação vascular e rigidez. A maioria das pessoas com DRC apresenta restrição de ingestão proteica e calórica, o que contribuiu para os níveis

relativamente baixos de vitamina D observados nessa população⁽²⁶⁾.

Além disso, com a progressão da DRC, existe menor síntese cutânea de vitamina, devido ao fato das pessoas com essa doença sofrerem um aumento da pigmentação cutânea, estarem menos expostas à luz solar, malnutridos, apresentarem uma diminuição da massa renal, da taxa de filtração glomerular e da expressão de megalina, maior perda de metabólitos urinários de vitamina D com proteinúria evidente⁽²⁶⁾.

Outro dado encontrado neste estudo foi que a deficiência de vitamina D em pessoas com DRC estava associada a doença cardiovascular^(15,21-22) e aumento da mortalidade^(12,17,20). A deficiência da vitamina D relaciona-se a uma ampla variedade de doenças agudas e crônicas, como doenças infecciosas, autoimunes, acidente vascular cerebral, diabetes tipo 2, doenças cardiovasculares, entre outras⁽²⁷⁾.

A maioria das pessoas em tratamento dialítico possui deficiência de vitamina D, tanto na forma ativa quanto na forma inativa. Essa deficiência, quando não tratada, leva ao hiperparatireoidismo secundário, e, quando estes estão associados aumentam ainda mais a taxa de mortalidade em renais crônicos⁽¹⁴⁾. A repercussão da deficiência da vitamina D no sistema cardiovascular das pessoas com DRC é alta, tendo sua maior expressão no sistema renina angiotensina aldosterona, com consequente aumento da pressão arterial, provocando calcificação vascular e tendo implicações no metabolismo lipídico⁽²⁸⁾.

Outro aspecto destacado⁽⁶⁾ é que a deficiência de vitamina D pode aumentar o risco de morte por eventos cardiovasculares. Os níveis séricos de PTH, cálcio e fósforo podem estar associados ao aumento deste risco, bem como dose, tempo de tratamento, frequência e quais fatores limitantes. No entanto, outros estudos com metodologias mais robustas precisam ser desenvolvidos.

Nas pesquisas analisadas, evidenciou-se que a suplementação de vitamina D pode aumentar a sobrevida de pessoas com DRC^(6,11,14,21-22,23) e auxiliar na melhora da calcificação arterial⁽¹⁶⁾. Estudo⁽¹⁵⁾ concluiu que a deficiência de vitamina D é um distúrbio comum na DRC que, quando diagnosticado e tratado de forma adequada, aumenta a sobrevida. Usar análogos de vitamina D que ativem os receptores seletivos de vitamina

D possuem melhores resultados, pelo fato destes exercerem efeitos imunomoduladores e anti-inflamatórios.

Em contraponto, alguns estudos^(13,16,19) destacaram a pouca influência da suplementação de vitamina D e o uso do *Cinacalcet* sobre a mortalidade. Estudo realizado em Taiwan⁽¹⁸⁾, 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, consequentemente atenuando a aterosclerose e o risco de eventos cardiovasculares nas pessoas com doença renal crônica.

A deficiência de vitamina D é um potencial fator de risco modificável. Entretanto, não há evidências conclusivas de que a suplementação com vitamina D e seus análogos aumentem a sobrevida das pessoas com DRC⁽¹⁹⁾. Essa falta de consenso é fruto da ausência de grandes ensaios clínicos e estudos prospectivos, o que ratifica os resultados de alguns estudos^(11-12,17). Esses pesquisadores alertam sobre a necessidade de ensaios clínicos para validar os benefícios da vitamina D. Destaca-se a ausência de estudos duplo cego, ensaios clínicos controlados e ensaios clínicos randomizados⁽¹³⁾.

Estudo⁽¹³⁾ evidencia categoricamente que não há nenhum efeito quantificável do tratamento de vitamina D sobre a mortalidade por todas as causas em pessoas com DRC quando ocorre a comparação do uso de vitamina D e placebo. Destaca que o uso clínico prolongado da suplementação de vitamina D dentro da população de doentes renais contrasta com inconsistentes resultados de ensaios clínicos, e a elaboração de estudos em pessoas com DRC é que permitirá a real avaliação dos possíveis benefícios da vitamina D no contexto da DRC.

Diante da necessidade de assegurar uma prática assistencial embasada em evidências científicas, a revisão integrativa torna-se uma ferramenta no campo da saúde, pois sumariza as pesquisas disponíveis sobre determinada temática e direciona a prática fundamentando-se em conhecimento científico. Embora combinar dados de delineamento de pesquisa diversos seja complexo e desafiador, a condução da revisão integrativa, a partir da inclusão de uma sistemática e rigorosa abordagem do processo,

particularmente da análise de dados, resulta na diminuição de vieses e erros. Portanto, é imperativo firmar a revisão integrativa como instrumento válido da Prática Baseada em Evidências, sobretudo no cenário da enfermagem brasileira.

Soma-se a importância do conhecimento desta temática aos profissionais de enfermagem e espera-se que o mapeamento das evidências desta revisão de literatura possa apoiar as práticas e agregar valor no processo de trabalho dos enfermeiros, principalmente aqueles que cuidam de pessoas com doenças renais.

A heterogeneidade dos estudos selecionados e até mesmo possibilidade de vieses em estudos individuais descritos são características não controladas neste tipo de estudo são considerados como limitação da pesquisa.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Sabe-se que a vitamina D possui importante papel na saúde, e, principalmente no contexto da doença renal crônica, uma das doenças crônicas não transmissíveis com aumento na mortalidade tanto no Brasil como no mundo.

Nos estudos analisados, observou-se que a causa de morte mais frequente nas pessoas com doença renal crônica ocorre devido aos eventos cardiovasculares e, em grande parte dos óbitos, há significativas reduções dos níveis séricos de vitamina D e seus análogos.

A deficiência de vitamina D e a mortalidade cardiovascular são condições muito prevalentes nas pessoas com DRC; assim, há uma intrínseca relação entre essas duas condições. Todavia, ainda é discutível se a suplementação de vitamina D reduz a mortalidade cardiovascular em pessoas com essa condição, sendo necessários pesquisas e testes em ensaios clínicos.

VITAMIN D DEFICIENCY AND CARDIOVASCULAR MORTALITY IN CHRONIC KIDNEY DISEASE: INTEGRATIVE REVIEW

ABSTRACT

Objective: To analyze scientific studies that have addressed vitamin D deficiency and cardiovascular mortality in people with chronic kidney disease. **Method:** This is an integrative literature review conducted through the LILACS, PubMed and Medline databases, and through the SciELO electronic library, using the 'vitamin D deficiency', 'cardiovascular mortality' and 'chronic kidney disease' descriptors, with 14 articles being selected for analysis. **Results:** By analyzing the selected articles, it was possible to identify that vitamin D deficiency and cardiovascular mortality are very common conditions in chronic renal patients and, for this reason, there are hypotheses that correcting this deficiency may have beneficial effects on the disease and cardiovascular mortality in this population. **Conclusion:** There is an intrinsic relationship between vitamin D deficiency and cardiovascular mortality. However, it is still debatable whether vitamin D supplementation reduces cardiovascular mortality in chronic renal patients. Such hypothesis needs to be tested in clinical trials, which gives cause for the need to develop further research on the theme.

Keywords: Vitamin D deficiency. Mortality. Chronic Kidney Disease.

DEFICIENCIA DE VITAMINA D Y MORTALIDAD CARDIOVASCULAR EN LA ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA: REVISIÓN INTEGRADORA

RESUMEN

Objetivo: analizar los estudios científicos desarrollados sobre la deficiencia de vitamina D y la mortalidad por causa cardiovascular en las personas con enfermedad renal crónica. **Método:** se trata de una revisión integradora de la literatura a partir de las bases de datos LILACS, PubMed, Medline y en la biblioteca electrónica SciELO, utilizando los descriptores deficiencia de vitamina D; mortalidad cardiovascular y enfermedad renal crónica, siendo seleccionados 14 artículos para el análisis. **Resultados:** a partir del análisis de los artículos seleccionados, fue posible identificar que la deficiencia de vitamina D y la mortalidad cardiovascular son condiciones muy frecuentes en enfermos renales crónicos y, por ello, se discuten hipótesis de que la corrección de esta deficiencia puede ejercer efectos benéficos sobre la enfermedad y mortalidad cardiovascular en esta población. **Conclusión:** hay una intrínseca relación entre la carencia de vitamina D y la mortalidad cardiovascular. Sin embargo, aún es discutible si la suplementación de vitamina D reduce la mortalidad cardiovascular en los enfermos renales crónicos. Tal hipótesis necesita ser probada en ensayos clínicos, fomentando la necesidad de desarrollarse más investigaciones sobre el tema.

Palabras clave: Deficiencia de vitamina D. Mortalidad. Insuficiencia Renal Crónica.

REFERÊNCIAS

1. Malta DC, Bernal RTI, Lima MG, Araujo SSCD, Silva

MMAD, Freitas MIDF et al. Noncommunicable diseases and the use of health services: analysis of the National Health Survey in Brazil. *Rev Saude Publica*. 2017; 51(Suppl 1): 4s. Doi: <http://dx.doi.org/10.1590/s1518-8787.2017051000090>

2. Bastos MG, Kirsztajn GM. Chronic kidney disease: importance of early diagnosis, immediate referral and structured interdisciplinary approach to improve outcomes in patients not yet on dialysis. *J Bras Nefrol.* 2011; 13(4): 93-108. Doi: <http://dx.doi.org/10.1590/S010128002011000100013>
3. Pereira ERS, Pereira ADC, Andrade GB, Naghenetti AV, Pinto FKMS, Batista SR, et al. Prevalence of chronic renal disease in adults attended by the Family health strategy. *J Bras Nefrol.* 2016; 38(1): 22-30. Doi: <http://dx.doi.org/10.5935/0101-2800.20160005>
4. Alani H, Tamimi A, Tamimi N. Cardiovascular co-morbidity in chronic kidney disease: Current knowledge and future research needs. *World J Nephrol.* 2014; 13(3):156-168. Doi:10.5527/wjn.v3.i4.156
5. Monteiro Junior FDC, Mandarino, NR, Salgado, JVL, Lages JS, Filho NS. Deficiência de Vitamina D: um Novo Fator de Risco Cardiovascular? *Rev Bras Cardiol.* 2014; 12(2): 356-365. Disponível em: <http://www.rbconline.org.br/artigo/deficiencia-de-vitamina-d-um-novo-fator-de-risco-cardiovascular/>
6. 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 Nephrol.* 2013; 14(3): 1-13. Doi: 10.1186/1471-2369-14-199
7. Cozzolino M, Covic A, Placencia BM, Konstantinos X. Treatment failure of active vitamin D therapy in chronic kidney disease: Predictive factors. *Am J Nephrol.* 2015; 42(3):228-236. Doi:<https://doi.org/10.1159/000441095>
8. Mendes KDS, Silveira RCCP, Galvão CM. Use of the bibliographic reference manager in the selection of primary studies in integrative reviews. *Texto contexto - enferm.* [Internet]. 2019 [cited 2020 July 20]; 28: e20170204. Doi: <http://dx.doi.org/10.1590/1980-265x-tce-2017-0204>
9. Melnyk BM, Finout-Overholt E. Evidence-based practice in nursing & healthcare: a guide to best practice. *Crit Care Nurse.* 2014; 34(3):174-178.
10. Polit DF, Beck CT. Fundamentos de pesquisa em enfermagem: avaliação de Evidências para a Prática da Enfermagem. 9a ed. Porto Alegre (RS): Artmed; 2018.
11. Duranton F, Ortiz MER, Duny Y, Rodriguez M, Daurès P, Argilés A. Vitamin D Treatment and Mortality in Chronic Kidney Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Nephrol.* 2013; 239-248. Doi: <http://dx.doi.org/10.1159/000346846>
12. Filho AJJ, Melamed ML. Vitamin D and Kidney Disease. What we know and what we do not know *J Bras Nefrol.* 2013; 323-331. Doi: <http://dx.doi.org/10.5935/0101-2800.20130051>
13. Mann MC, Hoobs AJ, Hemmelgarn BR, Roberts DJ, Ahmed SB, Rabi DM. Effect of oral vitamin D analogs on mortality and cardiovascular outcomes among adults with chronic kidney disease: a meta-analysis. *Clin Kidney J.* 2014; 41-48. Doi: <http://dx.doi.org/10.1093/ckj/sfu122>
14. Parikh C, Gutgarts V, Eisenberg E, Melamed ML. Vitamin D and Clinical Outcomes in Dialysis. *Semin Dial.* 2014; 28(6):604-609. Doi:<http://dx.doi.org/10.1111/sdi.12446>
15. Ferreira A, Aires I, Nolasco F, Machado D, Macário F, Neves PL, et al. Benefits of selective vitamin D receptor activators in kidney transplanted patients. *Port J Nephrol Hypert.* 2015; 29(3):194-206. Disponível em: http://www.scielo.mec.pt/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S087201692015000300003&lng=en
16. Sekercioglu N, Busse JW, Sekercioglu MF, Agarwal A, Shaikh S, Lopes LC, et al. Cinacalcet versus standard treatment for chronic kidney disease: a systematic review and metaanalysis. *Ren Fail.* 2016; 38(6):857-874. Doi: <http://dx.doi.org/10.3109/0886022X.2016.1172468>
17. Magalhães LP, Reis LMD, Gracioli FG, Pereira BJ, Oliveira RBD, Souza AALD, et al. Predictive Factors of One-Year Mortality in a Cohort of Patients Undergoing Urgent-Start Hemodialysis. *PLoS One.* 2017; 1(3):1-8. Disponível em: <https://observatorio.fm.usp.br/handle/OPI/18996>
18. Hou YC, Liu WC, Zheng CM, Yen TH, Lu KC. Role of Vitamin D in Uremic Vascular Calcification. *BioMedRes.Int.* 2017; 1-11. DOI: <https://doi.org/10.1155/2017/2803579>
19. Sharrow A, McIntyre NJ, Fluck RJ, McIntyre CW, Taal MW. 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. *BMJ Open.* 2017; 28(4): 83-92. Doi: <http://dx.doi.org/10.1136/bmjopen-2017-016528>
20. Hamano T. Vitamin D and renal outcome: the fourth outcome of CKD-MBD? Oshima Award Address 2015. *J Clin Exp Nephrol.* 2018; 22(3): 249-256. Doi: <http://dx.doi.org/10.1007/s10157-017-1517-3>
21. Brzozka AG, Franzyk B, Ryż AC, Olszewski R, Ryż J. Impact of Vitamin D on the Cardiovascular System in Advanced Chronic Kidney Disease (CKD) and Dialysis Patients. *Nutrients.* 2018; 10(4):709-718. Doi:<http://dx.doi.org/10.3390/nu10060709>
22. Chen X, Lu YP, Luo T, Wu HW, Cai SF, Tian M, et al. Free 25-Vitamin D Is Correlated with Cardiovascular Events in Prevalent Hemodialysis Patients but Not with Markers of Renal Mineral Bone Disease. *Kidney Blood Press Res.* 2019; 44(2):344-353. Doi:<http://dx.doi.org/10.1159/000499878>
23. Junarta J, Vivekanad JHA, Banerjee D. Insight into the impact of vitamin D on cardiovascular outcomes in chronic kidney disease. *Nephrology.* 2019; 24:781-90. Doi:<https://doi.org/10.1111/nep.13569>
24. Jean G, Souberbielle JC, Chazot C. Vitamin D in Chronic Kidney Disease and Dialysis Patients. *Nutrients.* 2017; 9(4) Doi:<https://doi.org/10.3390/nu9040328>
25. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). KDIGO clinical practice guidelines for the diagnosis, evaluation, prevention and treatment of chronic kidney disease mineral and bone disorder (CKD-MBD). *Kidney Int Suppl.* 2017; 7:1-59
26. Matsumoto AK, Maes M, Michelin AP, Soares AE, Semeão LO, Godeny P, et al. Vitamin D deficiency is not associated with increased oxidative stress in chronic kidney disease pre-dialysis patients. *Braz J Nephrol.* 2020; 42(4):420-8 Doi: <https://doi.org/10.1590/2175-8239-jbn-2019-0156>
27. Liu WC, Zheng CM, Lu CL et al: Vitamin D and immune function in chronic kidney disease. *Clin Chim Acta.* 2015; 450:135-44. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.cca.2015.08.011>
28. Jorge AJL, Cordeiro JR, Rosa MLG, Bianchi DBC. Deficiência da Vitamina D e Doenças Cardiovasculares *Int J Cardiovasc Sci.* 2018; [online]. aheadprint, PP.0-0 Doi:<https://doi.org/10.5935/2359-4802.20180025>

Endereço para correspondência: Dra Elza Lima da Silva. Avenida dos Portugueses, 1966, Bacanga, São Luís, Maranhão, Brasil. CEP: 65080-805

Data de recebimento: 18/12/2019

Data de aprovação: 26/02/2021