

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
INSTITUTO DE NUTRIÇÃO JOSUÉ DE CASTRO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM NUTRIÇÃO CLÍNICA**

**EFEITOS DA SUPLEMENTAÇÃO DE VITAMINA D EM MARCADORES
INFLAMATÓRIOS DE INDIVÍDUOS ADULTOS E IDOSOS COM DOENÇA
RENAL CRÔNICA: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA E METANÁLISE**

MARIA BEATRIZ CABRAL COUTINHO FERNANDES

**RIO DE JANEIRO
2022**

**EFEITOS DA SUPLEMENTAÇÃO DE VITAMINA D EM MARCADORES
INFLAMATÓRIOS DE INDIVÍDUOS ADULTOS E IDOSOS COM DOENÇA
RENAL CRÔNICA: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA E METANÁLISE**

Maria Beatriz Cabral Coutinho Fernandes

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Nutrição Clínica (PPGNC) do Instituto de Nutrição Josué de Castro (INJC) da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ), como parte dos requisitos necessários à obtenção do título de **Mestre em Nutrição Clínica**.

Orientadora: Profa. Dra. Claudia Teresa Bento

Coorientadora: Profa. Dra. Sofia Kimi Uehara

Rio de Janeiro

Novembro/2022

**EFEITOS DA SUPLEMENTAÇÃO DE VITAMINA D EM MARCADORES
INFLAMATÓRIOS DE INDIVÍDUOS ADULTOS E IDOSOS COM DOENÇA
RENAL CRÔNICA: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA E METANÁLISE**

Maria Beatriz Cabral Coutinho Fernandes

DISSERTAÇÃO SUBMETIDA AO CORPO DOCENTE DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM NUTRIÇÃO CLÍNICA DO INSTITUTO DE NUTRIÇÃO JOSUÉ DE CASTRO DA UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO, COMO PARTE DOS REQUISITOS NECESSÁRIOS À OBTENÇÃO DO GRAU DE **MESTRE EM NUTRIÇÃO CLÍNICA**.

Examinada por:

Profa. Dra. Claudia Teresa Bento, D.Sc. (orientadora)
UFRJ/INJC

Profa. Dra. Márcia Regina Simas Torres Klein, D.Sc. (revisora)
UERJ/INU

Profa. Dra. Tatiana Pereira de Paula, D.Sc.
UFRJ/INJC

Profa. Dra. Glorimar Rosa, D.Sc.
UFRJ/Faculdade de Medicina

RIO DE JANEIRO, RJ - BRASIL
NOVEMBRO/2022

FICHA CATALOGRÁFICA

CIP - Catalogação na Publicação

F363e Fernandes, Maria Beatriz Cabral Coutinho
Efeitos da suplementação de vitamina D em
marcadores inflamatórios de indivíduos adultos e
idosos com doença renal crônica: uma revisão
sistemática e metanálise / Maria Beatriz Cabral
Coutinho Fernandes. -- Rio de Janeiro, 2022.
76 f.

Orientadora: Claudia Teresa Bento.
Coorientadora: Sofia Kimi Uehara.
Dissertação (mestrado) - Universidade Federal do
Rio de Janeiro, Instituto de Nutrição Josué de
Castro, Programa de Pós-Graduação em Nutrição Clínica,
2022.

1. doença renal crônica. 2. vitamina D. 3.
suplementação. 4. efeitos anti-inflamatórios. 5.
inflamação. I. Bento, Claudia Teresa, orient. II.
Uehara, Sofia Kimi, coorient. III. Título.

Elaborado pelo Sistema de Geração Automática da UFRJ com os dados fornecidos pelo(a) autor(a), sob a responsabilidade de Miguel Romeu Amorim Neto - CRB-7/6283.

APRESENTAÇÃO

Meu interesse pela doença renal crônica teve início durante a graduação, quando tive a primeira oportunidade de conhecer a sua fisiopatologia, os aspectos nutricionais implicados no controle e progressão da doença e a dietoterapia preconizada para esta enfermidade.

Durante a Residência em Nutrição Clínica cursada no Hospital Universitário Clementino Fraga Filho (HUCFF/UFRJ), de 2018 a 2020, optei por ficar no setor de Nefrologia a fim de me aprofundar mais no tema. No meu trabalho de conclusão da residência, realizei um estudo longitudinal com a suplementação de 4000UI/semana de colecalciferol durante 8 semanas em pacientes em hemodiálise, no qual observei uma redução de marcadores inflamatórios nesta população. Este trabalho foi apresentado no XXI Congresso Paulista de Nefrologia, em 2021.

Assim, optei por dar prosseguimento ao estudo com meu projeto de mestrado. Apesar de atravessar algumas dificuldades, como a pandemia, que inviabilizou a coleta de dados na clínica de hemodiálise onde eu realizaria o estudo, a ideia de avaliar os efeitos da suplementação de vitamina D em pacientes com doença renal crônica permaneceu, logo, decidi alterar o desenho do estudo para uma revisão sistemática e metanálise sobre o mesmo tema.

Finalizo este trabalho após bastante estudo e aprendizado e convido-lhes a ler e a contribuir para que o fruto desta pesquisa seja uma publicação em revista científica.

Resumo da dissertação apresentada ao PPGNC/UFRJ como parte dos requisitos necessários para a obtenção do grau de **mestre em Nutrição Clínica**.

EFEITOS DA SUPLEMENTAÇÃO DE VITAMINA D EM MARCADORES
INFLAMATÓRIOS DE INDIVÍDUOS ADULTOS E IDOSOS COM DOENÇA
RENAL CRÔNICA: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA E METANÁLISE

Maria Beatriz Cabral Coutinho Fernandes

Novembro/2022

Orientadoras: Profa. Dra. Claudia Teresa Bento
Profa. Dra. Sofia Kimi Uehara

RESUMO

Introdução: As propriedades anti-inflamatórias da vitamina D têm sido estudadas em diversas enfermidades nas últimas décadas. No entanto, apesar de ensaios clínicos randomizados terem avaliado o efeito da suplementação da vitamina D na inflamação, os resultados na população com doença renal crônica (DRC) são inconsistentes.

Objetivo: avaliar o efeito da suplementação de vitamina D sobre marcadores inflamatórios de pacientes com DRC por meio de revisão sistemática e metanálise.

Métodos: foi realizada revisão sistemática de ensaios clínicos randomizados (ECRs) publicados até 2021, nas bases de dados *PUBMED*, *EMBASE*, *FSTA* e *Web of Science*. Realizou-se metanálise, considerando o modelo de efeito randômico. Esta revisão foi registrada no *International prospective register of systematic reviews (PROSPERO)*: CRD42021259293.

Resultados: 11 ECRs (n = 748) foram incluídos. A suplementação de vitamina D não reduziu as concentrações sanguíneas de proteína C reativa (PCR) (MD = 0,77mg/L; IC 95% = -0,46, 2,01; p = 0,22) ou interleucina-6 (IL-6) (MD = -1,21pg/mL; IC 95% = -4,04, 1,61; p = 0,40) após a suplementação, apesar de ter sido demonstrado um aumento nas concentrações sanguíneas de 25(OH)D (MD = 28,37ng/mL; IC 95% = 21,60, 35,15; p < 0,05).

Conclusões: A presente revisão sistemática e metanálise evidenciou que a suplementação de vitamina D não reduziu os marcadores inflamatórios avaliados, apesar de ter aumentado as concentrações de 25(OH)D de pacientes com DRC.

EFFECTS OF VITAMIN D SUPPLEMENTATION ON INFLAMMATORY MARKERS IN ADULT AND ELDERLY INDIVIDUALS WITH CHRONIC KIDNEY DISEASE: A SYSTEMATIC REVIEW AND META-ANALYSIS

Maria Beatriz Cabral Coutinho Fernandes
November/2022

Advisors: Professor Claudia Teresa Bento
Professor Sofia Kimi Uehara

ABSTRACT

Introduction: The anti-inflammatory properties of vitamin D have been studied in several diseases in the last decades. However, despite randomized clinical trials evaluating the effect of vitamin D supplementation on inflammation, results in chronic kidney disease (CKD) population are inconsistent.

Aim: to evaluate the effect of vitamin D supplementation on inflammatory markers in patients with CKD through a systematic review and meta-analysis.

Methods: a systematic review of randomized controlled trials (RCTs) published up to 2021 was performed in the PUBMED, EMBASE, FSTA and Web of Science databases. A meta-analysis was performed, considering the random effect model. This review was registered in International prospective register of systematic reviews (PROSPERO): CRD42021259293.

Results: 11 RCTs (n = 748) were included. Vitamin D supplementation did not reduce blood concentrations of C-reactive protein (CRP) (MD = 0.77mg/L; 95% CI = -0.46, 2.01; p = 0.22) or interleukin-6 IL-6 (MD = - 1.21pg/mL; 95% CI = -4.04, 1.61; p = 0.40) after supplementation, despite an increase in blood concentrations of 25(OH)D (MD = 28.37ng/ml; 95% CI = 21.60, 35.15; p < 0.05).

Conclusions: This systematic review and meta-analysis showed that vitamin D supplementation did not reduce the evaluated inflammatory markers, despite having increased 25(OH)D concentrations in patients with CKD.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	11
2 REFERENCIAL TEÓRICO	14
2.1 DOENÇA RENAL CRÔNICA	14
2.1.1 Definição, classificação e epidemiologia	14
2.2 VITAMINA D	16
2.2.1 Aspectos bioquímicos e fisiológicos da vitamina D	16
2.2.2 Recomendações dietéticas diárias de vitamina D	18
2.3 VITAMINA D E DRC	19
2.3.1 Ações metabólicas da vitamina D na DRC	19
2.3.2 Aspectos anti-inflamatórios da vitamina D na DRC	21
2.3.3 Consumo dietético e suplementação de vitamina D na DRC	23
2.3.4 Tipos de suplementos e análogos de vitamina D	25
2.3.5 PTH e vitamina D: envolvimento no metabolismo ósseo e inflamação	26
3 HIPÓTESE	29
4 JUSTIFICATIVA	29
5 OBJETIVOS	30
5.1 OBJETIVO GERAL.....	30
5.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	30
6 MÉTODOS	31
6.1 PROTOCOLO E REGISTRO	31
6.2 ESTRATÉGIAS DE BUSCA	31
6.3 CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE.....	32
6.4 SELEÇÃO DE ESTUDOS	32
6.5 PROCESSO DE EXTRAÇÃO DE DADOS	33
6.6 AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DOS ENSAIOS CLÍNICOS RANDOMIZADOS INCLUÍDOS.....	33
6.7 ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	34
7 RESULTADOS	35
7.1 SELEÇÃO DOS ESTUDOS.....	35

7.2 CARACTERÍSTICAS DOS ESTUDOS.....	36
7.3 AVALIAÇÃO DO RISCO DE VIÉS.....	42
7.4 EFEITOS DA SUPLEMENTAÇÃO DA VITAMINA D NAS CONCENTRAÇÕES SANGUÍNEAS DE PCR.....	44
7.5 EFEITOS DA SUPLEMENTAÇÃO DA VITAMINA D NAS CONCENTRAÇÕES SANGUÍNEAS DE IL-6.....	45
7.6 EFEITOS DA SUPLEMENTAÇÃO DA VITAMINA D NAS CONCENTRAÇÕES SANGUÍNEAS DE 25(OH)D.....	45
7.7 EFEITOS DA SUPLEMENTAÇÃO DE COLECALCIFEROL NAS CONCENTRAÇÕES SANGUÍNEAS DE 25(OH)D.....	46
8 DISCUSSÃO.....	48
9 CONCLUSÕES.....	52
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	53
APÊNDICE A – ESTRATÉGIAS DE BUSCA.....	71
APÊNDICE B – FORMULÁRIO DE AVALIAÇÃO DE ELEGIBILIDADE DOS ESTUDOS.....	75

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Fluxograma PRISMA de seleção dos estudos incluídos.....	35
Figura 2 - Risco de viés dos estudos incluídos.....	43
Figura 3 - Proporção de estudos com risco de viés alto, baixo e incerto.....	44
Figura 4 - Gráfico de <i>forest-plot</i> com a análise agrupada dos 7 estudos que avaliaram o efeito da suplementação de vitamina D no marcador inflamatório PCR, em mg/L.....	44
Figura 5 - Gráfico de <i>forest-plot</i> com a análise agrupada dos 4 estudos que avaliaram o efeito da suplementação de vitamina D no marcador inflamatório IL-6, em pg/mL.....	45
Figura 6 - Gráfico de <i>forest-plot</i> com a análise agrupada dos 11 estudos, com o efeito da suplementação de vitamina D nas concentrações sanguíneas de 25(OH)D, em ng/mL.....	46
Figura 7 - Gráfico de <i>forest-plot</i> com a análise agrupada dos 7 estudos que suplementaram o colecalciferol nas concentrações sanguíneas de 25(OH)D, em ng/mL.....	47

LISTA DE QUADROS E TABELAS

Quadro 1 - Prognóstico da DRC de acordo com a TFG e categoria de albuminúria.....	14
Quadro 2 - Estágios da DRC de acordo com a TFG.....	15
Quadro 3 - Categorias de albuminúria na DRC.....	15
Tabela 1 - Características dos ensaios clínicos randomizados incluídos (n=11) na revisão sistemática.....	40

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

7-DHC	7-dehidrocolesterol
25(OH)D	Calcidiol
1,25(OH) ₂ D	Calcitriol
BAFF	<i>B-cell activating factor</i>
BAFF-R	<i>B-cell activating factor receptor</i>
CAMP	Peptídeo antimicrobiano catelicidina
DCV	Doenças Cardiovasculares
DP	Diálise Peritoneal
DRC	Doença Renal Crônica
DRI	<i>Dietary Reference Intakes</i>
FGF23	<i>Fibroblast Growth Factor 23</i>
HD	Hemodiálise
IFN- γ	Interferon-Gama
IL	Interleucina
IL-1	Interleucina-1
IL-6	Interleucina-6
IL-8	Interleucina-8
IL-10	Interleucina-10
IL-18	Interleucina-18
IMC	Índice de Massa Corporal
IOM	<i>Institute of Medicine</i>
IP-10	<i>Interferon gamma-inducible protein 10</i>
KDIGO	<i>Kidney Disease: Improving Global Outcomes</i>
KDOQI	<i>Kidney Disease Outcomes Quality Initiative</i>
MCP-1	<i>Monocyte Chemoattractant Protein-1</i>
NF- κ B	<i>Factor nuclear kappa B</i>
PCR	Proteína C-reativa
PTH	Paratormônio
TC	Tratamento Conservador
TFG	Taxa de Filtração Glomerular
TGF- β	<i>Transforming growth factor beta</i>
TLR7	<i>Toll like receptor 7</i>
TLR9	<i>Toll like receptor 9</i>
TNF- α	<i>Tumor necrosis factor alpha</i>
TNFR-1	Receptor do fator de necrose tumoral-1
TNFR-2	Receptor do fator de necrose tumoral-2
TRS	Terapia Renal Substitutiva
UL	<i>Tolerable Upper Intake Level</i>
UVB	Ultravioleta B
VDR	<i>Vitamin D receptor</i>

1 INTRODUÇÃO

A doença renal crônica (DRC) caracteriza-se por um dano renal, ou um declínio da função renal, expresso pela taxa de filtração glomerular (TFG) abaixo de 60mL/min/1,73m², ou com implicações para a saúde, por pelo menos 3 meses (KIDNEY DISEASE: IMPROVING GLOBAL OUTCOMES, 2013; NATIONAL KIDNEY FOUNDATION, 2002).

A DRC é considerada terminal quando existe um declínio da TFG a cerca de 15mL/min/1,73m², sendo necessário iniciar uma terapia renal substitutiva (TRS) (KIDNEY DISEASE: IMPROVING GLOBAL OUTCOMES, 2013). A diálise (hemodiálise - HD ou diálise peritoneal - DP) é uma terapêutica utilizada para remover os solutos urêmicos e a água anormalmente acumulados, além de restabelecer o equilíbrio eletrolítico e ácido-básico do organismo (CUPPARI *et al.*, 2005).

A DRC constitui um problema de saúde pública mundial (WEBSTER *et al.*, 2017). Nos Estados Unidos, a prevalência de DRC entre os anos de 2011 e 2014 foi de 14,8%, sendo o estágio 3 da doença o mais prevalente (SARAN *et al.*, 2017). No Brasil, até julho de 2018, havia um total estimado de 133.464 pacientes em diálise, sendo 93,7% na modalidade hemodialítica, com média de aumento da prevalência anual para 23,5 por milhão de população, de acordo com o último Censo Brasileiro de Diálise (NEVES *et al.*, 2020).

A inflamação foi inicialmente descrita como um fator chave na progressão da DRC a partir de 1990, quando foi associada ao desenvolvimento de doenças cardiovasculares (DCV), desnutrição protéico-energética e mortalidade (STENVINKEL *et al.*, 1999; ZIMMERMANN *et al.*, 1999).

A fisiopatologia da inflamação na DRC ainda não está completamente elucidada, mas parece apresentar etiologia multifatorial, incluindo fatores exógenos como membranas dialíticas e cateteres venosos centrais para hemodiálise, além de estresse oxidativo, idade avançada, hipóxia, excesso de líquidos e sódio, disfunção imunológica e disbiose intestinal, acúmulo de toxinas urêmicas como indoxil-sulfato e produtos finais de glicação avançada (SUN *et al.*, 2016). Na fase terminal da DRC, a inflamação ainda é exacerbada por disfunção imune induzida pela uremia, *clearance* renal de citocinas insuficiente e resposta inflamatória à diálise (JANKOWSKA *et al.*, 2017; PODKOWIŃSKA; FORMANOWICZ, 2020).

Atualmente, uma correlação inversa entre a inflamação e a TFG já está bem estabelecida. Biomarcadores inflamatórios, como a interleucina-1 (IL-1), interleucina-6 (IL-6), proteína C reativa (PCR), fator de necrose tumoral- α (TNF- α) e fibrinogênio correlacionam-se negativamente com a função renal e positivamente com a albuminúria (GUPTA *et al.*, 2012), importante marcador de lesão renal.

Dentre os biomarcadores inflamatórios, a IL-6 parece ser o melhor preditor de comorbidade e desfecho na DRC (SUN *et al.*, 2016), sendo a citocina que melhor reflete a relação entre inflamação e mortalidade cardiovascular e mortalidade em geral em pacientes com DRC (KISIC *et al.*, 2016). A expressão acentuada de interleucina-8 (IL-8) e interleucina-18 (IL-18) também tem sido associada a um declínio na função renal (MALHOTRA *et al.*, 2020; MILAS *et al.*, 2020; ROMANOVA *et al.*, 2020). Os receptores solúveis receptor do fator de necrose tumoral-1 (TNFR1) e receptor do fator de necrose tumoral-2 (TNFR2) têm demonstrado um papel importante na progressão da aterosclerose e na DRC (BAE *et al.*, 2017; MURAKOSHI; GOHDA; SUZUKI, 2020).

Diversos fatores como o metabolismo de oxigênio, a toxicidade urêmica, a elevação de marcadores inflamatórios, a escassez de micronutrientes antioxidantes e a HD em pacientes com DRC resultam em estresse oxidativo (STEPNIEWSKA *et al.*, 2015). As toxinas urêmicas induzem a resposta inflamatória em pacientes com DRC (BORGES *et al.*, 2016; KAMIŃSKI *et al.*, 2017). Estudos demonstraram uma associação entre a inflamação e toxinas como indoxil-sulfato, p-cresil sulfato e ácido indol-3-acético (LAU *et al.*, 2018; ONAL *et al.*, 2019; ROSSI *et al.*, 2014). Os dois últimos estão relacionados com um aumento de IL-6 e PCR, respectivamente, nesta população (AZEVEDO *et al.*, 2016; ROSSI *et al.*, 2014).

A bioincompatibilidade da membrana dialítica parece ser responsável por um aumento na secreção de citocinas inflamatórias, tais como TNF- α , IL-6 e IL-1 (LIBETTA; SEPE; CANTON, 2010). Além disso, a HD induz à apoptose de células T, levando a uma linfopenia nesses pacientes (BORGES *et al.*, 2011). Na nefropatia diabética, a inflamação é desencadeada pela secreção de citocinas pró-inflamatórias, como a IL-1, IL-6, IL-18, proteína quimiotática de monócitos 1 (MCP-1) e TNF- α (YI *et al.*, 2017).

A insuficiência de vitamina D é caracterizada pelo calcidiol sérico - 25(OH)D - entre 20 e 29,9ng/mL, e a deficiência, abaixo de 20ng/mL (ZERKEWH, 2008). Estima-se que cerca de um bilhão de pessoas no mundo possua deficiência ou insuficiência de vitamina D, especialmente a população idosa (CASHMAN *et al.*, 2016; NAEEM, 2010).

A deficiência de vitamina D foi associada a alterações nas frações lipídicas, a uma redução na TFG, ao gênero masculino e a marcadores não-lipídicos de doenças cardiovasculares – PCR, ácido úrico, gama glutamil transferase, glicemia e hemoglobina glicada elevados (NAKHL *et al.*, 2018).

Existe uma prevalência de até 80% de hipovitaminose D na DRC (GOIS *et al.*, 2018). A deficiência desta vitamina está associada a diversas condições fisiopatológicas, incluindo doenças autoimunes e inflamatórias, infecções e câncer (DELUCA, 2016). Efeitos positivos da vitamina D em pacientes em HD (IBRAHIM *et al.*, 2015) e em pacientes portadores de diabetes *mellitus* tipo 2 (CALVO-ROMERO *et al.*, 2016) têm sido descritos na literatura. A suplementação com diferentes doses de vitamina D em pacientes com DRC têm demonstrado efeitos benéficos na atenuação da resposta inflamatória (LANG *et al.*, 2013) e do estresse oxidativo (KASHANI *et al.*, 2018).

Em indivíduos diabéticos submetidos à HD, a suplementação de vitamina D parece reduzir a expressão de citocinas pró-inflamatórias, como a IL-1, TNF- α e Interferon-Gama (IFN- γ) (KASHANI *et al.*, 2018) e de IL-6 e do paratormônio (PTH) em pacientes não diabéticos em tratamento conservador (KUMAR *et al.*, 2017). O paricalcitol, um análogo da vitamina D, parece reduzir fatores inflamatórios em células mononucleares do sangue periférico em pacientes com DRC em estágio avançado (RAYEGO-MATEOS *et al.*, 2020).

Contudo, as evidências a respeito dos benefícios da suplementação de vitamina D na atenuação da inflamação ainda são controversas. Uma revisão sistemática e metanálise realizada por Milajerdi e colaboradores (2019) evidenciou melhora da resistência à insulina e perfil lipídico, mas sem melhora nas concentrações de PCR em pacientes com DRC (MILAJERDI *et al.*, 2019). Outro estudo realizado com pacientes em HD não evidenciou melhora dos marcadores inflamatórios após a suplementação de colecalciferol (GREGÓRIO *et al.*, 2021).

O “KDOQI Clinical Practice Guideline for Nutrition in CKD: 2020 Update” recomenda que adultos com DRC 1-5 ou em pós-transplante com insuficiência ou deficiência de vitamina D devem fazer uso de ergocalciferol ou colecalciferol para corrigir as concentrações séricas desta, seguindo os mesmos critérios da população em geral, sendo 1000-2000UI/dia para sua repleção, enfatizando que uma terapêutica mais agressiva pode ser necessária para esta população (IKIZLER *et al.*, 2020).

2 REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 DOENÇA RENAL CRÔNICA

2.1.1 Definição, classificação e epidemiologia

A DRC é definida como anormalidades na estrutura ou função dos rins, presentes por no mínimo 3 meses, com implicações para a saúde. A DRC pode ser classificada de acordo com a etiologia, TFG e categoria de albuminúria (Quadro 1) (KIDNEY DISEASE: IMPROVING GLOBAL OUTCOMES, 2013). A presença de um ou mais marcadores de dano renal ou a TFG inferior a 60mL/min/1,73m² (DRC estágios 3A a 5), quando persistentes por mais de 3 meses, caracterizam a doença (KIDNEY DISEASE: IMPROVING GLOBAL OUTCOMES, 2013).

Quadro 1 - Prognóstico da DRC de acordo com a TFG e categoria de albuminúria¹

Prognóstico de DRC de acordo com a categoria do RFG e a albuminúria: KDIGO 2012				Categorias de albuminúria persistente Descrição e intervalos		
				A1	A2	A3
				Normal a levemente aumentada < 30 mg/g < 3 mg/mmol	Moderadamente aumentada 30-300 mg/g 3-30 mg/mmol	Gravemente aumentada > 300 mg/g > 30 mg/mmol
Categorias de RFG (ml/min/1,73m ²) Descrição e intervalo	E1	Normal ou alto	≥ 90			
	E2	Levemente diminuído	60-89			
	E3a	Leve a moderadamente diminuído	45-59			
	E3b	Moderado a extremamente diminuído	30-44			
	E4	Extremamente diminuído	15-29			
	E5	Doença renal terminal	≤ 15			

Fonte: KDIGO, 2013.

São considerados marcadores de lesão renal a albuminúria (taxa de excreção urinária de albumina ≥ 30mg/24h ou razão albumina/creatinina urinária ≥ 30mg/g), presença de elementos anormais em sedimento urinário, anormalidades eletrolíticas por distúrbios tubulares, disfunção histológica, alterações estruturais detectadas por exames de imagem ou história de transplante renal (KIDNEY DISEASE: IMPROVING GLOBAL OUTCOMES, 2013).

¹ Legendas: DRC = doença renal crônica; RFG = ritmo de filtração glomerular.

A TFG indica o grau de disfunção renal, ou seja, quanto menor a filtração glomerular, mais avançado o estágio da DRC. O Quadro 2 ilustra as categorias da DRC de acordo com as respectivas taxas de filtração glomerular (KIDNEY DISEASE: IMPROVING GLOBAL OUTCOMES, 2013). Similarmente, pode-se classificar os graus de albuminúria na DRC, sendo que, quanto maior a taxa de excreção urinária de albumina, maior o dano renal (Quadro 3) (KIDNEY DISEASE: IMPROVING GLOBAL OUTCOMES, 2013).

Quadro 2 - Estágios da DRC de acordo com a TFG²

Categoria de TFG	TFG (ml/min/1.73m ²)	Termos
G1	≥ 90	Normal ou alta
G2	60-89	Levemente reduzida
G3a	45-59	Leve a moderadamente reduzida
G3b	30-44	Moderada a gravemente reduzida
G4	15-29	Gravemente reduzida
G5	< 15	Falência renal

Fonte: Adaptação de KDIGO, 2013.

Quadro 3 - Categorias de albuminúria na DRC

Categoria	Taxa de excreção urinária de albumina (mg/24h)	Relação albumina/creatinina urinária		Termos
		(mg/mmol)	(mg/g)	
A1	< 30	< 3	< 30	Normal a levemente aumentada
A2	30-300	3-30	30-300	Moderadamente aumentada ³
A3	>300	> 30	>300	Gravemente aumentada ⁴

Fonte: Adaptação de KDIGO, 2013.

² Legendas: DRC = Doença renal crônica; TFG = Taxa de filtração glomerular.

³ Relativa a concentrações de adultos jovens.

⁴ Incluindo síndrome nefrótica (excreção de albumina usualmente > 2200mg/24h).

A estimativa de prevalência global da DRC é de 13,4%, e para pacientes que necessitam de algum tipo de TRS, estima-se cerca de 4902 a 7083 milhões de pessoas (LV; ZHANG, 2019). De acordo com o último Censo Brasileiro de Diálise, referente ao período de 2009-2018, até julho de 2018, cerca de 133.464 de pessoas realizava algum tratamento dialítico (NEVES *et al.*, 2020). As taxas de prevalência e incidência de pacientes com DRC foram de 640 e 204 por milhão de população, respectivamente. Do total de pacientes incluídos na taxa de prevalência, 92,3% estavam em HD e 7,7% em diálise peritoneal (DP), com 29.545 (22,1%) em fila para transplante (NEVES *et al.*, 2020).

2.2 VITAMINA D

2.2.1 Aspectos bioquímicos e fisiológicos da vitamina D

A vitamina D é considerada um hormônio esteroide, sendo mais conhecida pelo seu papel na regulação das concentrações de cálcio e fósforo no organismo e na mineralização óssea. Há cerca de 11 anos, descobriu-se que o receptor de vitamina D está presente em vários tipos de células, o que sugere que este hormônio exerce efeitos biológicos em diversas enfermidades, como diabetes *mellitus*, hipertensão arterial sistêmica, câncer e doenças autoimunes, cardiovascular e neurodegenerativas (WEYSMAN, 2010).

A vitamina D apresenta-se como ergocalciferol ou vitamina D₂, sintetizada em plantas a partir do seu precursor ergosterol, e colecalciferol ou vitamina D₃, sintetizada na pele a partir da irradiação ultravioleta do 7-deidrocolesterol (7-DHC, pró-vitamina D₃). O 7-DHC, após a exposição aos raios UVB, sofre uma clivagem fotoquímica que dá origem à pré-vitamina D₃. Esta, em torno de 48h, sofre um rearranjo molecular que resulta na formação do colecalciferol (vitamina D₃) (HOLICK, 2007).

A diferença da vitamina D₂ para a D₃ é a sua estrutura química (uma ligação dupla entre os carbonos 22 e 23 e um grupo metil na D₂), que faz com que a D₃ tenha maior atividade biológica do que a D₂ (WU-WONG, 2007). Ambas as formas (ergocalciferol e colecalciferol) compartilham vias metabólicas similares (JEAN; SOUBERBIELLE; CHAZOT, 2017). A vitamina D₂ é mais comumente encontrada em fontes vegetais e alimentos fortificados (GOIS *et al.*, 2017; JEAN; SOUBERBIELLE; CHAZOT, 2017).

Cerca de 80 a 90% dos estoques da vitamina D é proveniente da exposição solar. Indivíduos afrodescendentes, idosos e aqueles que residem em países de alta latitude comumente apresentam menor síntese cutânea de vitamina D. As principais fontes de vitamina D na dieta humana são peixes gordurosos, ovos e leite enriquecido (DANTAS *et al.*, 2009).

Tanto a vitamina D₂ quanto a D₃ atingem a circulação sanguínea e podem ser armazenadas no tecido adiposo ou transportadas até o fígado, sendo convertidas em 25(OH)D pela enzima 25-D-hidroxilase. A 25(OH)D possui baixa atividade metabólica, mas constitui a principal forma circulante de vitamina D no organismo (HOLICK, 2006). A 25(OH)D é transportada até os rins, onde é filtrada e reabsorvida através da sua ligação à membrana apical do túbulo proximal ao complexo megalina/cubilina. Posteriormente, ela é convertida pela enzima 1 α -hidroxilase em 1,25-di-hidroxi-vitamina D - 1,25(OH)₂D ou calcitriol -, sua forma ativa (ROSEN, 2011).

Até o ano de 1971, quando a CYP27B1 ou 1- α -hidroxilase renal foi identificada, acreditava-se que os rins fossem os únicos órgãos produtores de 1,25(OH)₂D (FRASER; KODICEK, 1970). No entanto, atualmente já é sabido que diferentes tecidos são capazes de produzir a 1,25(OH)₂D localmente, graças à presença da enzima 1- α -hidroxilase nos tecidos extrarrenais (FU *et al.*, 1997). A produção local de 1,25(OH)₂D pela CYP27B1 com funções autócrina e parácrina tem sido descrita nos tecidos epitelial, placenta, tecido ósseo, glândulas endócrinas (paratireoides, ilhotas pancreáticas, tireoide, medula adrenal, gônadas), além do cérebro, fígado e endotélio (BIKLE; PATZEK; WANG, 2018). Dados experimentais sugerem que a regulação da 1- α -hidroxilase local escapa aos padrões clássicos da isoforma renal e deve-se a estímulos específicos do tecido local (BIKLE; PATZEK; WANG, 2018).

O calcitriol desempenha sua função biológica através da sua ligação ao receptor nuclear de vitamina D (VDR). O VDR possui maior afinidade pela 1,25(OH)₂D do que pela 25(OH)D (HOLICK, 2007). A síntese do calcitriol é estimulada pelo paratormônio (PTH), que é secretado pelas glândulas paratireoides na presença de hipocalcemia, e pela redução de fósforo sérico (ROSEN, 2011).

O calcitriol atua no tecido ósseo, no intestino e nos rins, induzindo o transporte de cálcio desses órgãos para o sangue. A produção deste é estimulada pelo PTH, através de um mecanismo de regulação negativa no qual a hipocalcemia induz a secreção do PTH (LIPS, 2006). Outro mecanismo pelo qual o calcitriol aumenta o cálcio sanguíneo é

induzindo a reabsorção de cálcio pelo túbulo distal renal (DELUCA *et al.*, 2004; LIPS, 2006).

Um achado importante foi a identificação do VDR nas paratireoides. O calcitriol é responsável por manter os genes precursores do PTH suprimidos (DARWISH *et al.*, 1999; JONES *et al.*, 1998). Através do seu receptor VDR, ele previne a produção de PTH. Em pacientes com DRC, a produção de calcitriol é comprometida, prejudicando o seu fornecimento às glândulas paratireoides que, na presença de hipocalcemia, são estimuladas a secretar quantidade elevada de PTH, resultando no hiperparatireoidismo secundário (SLATOPOLSKY *et al.*, 2003). Além desses efeitos, o calcitriol modula a ativação, proliferação e diferenciação de células imunológicas e inflamatórias através do VDR expresso nas mesmas (BHALLA *et al.*, 1983; BRENNAN *et al.*, 1987; CHUN *et al.*, 2014; MORGAN *et al.*, 2000; PROVVEDINI *et al.*, 1983), e eleva a produção e a ativação de células do sistema imunológico (células T regulatórias - Treg) (VAN BELLE *et al.*, 2011).

2.2.2 Recomendações dietéticas diárias de vitamina D

A recomendação para a ingestão diária de vitamina D triplicou na última *Dietary Reference Intakes* (DRI), publicada em 2011 (INSTITUTE OF MEDICINE, 2011). Homens e mulheres adultos de até 70 anos de idade devem ingerir 15 µg/dia de vitamina D (equivalente a 600UI/dia), e para indivíduos acima de 70 anos, a recomendação é de 20µg/dia (800UI/dia).

A ingestão máxima segura de vitamina D – *Tolerable Upper Intake Level* (UL) - é de 100µg/dia ou 4000UI/dia para indivíduos adultos de ambos os sexos. Os fatores determinantes para o estabelecimento destes valores levaram em consideração os possíveis efeitos de sua toxicidade, como a hipercalcemia, hipercalciúria, calcificação vascular e de tecidos moles, mortalidade por doenças cardiovasculares, alguns tipos de câncer, fraturas e quedas (ROSS *et al.*, 2011).

É necessário ressaltar que o *Institute of Medicine* (IOM) estabeleceu as recomendações dietéticas diárias de vitamina D considerando nenhuma ou uma mínima exposição solar pelos indivíduos, uma vez que a síntese cutânea desta vitamina depende de fatores como, por exemplo, a sazonalidade, pigmentação da pele, genética, uso de filtro solar e latitude (ROSS *et al.*, 2011).

Para se atingir uma concentração sérica de 25(OH)D acima de 30µg/mL, deve-se suplementar 1500-2000UI/dia de vitamina D por via oral. A vitamina D na forma de suplemento oral pode ser ingerida em jejum ou com alimentos, pois esta não exige gordura para ser absorvida (HOLICK, 2011). Para indivíduos deficientes em vitamina D, é recomendado um tratamento com 50000UI de vitamina D2 ou D3 uma vez na semana durante 8 semanas, ou 6000UI/dia de vitamina D2 ou D3 para se atingir uma concentração sérica de 30µg/mL, seguido de um período de manutenção, com a ingestão de 1500-2000UI/dia desta (HOLICK, 2011).

Adultos obesos necessitam 2-3 vezes mais vitamina D (6000-10000UI/dia) para prevenir e tratar a deficiência de vitamina D (ARUNABH *et al.*, 2003; WORTSMAN *et al.*, 2000). Pacientes que fazem uso de anticonvulsivantes, glicocorticoides e outras medicações responsáveis por espoliar a 25(OH)D e a 1,25(OH)₂D também podem requerer uma ingestão 2 a 3 vezes maior desta (no mínimo 6000-10000UI/dia) para prevenir ou tratar a sua deficiência (HOLICK, 2007).

2.3 VITAMINA D E DRC

2.3.1 Ações metabólicas da vitamina D na DRC

A DRC tem sido considerada um fator de risco para a deficiência de vitamina D, sendo altamente prevalente nessa população, especialmente nos estágios mais avançados da doença e em transplantados renais (FILIPOV *et al.*, 2015). Estudos realizados em países com diferentes climas evidenciaram uma alta prevalência de pacientes com DRC deficientes em vitamina D (CUPISTI *et al.*, 2015; CUPPARI, 2009). Indivíduos com concentrações sanguíneas de calcidiol inferiores a 15ng/mL apresentaram maior risco de mortalidade, mesmo após ajustes de acordo com os estágios da DRC e fatores confundidores (WEBSTER *et al.*, 2017).

Além da exposição solar, pigmentação da pele, idade e estilo de vida (CUPISTI *et al.*, 2015), a dieta restrita em fósforo, preconizada para pacientes renais em HD, parece contribuir para a hipovitaminose D nestes indivíduos, uma vez que esta dieta restringe também alimentos fonte de ergocalciferol e colecalciferol, que representam cerca de 20% do suprimento de 25(OH)D diário (KRASSILNIKOVA *et al.*, 2014).

Os principais fatores de risco para a deficiência de vitamina D incluem idade avançada, pigmentação da pele, uso de glicocorticoides, DRC, sazonalidade, obesidade e

diabetes *mellitus* (FIGUEIREDO-DIAS *et al.*, 2012; GIUSTINA *et al.*, 2020), além da exposição insuficiente à luz solar (CUPISTI *et al.*, 2015). A Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia recomenda que pacientes com insuficiências renal e hepática, aqueles com quadro de raquitismo e osteomalácia, portadores de osteoporose, idosos com história de quedas e fraturas, obesos, grávidas, lactentes, pacientes com síndromes de disabsorção (fibrose cística, doença de Crohn, cirurgia bariátrica), hiperparatireoidismo, doenças granulomatosas e linfomas devam mensurar suas concentrações de 25(OH)D por serem grupos de risco para a hipovitaminose D (MAEDA *et al.*, 2014). Adicionalmente, a proteinúria e a ingestão alimentar inadequada podem predispor indivíduos com DRC ao desenvolvimento da hipovitaminose D (CARAVACA-FONTÁN *et al.*, 2016; CUPISTI *et al.*, 2015; SILVA *et al.*, 2017).

A enzima 1- α -hidroxilase, produzida nos rins, converte a 25(OH)D em 1,25(OH)₂D, forma ativa da vitamina D (HOLICK, 2007). A atividade desta enzima reduz à medida que a doença renal progride, o que contribui para o hiperparatireoidismo secundário. Assim, a principal medida terapêutica para a prevenção e o tratamento do hiperparatireoidismo secundário em pacientes submetidos ao tratamento hemodialítico tem sido a suplementação de vitamina D (KDIGO, 2009), visto que a correção dos níveis de vitamina D por via alimentar exclusiva (ergocalciferol ou colecalciferol) pode não ser suficiente nestes pacientes (BHAN *et al.*, 2015).

A secreção de fator de crescimento fibroblástico 23 (FGF23), um hormônio produzido pelos osteócitos, eleva-se nos primeiros estágios da DRC no intuito de compensar a retenção de fósforo, secundária à redução do número de néfrons. O FGF23 inibe a expressão de 1- α -hidroxilase, o que leva conseqüentemente à redução dos níveis de 1,25(OH)₂D e, por fim, ao hiperparatireoidismo secundário (OBI *et al.*, 2015). Elevadas concentrações de FGF23 contribuem para o desenvolvimento da hipertensão arterial sistêmica, calcificação vascular e hipertrofia ventricular esquerda (VOGT; HAFFNER; LEIFHEIT-NESTLER, 2019). Em pacientes em HD e pós-transplantados renais, o FGF23 é um forte preditor de mortalidade, especialmente por DCV (PICHLER *et al.*, 2017).

A proteinúria também parece contribuir para a deficiência de vitamina D (JEAN; SOUBERBIELLE; CHAZOT, 2017). O complexo 25(OH)D-DBP (proteína ligadora de vitamina D) é eliminado na urina de pacientes com proteinúria. Pacientes com nefropatia diabética têm uma expressão reduzida de megalina nas células epiteliais, levando a uma

diminuição da reabsorção do complexo 25(OH)D-DBP na urina (THRAILKILL *et al.*, 2011).

Em um estudo de coorte prospectivo, a deficiência de vitamina D foi associada a uma maior incidência de albuminúria (DAMASIEWICZ *et al.*, 2013). No entanto, os ensaios clínicos randomizados que investiguem os efeitos do colecalciferol ou calcifediol em pacientes com DRC em tratamento conservador com proteinúria ainda são escassos e os resultados são inconclusivos (LEVIN *et al.*, 2017; SUSANTITAPHONG *et al.*, 2017). Até o presente momento, nenhum ensaio clínico randomizado foi realizado para verificar os efeitos benéficos da suplementação de colecalciferol nos desfechos da DRC (GOIS *et al.*, 2018).

Dada a alta prevalência de hipovitaminose D em indivíduos com DRC, as diretrizes internacionais de doenças minerais ósseas recomendam a suplementação de ergocalciferol ou colecalciferol nesses pacientes (EKNOYAN; LEVIN, A.; LEVIN, N. W., 2003; KIDNEY DISEASE: IMPROVING GLOBAL OUTCOMES (KDIGO) CKD-MBD UPDATE WORK GROUP, 2017). O *guideline* “*Kidney Disease: Improving Global Outcomes Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder*” (CKD-MBD), de 2009, sugere a suplementação de vitamina D em pacientes submetidos à terapia hemodialítica, para atingir concentrações sanguíneas de 25(OH)D \geq 30ng/ml (KDIGO, 2009).

Mais recentemente, o KDOQI ressalta que não estão bem definidos os critérios de adequação para suplementação da vitamina D na DRC, tampouco a dose e o tempo de suplementação a ser feito. Sabe-se, porém, que as concentrações sanguíneas de cálcio e fósforo devem ser dosadas periodicamente, especialmente em pacientes usando quelantes de fósforo contendo cálcio e/ou análogos de vitamina D (IKIZLER *et al.*, 2020).

2.3.2 Aspectos anti-inflamatórios da vitamina D na DRC

A deficiência de vitamina D pode contribuir para o desenvolvimento de distúrbios imunológicos e doenças infecciosas em pacientes com DRC (LIU *et al.*, 2015). A 1,25(OH)₂D exerce um papel importante na imunidade inata, uma vez que estimula a produção de agentes com função antimicrobiana, como a β -defensina 2 e o peptídeo antimicrobiano catelicidina (CAMP) (GOMBART *et al.*, 2005; SASSI; TAMONE; D’AMELIO, 2018; WANG *et al.*, 2004). A catelicidina, por sua vez, ainda induz a autofagia, outro mecanismo capaz de eliminar bactérias (LIU *et al.*, 2015).

Já na imunidade adaptativa, a vitamina D promove a função tolerogênica das células Treg, reduzindo o risco de desenvolvimento de doenças autoimunes (LIU *et al.*, 2015) e levando a uma transição de células Th1 para Th2, suprimindo o estado inflamatório (LEMIRE *et al.*, 1984). A vitamina D aumenta a expressão de citocinas Th2 anti-inflamatórias e anti-ateroscleróticas (IL-3, IL-4, IL-5, e IL-10) (BOONSTRA *et al.*, 2001; LANG *et al.*, 2013), além de aumentar a atividade de linfócitos Treg e inibir a secreção de citocinas Th1 pró-inflamatórias (IL-2, IFN- γ e TNF- α) (LANG *et al.*, 2013; SEIBERT, 2005; TAKAHASHI *et al.*, 2002; XU *et al.*, 1993).

A diferenciação de células T é correlacionada com a idade e com as concentrações sanguíneas de vitamina D em pacientes submetidos à HD. As células T se diferenciam no subtipo Th2 em pacientes com concentrações mais altas de vitamina D, sendo mais prevalente em indivíduos com idade mais avançada (LANG *et al.*, 2013). Um estudo realizado por Almeida e colaboradores (2019) evidenciou que a vitamina D é capaz de modular os monócitos considerados clássicos em monócitos inflamatórios. Assim, ela pode atuar modulando ou reduzindo a quantidade de monócitos com propriedades inflamatórias (ALMEIDA *et al.*, 2019).

As concentrações plasmáticas de IL-1, IL-6, TNF- α , PCR e fibrinogênio possuem uma correlação negativa com a função renal e positiva com a albuminúria (GUPTA *et al.*, 2012). O estado urêmico parece ativar a resposta inflamatória em monócitos *in vitro*, sendo minimizada com a suplementação de vitamina D. Tal fato sugere que a vitamina D desempenha um papel anti-inflamatório na uremia (BRITO *et al.*, 2020).

Um ensaio clínico randomizado realizado com 78 pacientes com DRC evidenciou que o grau de inflamação, mensurado pelas concentrações sanguíneas de IL-6, PCR e TNF- α , correlacionou-se negativamente com a 25(OH)D. Além disso, a gravidade da doença foi associada à maior inflamação, osteoporose e deficiência de vitamina D (LIU; LI, 2019).

Um estudo realizado por Sawinski e colaboradores (2010) demonstrou uma forte correlação entre a deficiência de 25(OH)D e um número elevado de células T de memória em pacientes submetidos à HD, sugerindo que uma concentração sanguínea de vitamina D insuficiente/deficiente contribui para a redução da síntese local de 1,25(OH) $_2$ D necessária para atingir concentrações suficientes nas células imunológicas, levando ao desenvolvimento de células T de memória alorreativas.

A suplementação com a vitamina D3 parece inibir a expressão de células T de memória alorreativas em até 1 ano de HD, o que corrobora com a prática do uso

terapêutico de vitamina D (D2 ou D3) em pacientes submetidos à HD, em especial àqueles na lista de espera para o transplante, que se beneficiam dos efeitos inibitórios da vitamina D na aloimunidade (LI *et al.*, 2014). Um ensaio clínico randomizado, duplo cego, realizado por Esfandiari e colaboradores (2019) evidenciou uma redução da proteinúria, IL-6 e TNF- α após a suplementação da vitamina D em pacientes com nefropatia diabética (ESFANDIARI *et al.*, 2019).

Outro estudo realizado por Isakova e colaboradores (2011) revelou que baixas concentrações de 25(OH)D e 1,25(OH)D e concentrações elevadas de IL-6 foram associadas positivamente à albuminúria em pacientes com DRC, sugerindo que a deficiência de vitamina D pode contribuir para a inflamação e consequente albuminúria. Pacientes albuminúricos também apresentaram maiores níveis de IL-10 e TNF- α , em comparação aos não-albuminúricos. A suplementação com 1mcg/dia e 2mcg/dia de um análogo da vitamina D por 1 mês em 24 pacientes com DRC em tratamento conservador levou a uma redução significativa da albuminúria e da PCR nessa população (ALBORZI *et al.*, 2008).

No entanto, os achados sobre a suplementação de colecalciferol na redução da inflamação em pacientes com DRC ainda é controverso. Um estudo *in vitro* não evidenciou redução nos marcadores inflamatórios após a suplementação de colecalciferol durante 6 meses em pacientes em HD (GREGÓRIO *et al.*, 2021). Corroborando com estes resultados, uma revisão sistemática e metanálise sobre os efeitos da suplementação de diferentes doses de vitamina D na função vascular e inflamação em pacientes com DRC não encontrou redução significativa na PCR dessa população (HU; WU, 2020).

2.3.3 Consumo dietético e suplementação de vitamina D na DRC

A *Kidney Disease Outcomes Quality Initiative* (KDOQI) (NATIONAL KIDNEY FOUNDATION, 2010) recomenda a dosagem sanguínea de 25(OH)D a partir da classificação do estágio 3 da DRC, estágio no qual já começam a surgir manifestações de desordens minerais e ósseas, em particular, o hiperparatireoidismo secundário; e a partir daí, de acordo com as concentrações séricas e o tratamento empregado, até o estágio final da doença. As diretrizes *Kidney Disease Improving Global Outcomes* (KDIGO, 2017) e a KDOQI (NATIONAL KIDNEY FOUNDATION, 2010) recomendam o monitoramento e a suplementação de vitamina D em caso de baixas concentrações sanguíneas em pacientes com DRC em tratamento conservador e em pacientes submetidos à HD.

Um estudo realizado com pacientes com DRC em tratamento conservador constatou uma ingestão inadequada de cálcio e vitamina D na população espanhola (PÉREZ-TORRES *et al.*, 2017). Outro estudo realizado com pacientes com DRC em tratamento conservador, em HD, em diálise peritoneal e no pós-transplante, evidenciou que todos os grupos apresentavam baixa ingestão de vitamina D (JANKOWSKA *et al.*, 2016). Cabe ressaltar que a inadequação do consumo de alimentos fonte de vitamina D é igualmente observada na população geral, em todos os continentes (CASHMAN, 2022).

A redução do apetite, sintomas gastrintestinais relacionados à uremia e restrições dietéticas, como a restrição proteica no tratamento conservador e a restrição de fósforo - especialmente na fase avançada da doença, contribuem para uma ingestão deficiente de alimentos fonte de vitamina D (CANO *et al.*, 2007; CUPPARI; GARCIA-LOPES, 2009; GOIS *et al.*, 2018; RHEE *et al.*, 2018).

Considerando o baixo custo e a segurança no uso, pacientes com DRC que apresentam hipovitaminose D podem se beneficiar da suplementação desta (GOIS *et al.*, 2018). Diretrizes atuais recomendam a suplementação de pacientes com DRC insuficientes ou deficientes em vitamina D com a mesma dosagem preconizada para a população em geral (IKIZLER, 2020; KDIGO, 2017; KDOQI, 2010), sendo 1000-2000UI de vitamina D3 para repleção desta. Todavia, em indivíduos com DRC, pode-se utilizar maior dosagem (IKIZLER, 2020).

Não existe evidência de superioridade terapêutica do colecalciferol na população com DRC, sendo assim, deve-se utilizar a forma comercialmente disponível na prática clínica (IKIZLER, 2020). No entanto, em consenso estabelecido na 2ª Conferência Internacional sobre as controvérsias da vitamina D, ressaltou-se que o colecalciferol deve ser o tratamento preferencial para a repleção de vitamina D, devendo-se recomendar o ergocalciferol apenas para indivíduos veganos (GIUSTINA *et al.*, 2020). Em uma revisão sistemática e meta-análise, a vitamina D3 mostrou-se mais eficaz em aumentar as concentrações de 25(OH)D em relação à vitamina D2 na população geral (TRIPKOVIC *et al.*, 2012).

O KDIGO (2017) recomenda, para pacientes com DRC sem terapia dialítica, que o calcitriol e análogos de vitamina D não sejam utilizados rotineiramente, devendo ser selecionados para pacientes com DRC 4-5 com hiperparatireoidismo grave. Já em pacientes com DRC5 com PTH elevado, sugere-se o uso de calcimiméticos, calcitriol ou análogos de vitamina D (paricalcitol, doxercalciferol), ou uma combinação de calcimiméticos com calcitriol ou análogos de vitamina D (KIDNEY DISEASE:

IMPROVING GLOBAL OUTCOMES (KDIGO) CKD-MBD UPDATE WORK GROUP, 2017).

Apesar de doses de até 4000UI/dia de vitamina D3 serem consideradas seguras para a população em geral (INSTITUTE OF MEDICINE, 2011), recomenda-se cautela no uso para pacientes renais, especialmente para aqueles que fazem uso de quelantes de fósforo contendo cálcio e/ou análogos de vitamina D (GOIS *et al.*, 2018).

2.3.4 Tipos de suplementos e análogos de vitamina D

Os suplementos mais comuns e utilizados para o tratamento da hipovitaminose D são o colecalciferol ou vitamina D3, ergocalciferol ou vitamina D2, calcidiol ou calcifediol, mais empregado para o tratamento de hipocalcemia e osteodistrofia renal, e calcitriol ou 1,25(OH)₂D₃, utilizado para osteodistrofia, osteoporose e psoríase (MAESTRO; MOLNÁR; CARLBERG, 2019).

Além destes, estima-se que mais de 3000 análogos de vitamina D tenham sido desenvolvidos pela indústria farmacêutica. Dentre os seus análogos comercializados mais comuns, estão o calcipotriol, tacalcitol, eldecalcitol, alfacalcidol, paricalcitol, doxercalciferol, oxacalcitriol e falecalcitriol, sendo os cinco últimos utilizados para o tratamento do hiperparatireoidismo secundário (MAESTRO; MOLNÁR; CARLBERG, 2019).

Tanto o colecalciferol quanto o ergocalciferol e o calcifediol podem ser utilizados na DRC, nos estágios 3-5, para corrigir a deficiência de vitamina D e tratar o hiperparatireoidismo secundário, no entanto, o risco de hipercalcemia, especialmente em doses mais elevadas, deve ser levado em consideração. Dentre todas as formas apresentadas, o calcitriol apresenta o maior efeito hipercalcêmico conhecido (MAZZAFERRO *et al.*, 2014). O aumento da absorção intestinal de cálcio e fósforo induzidos por este são o seu principal efeito adverso, podendo causar manifestações extraesqueléticas, como a calcificação de tecidos moles (BLOCK; PORT, 2000).

Os análogos da vitamina D foram desenvolvidos pela indústria farmacêutica no intuito de atenuar a hipercalcemia, uma vez que estes reduzem a ativação das proteínas que captam cálcio no intestino delgado (TAKAHASHI *et al.*, 1997). No entanto, estudos mais recentes demonstraram que a hipercalcemia relacionada ao uso do paricalcitol parece ser semelhante ao observado com o calcitriol em pacientes com hiperparatireoidismo secundário em tratamento conservador (COYNE *et al.*, 2014) e DP

(JAMALUDDIN *et al.*, 2014). Tanto o tratamento com o calcitriol quanto o paricalcitol deve iniciar com baixas doses, independente das concentrações de PTH, e em seguida, ser titulado de acordo com a sua resposta terapêutica (COYNE *et al.*, 2014).

2.3.5 PTH e vitamina D: envolvimento no metabolismo ósseo e inflamação

O hiperparatireoidismo secundário é definido como uma concentração sérica elevada de PTH acompanhada de concentrações normais ou baixas de cálcio. Uma concentração baixa de 25(OH)D leva a uma redução de 1,25(OH)₂D, e conseqüentemente, a uma menor absorção de cálcio. Esta redução na absorção de cálcio estimula um aumento na secreção de PTH, que por sua vez, estimula a produção de 1,25(OH)₂D, o que resulta em uma concentração normal de 1,25(OH)₂D e em um excesso de PTH circulante, levando a um aumento no turnover ósseo e na perda óssea (CIPRIANI *et al.*, 2018). O hiperparatireoidismo secundário foi incluído como uma manifestação clássica dos distúrbios do metabolismo mineral e ósseo da DRC (BRASIL, 2016).

O FGF23, que tem sua produção aumentada na DRC em resposta à hiperfosfatemia, especialmente a partir do estágio 2 da doença, contribui para uma redução da 1,25(OH)₂D (CIPRIANI *et al.*, 2018). Foi estabelecida uma associação direta entre concentrações elevadas de FGF23 e uma redução das concentrações da 1,25(OH)₂D, independente da função renal e das concentrações sanguíneas de 25(OH)D e fósforo (GUTIERREZ *et al.*, 2005).

As mudanças no metabolismo mineral, envolvendo o cálcio, o fósforo e o PTH, foram associadas a maiores taxas de mortalidade cardiovascular e mortalidade em geral (BLOCK *et al.*, 2004; COZZOLINO *et al.*, 2012; FLOEGE *et al.*, 2010; TENTORI *et al.*, 2008), além de serem a principal causa de doença óssea metabólica (ARÉVALO-LORIDO *et al.*, 2016). A deficiência de vitamina D, comum em pacientes com DRC, é um fator primordial para o desenvolvimento de hiperparatireoidismo secundário nessa população, uma vez que estimula a secreção de PTH (TOMIDA *et al.*, 2009).

O KDIGO recomenda, para o estágio 5 da DRC, a dosagem de cálcio e fósforo de 1 a 3 meses, do PTH, de 3 a 6 meses, e da fosfatase alcalina anualmente, ou com maior frequência na presença de elevação do PTH. As concentrações de PTH a serem alcançadas na DRC nos estágios 3-5 não são conhecidas, sendo recomendada a correção de eventuais desequilíbrios associados ao PTH, como hiperfosfatemia, hipocalcemia e hipovitaminose D. Já em pacientes submetidos à diálise, a recomendação de PTH é de 2-

9 vezes o limite superior (KIDNEY DISEASE: IMPROVING GLOBAL OUTCOMES (KDIGO) CKD-MBD UPDATE WORK GROUP, 2017).

Para pacientes em HD, o alvo terapêutico de vitamina D deve ser acima de 30ng/mL e a dosagem de 25(OH)D deve ser realizada semestralmente com acompanhamento mensal de cálcio e fósforo (BALBI *et al.*, 2017). Algumas medidas para a correção do hiperparatireoidismo secundário seriam a restrição de fósforo dietético (800-1000mg/dia), a utilização de quelantes de fósforo e a suplementação de cálcio e vitamina D. A recomendação das concentrações séricas de 25(OH)D para pacientes deficientes em vitamina D é de 30ng/mL (KDIGO, 2009).

A suplementação de colecalciferol mostrou maior potencial benéfico em aumentar as concentrações séricas de 25(OH)D em pacientes com DRC dialíticos e em tratamento conservador, em relação ao ergocalciferol (DAROUX *et al.*, 2013; MANGO-KARIM *et al.*, 2015). No entanto, uma revisão sistemática e metanálise incluindo ensaios clínicos randomizados e estudos observacionais demonstrou uma redução significativa de PTH com a suplementação de colecalciferol ou ergocalciferol em pacientes não-dialíticos, em HD, DP e no pós-transplante renal (KANDULA *et al.*, 2011).

Um ensaio clínico randomizado com pacientes com DRC estágios 3-5 não evidenciou diferenças significativas entre a suplementação com ergocalciferol ou colecalciferol em relação ao PTH e à 1,25(OH)₂D (WETMORE *et al.*, 2016). A mais recente diretriz de Nutrição em Nefrologia – *KDOQI Clinical Practice Guideline for Nutrition in CKD: 2020 Update*, recomenda a suplementação de colecalciferol ou ergocalciferol, sem distinção entre as duas formas (IKIZLER *et al.*, 2020). A paratireoidectomia é a opção recomendada em casos de DRC 3A-5 com hiperparatireoidismo refratário à medicação, e principalmente em pacientes com hipercalcemia sintomática (hiperparatireoidismo terciário) (KDIGO, 2009, 2017).

Células progenitoras de eritropoetina na medula óssea expressam receptores de calcitriol. Assim, a deficiência de vitamina D, uma das principais causas do hiperparatireoidismo secundário, pode afetar a eritropoiese. Efeitos positivos da vitamina D foram observados na anemia e na secreção de eritropoetina na DRC, independente das concentrações sanguíneas de PTH (ICARDI *et al.*, 2013).

Um estudo transversal realizado por Sonkar e colaboradores (2018) evidenciou uma correlação inversa entre as concentrações séricas de hemoglobina e o PTH, e uma associação direta entre a hemoglobina e as concentrações sanguíneas de 25(OH)D, sugerindo que um controle rigoroso da secreção de PTH se faz necessário para um melhor

acompanhamento da anemia em pacientes diabéticos com DRC (SONKAR *et al.*, 2018). Li e colaboradores (2021) encontraram uma correlação direta entre a deficiência de vitamina D3 e um risco aumentado de anemia em pacientes com DRC estágios 1-5 (LI *et al.*, 2021).

Em um estudo realizado por Shardlow e colaboradores (2017), o PTH elevado e a deficiência de vitamina D foram considerados fatores de risco independentes para uma maior taxa de mortalidade em pacientes com DRC estágio 3. O FGF23 não foi associado a um maior risco de mortalidade nesses pacientes (SHARDLOW *et al.*, 2017), diferentemente de outro estudo, que evidenciou que o FGF23 elevado é um fator de risco independente tanto para a progressão à DRC terminal em pacientes com função renal preservada, quanto para a mortalidade nessa população (ISAKOVA *et al.*, 2011).

A associação entre as concentrações de PTH e a inflamação ainda não está bem elucidada na literatura científica, mas estudos com humanos têm evidenciado uma relação entre estes (CHENG *et al.*, 2014; CHRISTENSEN *et al.*, 2011). Um estudo recente observou redução da razão neutrófilos/linfócitos após a paratireoidectomia em pacientes com hiperparatireoidismo primário, sugerindo a melhora da inflamação sistêmica após a redução das concentrações de PTH nessa população (ALAKUŞ; GÖKSU, 2021). Outro estudo, no entanto, não evidenciou redução da PCR após a paratireoidectomia de pacientes com hiperparatireoidismo primário (FARAHNAK *et al.*, 2011).

Estudos *in vitro* observaram que citocinas inflamatórias, como IL-8 e TNF- α , parecem aumentar a secreção de PTH através do complexo proteico NF- $\kappa\beta$, além de interferir na transcrição de receptores cálcio-sensíveis (ANGELETTI *et al.*, 1998; HENDY; CANAFF, 2016; MAO *et al.*, 2021). Mao e colaboradores evidenciaram que a deficiência de vitamina D parece estar envolvida na ativação local de NF- $\kappa\beta$, contribuindo para o hiperparatireoidismo secundário em pacientes urêmicos (MAO *et al.*, 2021).

Não existem efeitos comprovados da suplementação de vitamina D em relação à progressão da DRC, albuminúria ou doenças cardiovasculares. Todavia, esta continua sendo uma indicação para suprimir o PTH, prevenir e tratar o hiperparatireoidismo secundário na DRC (BROGAN; ASTOR; MELAMED, 2020).

3 HIPÓTESE

A suplementação de vitamina D reduz os marcadores inflamatórios de indivíduos adultos e idosos com doença renal crônica.

4 JUSTIFICATIVA

A deficiência de vitamina D é altamente prevalente em portadores de DRC, sendo a suplementação recomendada pelas principais diretrizes de Nefrologia para o alcance de concentrações sanguíneas adequadas de 25(OH)D.

Além de ser considerada uma estratégia segura e eficaz para o tratamento da hipovitaminose D e para a prevenção e tratamento do hiperparatireoidismo secundário, a suplementação de vitamina D pode atuar como adjuvante na redução da resposta inflamatória e do estresse oxidativo inerentes à fisiopatologia da DRC e aos tratamentos dialíticos empregados nesses pacientes.

Diante dos resultados conflitantes presentes na literatura científica a respeito dos efeitos anti-inflamatórios da vitamina D na DRC, o presente trabalho tem como proposta esclarecer se a suplementação desta pode ser efetiva na redução de marcadores inflamatórios nessa população.

5 OBJETIVOS

5.1 OBJETIVO GERAL

Discutir os dados disponíveis na literatura científica acerca do efeito da suplementação da vitamina D nos marcadores inflamatórios de indivíduos adultos e idosos com DRC por meio de revisão sistemática e metanálise.

5.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Realizar revisão de literatura dos últimos anos nas principais bases de dados científicos sobre o efeito da suplementação de vitamina D nos marcadores inflamatórios de pacientes com DRC;

Avaliar os estudos que preencham os critérios de elegibilidade para inclusão na revisão sistemática e metanálise;

Elaborar um formulário de extração de dados com a caracterização dos estudos incluídos, sintetizando as informações necessárias para a revisão sistemática e metanálise;

Avaliar os riscos de vieses presentes nos estudos incluídos;

Realizar metanálise dos resultados dos marcadores inflamatórios avaliados e da vitamina D.

6 MÉTODOS

6.1 PROTOCOLO E REGISTRO

A presente revisão sistemática com metanálise foi registrada na plataforma *PROSPERO – International Prospective Register of Systematic Reviews* sob o ID: CRD42021259293.

A revisão sistemática foi elaborada segundo as Diretrizes Metodológicas para a Elaboração de Revisão Sistemática e Meta-Análise de Ensaio Clínicos Randomizados (BRASIL, 2021) e o *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* (HIGGINS *et al.*, 2019).

6.2 ESTRATÉGIAS DE BUSCA

A busca bibliográfica teve como pergunta de pesquisa: “A suplementação de vitamina D reduz a inflamação em humanos com doença renal crônica?”. A definição da questão da pesquisa foi estruturada no formato do acrônimo PICOS: População – humanos adultos e idosos de ambos os sexos, portadores de DRC; Intervenção – suplementação de vitamina D; Comparação – suplementação com placebo; *Outcome/Desfecho* – avaliar o efeito da suplementação de vitamina D na redução de marcadores inflamatórios; *Study design* (desenho do estudo): ensaios clínicos randomizados, placebo-controlados.

Com base nos elementos definidos na estratégia PICOS, foram identificados nos vocabulários controlados – Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) e Medical Subject Heading (MeSH) – os termos descritores em inglês: *inflammation, vitamin D, cholecalciferol, calcitriol, 25-hydroxvitamin D, 25(OH)D, inflammatory markers, C-reactive protein (CRP), IL-6, IL-1, IL-10, platelet/lymphocyte, neutrophil/lymphocyte (N/L), leucocyte, ferritin, uric acid, urea, tumor necrosis factor alpha (TNF- α), monocyte, fibrinogen, intercellular adhesion molecule 1 (ICAM-1), vascular cell adhesion molecule 1 (VCAM-1), resistin, nuclear factor kappa B (NF-kB), immunomodulatory effects, immunomodulation, inflammatory effects, anti-inflammatory effects e chronic kidney disease*. As estratégias de busca utilizadas nas respectivas bases de dados constam no Apêndice A.

A pesquisa bibliográfica foi realizada em quatro bases de dados: *PUBMED*, *EMBASE*, *FSTA* e *Web of Science*, no período de 2011 a 2021. As duplicatas dos artigos foram removidas pelo *software EndNote Web*⁵.

6.3 CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE

Os critérios de inclusão foram: ensaios clínicos randomizados publicados nos últimos 10 anos (2011-2021), com pacientes adultos e idosos, de ambos os gêneros, portadores de DRC, tendo realizado comparação entre grupo vitamina D (intervenção) e grupo placebo (controle), com avaliação de marcadores inflamatórios após a suplementação de vitamina D. Os artigos selecionados nas buscas foram analisados por duas pesquisadoras (MBCCF e CTB), de modo independente. Em caso de discordância, as duas entraram em consenso.

Os critérios de exclusão foram: revisões sistemáticas, ensaios clínicos não-randomizados, estudos transversais, de coorte ou observacionais, pacientes pediátricos, indivíduos saudáveis ou sem DRC, estudos não controlados por placebo ou sem avaliação de marcadores inflamatórios, estudos realizados com animais, dissertações/teses e resumos para congressos.

6.4 SELEÇÃO DE ESTUDOS

Após a remoção das duplicatas dos artigos, foi realizada a avaliação da elegibilidade dos estudos em 2 etapas, por duas pesquisadoras, de modo independente: 1^a) triagem dos artigos, com a leitura do título e resumo (quando disponível) e 2^a) confirmação pela leitura do manuscrito em forma de texto completo. Na etapa da confirmação da elegibilidade, utilizou-se um formulário elaborado com os critérios de elegibilidade, de modo a registrar os motivos de exclusão nesta etapa (Apêndice B). Discordâncias entre as pesquisadoras foram debatidas e entrou-se em consenso com a terceira revisora.

⁵ Disponível em: <<http://myendnoteweb.com>>. Acesso em: 30 out. 2021.

6.5 PROCESSO DE EXTRAÇÃO DE DADOS

Foi elaborado formulário de extração de dados que contemplou informações sobre autor, ano e país dos estudos; fase da DRC; características da amostra, incluindo idade e sexo dos participantes e tamanho amostral; tipo de suplemento de vitamina D, dose e duração da intervenção; concentrações sanguíneas iniciais e finais de 25(OH)D dos grupos placebo e intervenção e marcadores inflamatórios avaliados pelos estudos. As variáveis de desfecho avaliadas foram: concentrações sanguíneas de PCR, IL-6 e 25(OH)D. Duas pesquisadoras avaliaram os estudos de maneira independente, e em caso de discordâncias, entrou-se em consenso com a terceira pesquisadora.

6.6 AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DOS ENSAIOS CLÍNICOS RANDOMIZADOS INCLUÍDOS

Foi utilizada a ferramenta *Cochrane* para ensaios clínicos randomizados (HIGGINS *et al.*, 2022). Brevemente, para cada estudo, de forma individual, foram avaliados 7 domínios: geração da sequência aleatória (viés de seleção), ocultação de alocação (viés de seleção), cegamento de participantes e profissionais (viés de performance), cegamento de avaliadores de desfecho (viés de detecção), desfechos incompletos (viés de atrito), relato de desfecho seletivo (viés de relato) e outras fontes de viés (outros vieses).

Para cada domínio, foi avaliado o risco de viés que foi classificado em 3 categorias: baixo risco de viés, alto risco de viés ou risco de viés incerto. A qualidade individual dos estudos foi considerada boa se teve baixo risco de viés para mais de dois domínios, regular se teve baixo risco de viés para dois domínios, ou fraca se teve baixo risco de viés para menos de dois domínios (PONTES *et al.*, 2021). O risco de viés foi analisado por duas pesquisadoras, de modo independente. Discordâncias foram debatidas e entrou-se em consenso com a terceira revisora.

6.7 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Foram utilizadas as médias (MD) e desvios-padrão (Dp) das variáveis de desfecho dos grupos placebo e intervenção no final da intervenção para a realização da metanálise. Para estudos que descreveram erro padrão (EP) ao invés de Dp, o Dp foi estimado pela fórmula: $(Dp = EP \times \sqrt{n})$, onde n é o número de participantes. Nos estudos em que o Dp não foi descrito, este foi estimado através do intervalo de confiança (IC) de 95%, através da fórmula: $[Dp = (IC \text{ superior} - MD)/1,95]$. Para os estudos que apresentaram os dados descritivos em mediana e interquartis, foi realizada a estimativa de Luo et al. (2018).

Considerou-se o modelo de efeito randômico para cálculo das estimativas da média ponderada dos estudos com IC de 95% para as variáveis vitamina D, PCR e IL-6, ao final da intervenção para os grupos intervenção e placebo, calculados a partir da MD e Dp (DERSIMONIAN; LAIRD, 1986). Os valores foram padronizados em mg/L, pg/mL e ng/mL, para as metanálises da PCR, IL-6 e vitamina D, respectivamente. A heterogeneidade entre os estudos incluídos foi avaliada através do teste χ^2 com a estatística $Q < 0,1$ e *I-square* (0-100%), sendo baixa (0-25%), moderada (26-74%) e elevada ($\geq 75\%$) (HIGGINS *et al.*, 2003).

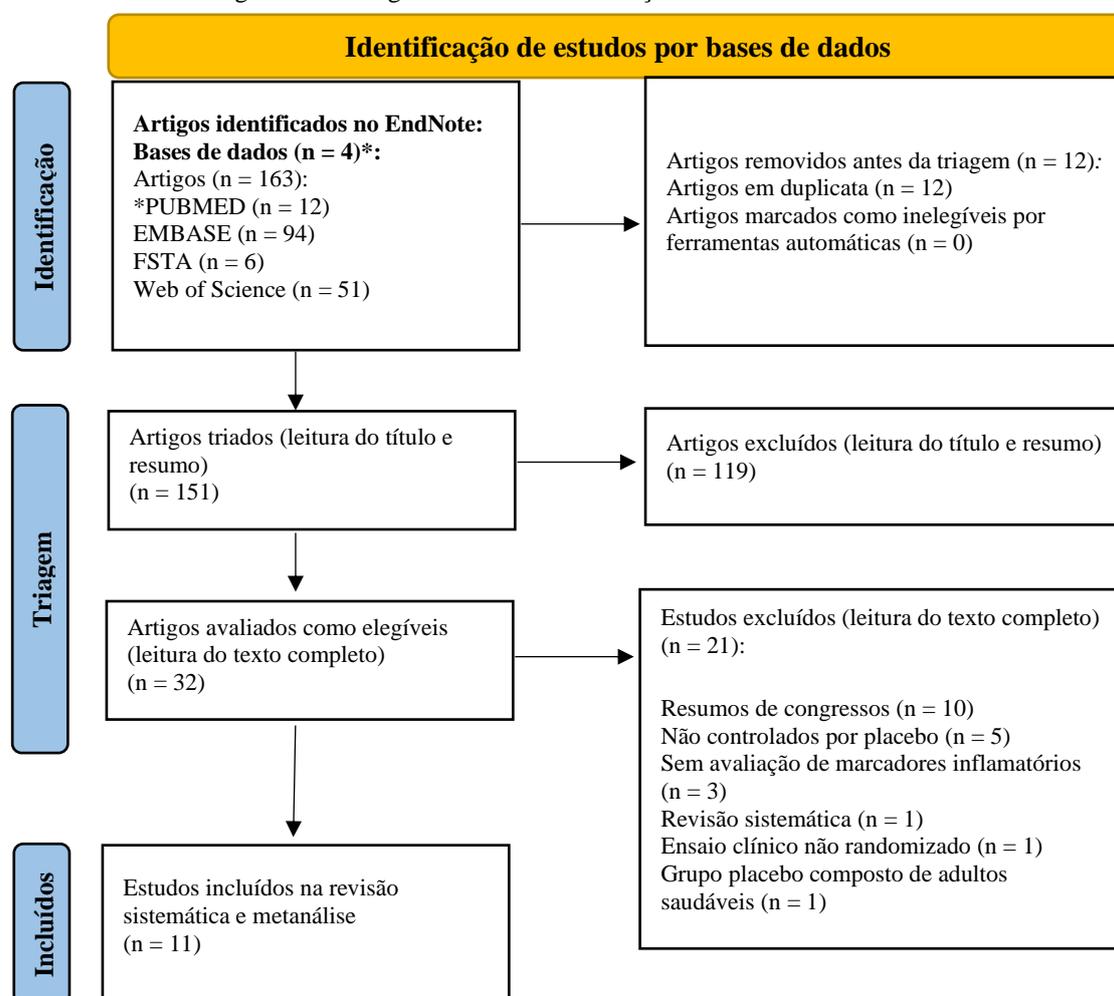
Para os estudos que não apresentaram os dados necessários para inclusão na metanálise, foi realizada a tentativa de contato com os respectivos autores. Para a metanálise da vitamina D, foi realizada a avaliação com todos os estudos, incluindo os diferentes tipos de suplementos utilizados, além da avaliação por subgrupo, incluindo apenas estudos que realizaram a suplementação com o colecalciferol. O *software* estatístico utilizado para a metanálise foi o *software* R, versão 4.0.3 (*R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria*) e *RStudio* (*R Core Team, 2020*). Valores de $P < 0,05$ foram considerados estatisticamente significativos. Após geradas, essas informações foram apresentadas em gráficos de *forest-plot*.

7 RESULTADOS

7.1 SELEÇÃO DOS ESTUDOS

O levantamento bibliográfico resultou em 163 estudos no total, sendo 6, 12, 51 e 94, nas bases de dados *FSTA*, *PUBMED*, *Web of Science* e *EMBASE*, respectivamente. Doze estudos foram excluídos por serem duplicatas, totalizando 151 estudos. Na etapa de triagem (leitura do título e resumo), 119 artigos foram excluídos, resultando em 32 estudos para leitura completa. Foram considerados elegíveis 11 estudos. A Figura 1 apresenta o fluxograma com os artigos selecionados elegíveis ao final desta etapa de acordo com o modelo PRISMA (PAGE *et al.*, 2021).

Figura 1 - Fluxograma PRISMA de seleção dos estudos incluídos



Fonte: Adaptado de Page *et al.* (2021).

7.2 CARACTERÍSTICAS DOS ESTUDOS

Todos os estudos foram duplo-cego, controlados por placebo. A Tabela 1 mostra as características dos ensaios clínicos randomizados incluídos na revisão sistemática (n = 11). Em relação às características da amostra, 1 (9,1%) estudo avaliou pacientes com DRC em tratamento conservador, HD e em pós-transplante (MARCKMANN *et al.*, 2012), 4 (36,3%) estudos avaliaram pacientes em tratamento conservador (ALVAREZ *et al.*, 2013; KUMAR *et al.*, 2017; LEVIN *et al.*, 2017; MANSOURI *et al.*, 2017), 3 (27,3%) estudos incluíram pacientes em HD (KASHANI *et al.*, 2018; MISKULIN *et al.*, 2016; SEIBERT *et al.*, 2013) e 3 (27,3%) estudos incluíram pacientes em HD e DP (CARVALHO *et al.*, 2017; CARVALHO *et al.*, 2019; MEIRELES *et al.*, 2016). Os estudos incluíram ambos os sexos, sendo a maioria homens. A faixa etária variou de 31 a 78 anos de idade.

Em relação aos países dos estudos, 1 (9,1%) estudo foi realizado na Dinamarca (MARCKMANN *et al.*, 2012), 2 (18,2%) foram realizados nos Estados Unidos (ALVAREZ *et al.*, 2013; MISKULIN *et al.*, 2016), 1 (9,1%) estudo na Alemanha (SEIBERT *et al.*, 2013), 3 (27,3%) no Brasil (CARVALHO *et al.*, 2017; CARVALHO *et al.*, 2019 e MEIRELES *et al.*, 2016), 1 (9,1%) na Índia (KUMAR *et al.*, 2017), 1 (9,1%) no Canadá (LEVIN *et al.*, 2017), 1 (9,1%) na Suécia (MANSOURI *et al.*, 2017) e 1 (9,1%) no Irã (KASHANI *et al.*, 2018).

Quanto às comorbidades dos pacientes incluídos na revisão sistemática, a hipertensão arterial sistêmica e o diabetes *mellitus* foram as principais doenças observadas nos estudos, com exceção dos estudos de Kumar *et al.* (2017) e Mansouri *et al.* (2017), que excluíram pacientes diabéticos. O estudo de Seibert *et al.* (2013) não forneceu informações sobre comorbidades existentes.

Quanto ao IMC, o estudo de Alvarez *et al.* (2013) foi o único que encontrou IMC médio superior a 30kg/m². Os estudos que incluíram pacientes nos grupos intervenção e placebo com IMC entre 25kg/m² a 29kg/m² foram os de Kashani *et al.* (2018), Levin *et al.* (2017), Marckmann *et al.* (2012) e Meireles *et al.* (2016), com IMC médio de 26kg/m², 28,7±6,6kg/m², 25,2kg/m² e 25,4±5,6kg/m², respectivamente. O estudo de Kumar *et al.* (2017) apresentou IMC médio de ambos os grupos de 23,5kg/m². Carvalho *et al.* (2017), Carvalho *et al.* (2019), Mansouri *et al.* (2017), Miskulin *et al.* (2016) e Seibert *et al.* (2013) não descreveram o IMC dos participantes.

Em relação ao tamanho amostral calculado, o estudo de Marckmann *et al.* (2012) estabeleceu 50 participantes, mas não atingiu este número de pacientes (n=25 no grupo colecalciferol e n=24 no grupo placebo). Seibert *et al.* (2013) consideraram um tamanho amostral de 19 pacientes em cada grupo, mas este não foi alcançado (n=18 no grupo placebo e n=15 no grupo colecalciferol). Meireles *et al.* (2016) estimaram um tamanho amostral de 20 pacientes em cada grupo, mas no grupo controle, este número não foi atingido (n=18). Levin *et al.* (2017) estabeleceram um tamanho amostral de 105 participantes, sendo 35 no grupo placebo e 70 nos grupos tratamento, mas nos grupos tratamento, apenas 67 completaram o estudo. No estudo de Miskulin *et al.* (2016), o tamanho amostral foi calculado em 276 participantes, no entanto, este número não foi atingido ao final do estudo (n=252). Kumar *et al.* (2017) calcularam o tamanho amostral em 120 pacientes (60 em cada grupo), mas não atingiram este número (n=58 no grupo colecalciferol e n=59 no grupo placebo). Os estudos de Alvarez *et al.* (2013), Carvalho *et al.* (2017), Carvalho *et al.* (2019), Kashani *et al.* (2018) e Mansouri *et al.* (2017) não calcularam o tamanho amostral.

Quanto ao tipo de vitamina D, os resultados obtidos foram: colecalciferol (n = 7; 63,6%), ergocalciferol (n = 1; 9,1%), calcitriol + calcifediol (n = 1; 9,1%) e paricalcitol (n = 1; 9,1%). Um (9,1%) estudo não especificou o tipo de vitamina D testado. Em relação às doses utilizadas de colecalciferol e ao tempo de intervenção, 1 (9,1%) estudo utilizou 40.000UI/semana durante 8 semanas; 1 (9,1%) estudo utilizou 50.000UI/semana durante 12 semanas, seguido de 50.000UI em semanas alternadas por mais 40 semanas; 1 (9,1%) utilizou 20.000UI/semana por 12 semanas, se concentrações de 25(OH)D estivessem entre 12,5-37,5nmol/L, e 40.000UI/semana por 12 semanas, se 25(OH)D fosse inferior a 12,5nmol/L; 3 (27,3%) utilizaram 100.000UI/semana durante 12 semanas; 1 (9,1%) estudo utilizou a dose de 300.000UI no *baseline* e após 8 semanas.

O estudo de Miskulin e colaboradores (2015), que suplementou o ergocalciferol em pacientes com hipovitaminose D, estratificou os pacientes de acordo com as concentrações sanguíneas de 25(OH)D, a saber: pacientes que apresentavam concentrações sanguíneas de 25(OH)D \leq 15ng/mL receberam 50.000UI/semana durante 6 meses, pacientes com 25(OH)D entre 16-30ng/mL receberam 50.000UI/semana durante 3 meses, seguido de 50.000UI/mês nos 3 meses restantes.

Levin e colaboradores (2017) testaram quantidade de 0,5ml oral de solução, equivalente a 5000UI de calcifediol ou 0,5mcg de calcitriol, 3 vezes por semana, durante

6 meses. O estudo de Mansouri e colaboradores (2017) utilizou 1mcg e 2mcg de paricalcitol por 12 semanas. Em relação aos marcadores inflamatórios avaliados em ambos os estudos, não houve diferença significativa entre o grupo suplementado com o calcifediol ou o calcitriol, no estudo de Levin *et al.* (2017), tampouco entre os grupos paricalcitol (1mcg ou 2mcg), no estudo de Mansouri *et al.* (2017). Kashani e colaboradores (2018) utilizaram 50.000UI de vitamina D (não especificada), em semanas alternadas, durante 12 semanas.

Seis estudos observaram redução dos seguintes marcadores inflamatórios após a suplementação de vitamina D: proteína quimiotática de monócitos 1 (*Monocyte Chemoattractant Protein 1* – MCP-1) – colecalciferol (ALVAREZ *et al.*, 2013); IL-6 e PCR - colecalciferol (MEIRELES *et al.*, 2016); *Toll like receptor 7* e 9 (TLR7 e TLR9, respectivamente) e interferon-gama (IFN- γ) de linfócitos B e T – colecalciferol (CARVALHO *et al.*, 2017); *Interferon-gamma inducible protein-10* (IP-10) no grupo tratado com 2mcg de paricalcitol no estudo de Mansouri e colaboradores (2017); IL-6 – colecalciferol (KUMAR *et al.*, 2017); IL-1 β , TNF- α , IFN- γ , *Transforming growth factor beta*/fator de transformação de crescimento beta (TGF- β), NF-k β – suplemento não especificado, no estudo de Kashani e colaboradores (2018). Nos demais estudos (n = 5; 45,4%), as concentrações dos marcadores inflamatórios mantiveram-se inalteradas (CARVALHO *et al.*, 2019; LEVIN *et al.*, 2017; MARCKMANN *et al.*, 2012; MISKULIN *et al.*, 2016; SEIBERT *et al.*, 2013).

Apesar de 5 estudos terem avaliado as concentrações de TNF- α antes e após a intervenção (ALVAREZ *et al.*, 2013; KASHANI *et al.*, 2018; MANSOURI *et al.*, 2017; MEIRELES *et al.*, 2016; SEIBERT *et al.*, 2013), apenas 3 apresentaram seus resultados (ALVAREZ *et al.*, 2013; SEIBERT *et al.*, 2013; MEIRELES *et al.*, 2016), impossibilitando assim, a realização de metanálise deste marcador inflamatório.

Apenas quatro estudos descreveram as diferenças nas suas concentrações antes e após a intervenção (delta), nos grupos placebo e intervenção – ALVAREZ *et al.* (2013); KUMAR *et al.* (2017); LEVIN *et al.* (2017) e MARCKMANN *et al.* (2012) -, sendo assim, optou-se por realizar as metanálises com os valores após a intervenção nos grupos intervenção e placebo.

Efeitos adversos foram relatados em 6 estudos (54,5%), sendo estes: hipercalcemia – n = 4; 36,3% (KUMAR *et al.*, 2017; LEVIN *et al.*, 2017; MARCKMANN *et al.*, 2012; SEIBERT *et al.*, 2013) –, hiperfosfatemia – n = 2; 18,2% (LEVIN *et al.*, 2017; SEIBERT *et al.*, 2013) –, náuseas – n = 1; 9,1% (SEIBERT *et al.*,

2013) –, maior risco de fraturas – n = 1; 9,1% (MISKULIN *et al.*, 2016) –, dispepsia – n = 1; 9,1% (KUMAR *et al.*, 2017) –, tontura – n = 1; 9,1% (MANSOURI *et al.*, 2016) – e hipervitaminose D – n = 1; 9,1% (LEVIN *et al.*, 2017).

No estudo de Kumar *et al.* (2017), a hipercalcemia foi evidenciada em 1 paciente do grupo placebo. Levin *et al.* (2017) relataram 1 caso de hipercalcemia no grupo tratado com calcitriol e 1 caso no grupo calcifediol. No estudo de Marckmann *et al.* (2012), 5 pacientes apresentaram hipercalcemia no final do estudo, por uso de quelante de fósforo com cálcio, sendo apenas 1 paciente não-dialítico, que não usava quelante. Seibert *et al.* (2013) descreveram 1 caso de hipercalcemia no início do estudo por motivos dietéticos no grupo placebo e 1 caso de hipercalcemia no grupo colecalciferol.

O consumo dietético não foi analisado em 10 dos estudos incluídos. Apenas um estudo – Kashani e colaboradores – n = 1; 9,1% (KASHANI *et al.*, 2018) – avaliou registros alimentares de 3 dias, mas a ingestão dietética de vitamina D não influenciou os desfechos do estudo, e não foram observadas diferenças no IMC ou na ingestão de macronutrientes e micronutrientes entre os grupos analisados.

Tabela 1 – Características dos ensaios clínicos randomizados incluídos (n=11) na revisão sistemática⁶

Referência/País	Fase da DRC	Características da amostra (Placebo/Intervenção)		Amostra inicial (Placebo/Intervenção)	Vitamina D			25(OH)D inicial/final (ng/mL)	Marcadores inflamatórios
		Idade (anos) ⁷	Sexo (% M)		Tipo	Dose	Duração		
Alvarez <i>et al.</i> (2013)/EUA	TC	62,5±9,6 ⁸	91,3 ⁸	24/22	Colecalciferol	50.000UI/semana durante 12 semanas, seguido de 50.000UI em semanas alternadas, por 40 semanas	52 semanas	G1: 32/30,4 G2: 27/46,7	TNF- α , IL-6, MCP-1, IP-10, NGAL, catelicidina.
Carvalho <i>et al.</i> (2017)/Brasil	HD e DP	58±14/53±13	52,4/54,5	21/22	Colecalciferol	100.000UI/semana	12 semanas	G1: 13/15 G2: 16/43	TLR7, TLR9, IFN- γ , IL-6 em linfócitos B e T.
Carvalho <i>et al.</i> (2019)/Brasil	HD e DP	58±14/53±13	52,4/54,5	21/24	Colecalciferol	100.000UI/semana	12 semanas	G1: 13/15 G2: 16/43	IL-7, BAFF, BAFF-R e CD95.
Kashani <i>et al.</i> (2018)/Irã	HD	60,7±14,3/57,1±13,4	66,7/63,4	30/30	Não especificada	50.000UI de vitamina D em semanas alternadas, por 12 semanas.	12 semanas	Sem resultados	IL-1 β , IL-4, IL-6, TNF- α , IFN- γ , TGF- β e NF- κ β .
Kumar <i>et al.</i> (2017)/Índia	TC	45,2±11,6/43,2±11,8	67,8/70,7	59/58	Colecalciferol	300.000UI no <i>baseline</i> e após 8 semanas	16 semanas	G1: 13,2/14,8 G2: 13,3/38,2	Ácido úrico, IL-6 e PCR.

⁶ Legendas: DRC = doença renal crônica; TC = tratamento conservador; HD = hemodiálise; pós-Tx = pós-transplante; DP = diálise peritoneal; 25(OH)D = calcidiol; G1 = grupo placebo; G2 e G3 = grupos intervenção; PCR = proteína C reativa; IL = interleucina; TNF- α = *tumor necrosis factor alpha*/fator de necrose tumoral- α ; MCP-1 = *Monocyte Chemoattractant Protein-1*/proteína quimiotática de monócitos 1; IP-10 = *Interferon gamma-inducible protein 10*/proteína 10 induzida por interferon-gama; NGAL = *Neutrophil gelatinase-associated lipocalin*/lipocalina associada à gelatinase neutrofílica; IFN- γ = interferon-gama; TLR7 = *toll like receptor 7*/receptor do tipo Toll 7; TLR9 = *toll like receptor 9*/receptor do tipo Toll 9; IL-1 β = interleucina-1-beta; MIP-1 α = *Macrophage Inflammatory Protein-1 α* ; MIP-1 β = *Macrophage Inflammatory Protein-1 β* ; RANTES = *Regulated upon Activation, Normal T cell Expressed and Secreted*; GM-CSF = *Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor*; TGF- β = *Transforming growth factor beta*/fator de transformação de crescimento beta; NF- κ β = *nuclear factor kappa B*/fator nuclear kappa-B; BAFF = *B-cell activating factor*/fator ativador de células B; BAFF-R = *B-cell activating factor receptor*/receptor do fator ativador de células B.

⁷ Dados apresentados em MD±Dp, quando houve distribuição normal, ou em mediana (intervalo interquartil).

⁸ Dados apresentados do total da amostra.

Continuação da Tabela 1

Levin <i>et al.</i> (2017)/Canadá	TC	64,5±12,2/65,9±15,3/ 66,9±11,7	73/71	40/40/39	Calcifediol (G2) e calcitriol (G3)	0,5mcg de calcitriol, ou 5.000UI de calcifediol, 3x/semana	6 meses	G1: 29,1/26,2 G2: 25,8/94,1 G3: 26,7/23,8	PCR
Mansouri <i>et al.</i> (2017)/Suécia	TC	70,8±10/66,1±7,9/ 59,1±11,6	75/92/67	12/12/12	Paricalcitol 1mcg (G2) e paricalcitol 2mcg (G3)	1mcg paricalcitol (G2) ou 2mcg paricalcitol (G3)	12 semanas	G1: 25,9/25,5 G2: 28,8/30 G3: 27,8/29	PCR, IL-1β, IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-8, IL-9, IL-10, IL-12, IL-13, IL-15, IL-17, TNF-α, IFN-γ, MCP-1, IP-10, MIP-1α, MIP-1β, RANTES, GM-CSF.
Marckmann <i>et al.</i> (2012)/Dinamarca	TC + HD + pós-tx	68 (59-76) / 71 (62- 78)	76,9/73,1	26/26	Colecalciferol	40.000UI/semana	8 semanas	G1: 14/10,1 G2: 12,1/63,4	IL-6, PCR
Meireles <i>et al.</i> (2016)/Brasil	HD e DP	56,5±12,9/55,5±14,2	50/55	18/20	Colecalciferol	100.000UI/semana	12 semanas	G1: 13,9/13,5 G2: 14,3/43,1	PCR, IL-6 e TNF-α
Miskulin <i>et al.</i> (2016)/EUA	HD	60,8±13,9/61,4±13,3	-	139/137	Ergocalciferol	Se 25(OH)D ≤ 15ng/mL: 50.000UI/semana de ergocalciferol durante 6 meses Se 25(OH)D entre 16- 30ng/mL: 50.000UI/semana de ergocalciferol nos primeiros 3 meses, seguido de 50.000UI/mês nos 3 meses restantes.	6 meses	G1: 16,9/17,5 G2: 16/39,2	PCR e ferritina
Seibert <i>et al.</i> (2013)/Alemanha	HD	67,4±9,8/66,9±10,8	50/50	18/15	Colecalciferol	Se 25(OH)D < 12,5nmol/L = 2 cápsulas de 20.000UI/semana de colecalfiferol ou placebo; Se 25(OH)D entre 12,5- 37,5nmol/L = 1 cápsula de 20.000UI/semana ou placebo.	12 semanas	G1: 13,5/9,9 G2: 11,8/35,3	PCR, TNF-α, células de linhagens de monócitos (CD14+CD16++; CD14++CD16+; CD14++CD16-) e células Th1 e Th2 de linfócitos T CD4+.

Fonte: Elaboração própria (2022).

7.3 AVALIAÇÃO DO RISCO DE VIÉS

Todos os estudos selecionados foram avaliados quanto ao risco de viés, seguindo as recomendações da Cochrane (HIGGINS *et al.*, 2022). A Figura 2 ilustra os riscos de vieses de cada domínio para os estudos individualmente, e a Figura 3 mostra o gráfico com a proporção dos riscos de vieses de acordo com cada domínio proposto para os ensaios clínicos randomizados incluídos. A qualidade individual dos estudos, segundo critérios propostos por Pontes *et al.* (2021) foi considerada regular para 5 estudos (ALVAREZ *et al.*, 2013; KASHANI *et al.*, 2018; MARCKMANN *et al.*, 2012; MISKULIN *et al.*, 2016; SEIBERT *et al.*, 2013) e fraca para 5 estudos (CARVALHO *et al.*, 2017; CARVALHO *et al.*, 2019; LEVIN *et al.*, 2017; MANSOURI *et al.*, 2017; MEIRELES *et al.*, 2016). Apenas um estudo foi classificado com boa qualidade (KUMAR *et al.*, 2017).

Pôde-se observar que, no domínio 1 - geração de sequência aleatória, 63,6% dos estudos foram avaliados como baixo risco de viés. Já para os domínios 2 e 3 (ocultação da alocação, cegamento de participantes e profissionais, respectivamente), 81,8% dos estudos foram classificados com risco de viés incerto. Já no quarto domínio, respectivo ao cegamento de avaliadores de desfecho, 100% dos estudos foram avaliados com risco de viés incerto. No quesito “desfechos incompletos”, 3 artigos (27,3%) foram classificados com baixo risco de viés, 2 artigos com alto risco de viés (18,2%) e 6 artigos com risco de viés incerto (54,5%). Para o penúltimo domínio - relato de desfecho seletivo -, 6 artigos (54,5%) foram avaliados com baixo risco de viés e 5 estudos com alto risco de viés (45,5%). No último item, sobre outras fontes de vieses, todos os estudos (100%) foram avaliados com alto risco de viés.

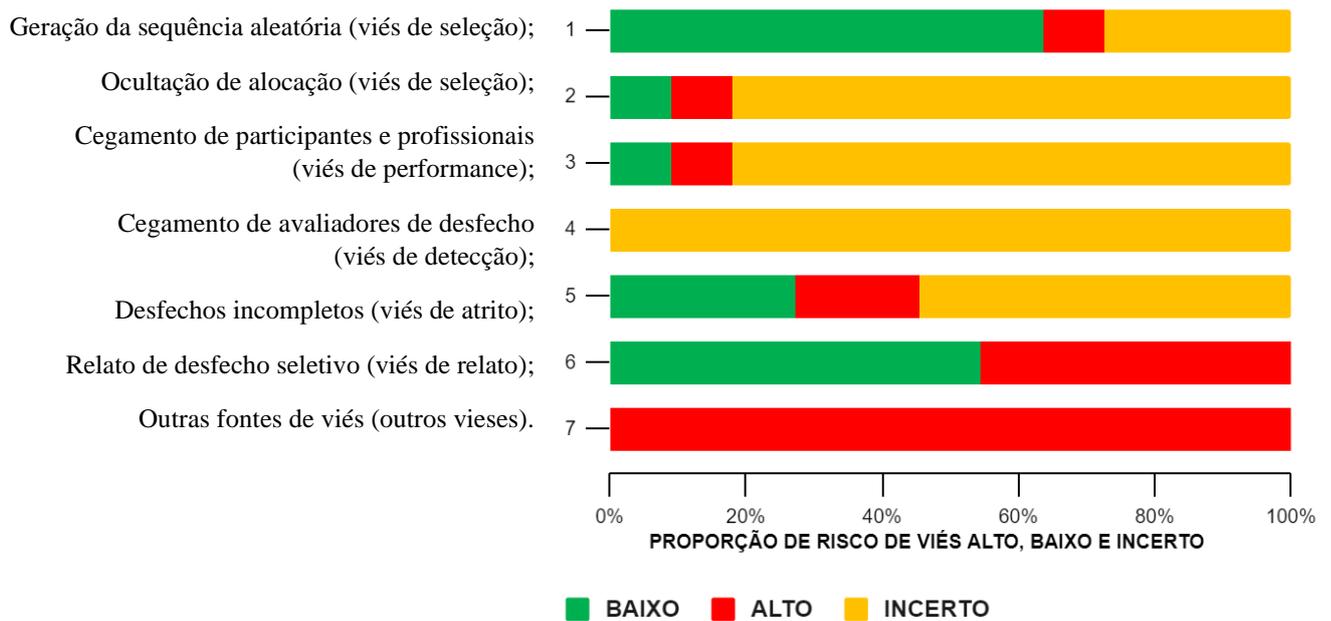
Figura 2 – Risco de viés dos estudos incluídos

	1	2	3	4	5	6	7
	Geração da sequência aleatória (viés de seleção);	Ocultação de alocação (viés de seleção);	Cegamento de participantes e profissionais (viés de performance);	Cegamento de avaliadores de desfecho (viés de detecção);	Desfechos incompletos (viés de atrito);	Relato de desfecho seletivo (viés de relato);	Outras fontes de viés (outros vieses).
ALVAREZ et al, 2013	I	I	I	I	B	B	A
CARVALHO et al, 2017	B	I	I	I	I	A	A
CARVALHO et al, 2019	I	I	I	I	I	A	A
KASHANI et al, 2018	B	I	I	I	B	A	A
KUMAR et al, 2017	B	B	B	I	I	B	A
LEVIN et al, 2017	I	I	I	I	I	B	A
MANSOURI et al, 2017	A	I	I	I	B	A	A
MARCKMANN et al, 2012	B	I	I	I	I	B	A
MEIRELES et al, 2016	B	I	I	I	I	A	A
MISKULIN et al, 2016	B	I	I	I	A	B	A
SEIBERT et al, 2013	B	A	A	I	A	B	A
RISCO DE VIÉS BAIXO	7	1	1	0	3	6	0
RISCO DE VIÉS INCERTO	3	9	9	11	6	0	0
RISCO DE VIÉS ALTO	1	1	1	0	2	5	11

Legendas: B = BAIXO RISCO I = RISCO INCERTO A = ALTO RISCO

Fonte: Elaboração Própria (2022).

Figura 3 - Proporção de estudos com risco de viés alto, baixo e incerto

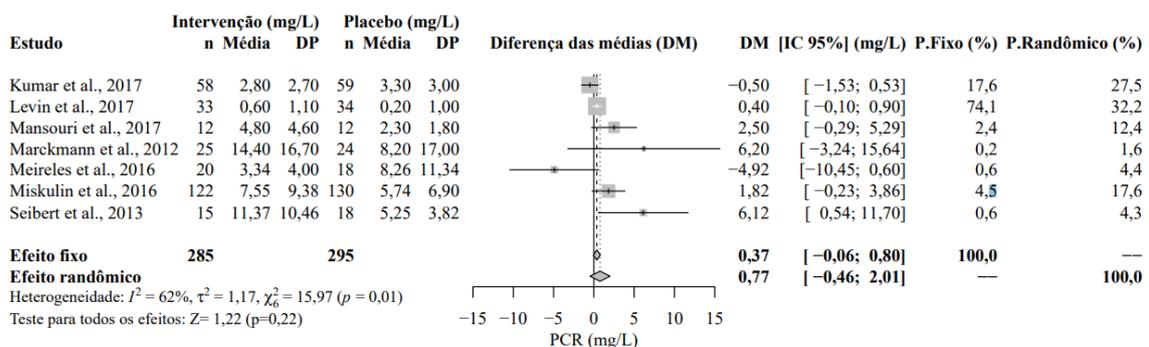


Fonte: Elaboração Própria (2022).

7.4 EFEITOS DA SUPLEMENTAÇÃO DA VITAMINA D NAS CONCENTRAÇÕES SANGUÍNEAS DE PCR

A Figura 4 ilustra a metanálise dos 7 estudos (n = 580) que investigaram o efeito da suplementação de vitamina D nas concentrações sanguíneas de PCR ao final do estudo, cujos valores foram padronizados em mg/L. Observou-se que os estudos não encontraram efeitos após a suplementação nas concentrações de PCR (MD = 0,77mg/L; IC 95% = -0,46, 2,01; p = 0,22), com uma heterogeneidade moderada (I² = 62%, p = 0,01).

Figura 4 - Gráfico de *forest-plot* com a análise agrupada dos 7 estudos que avaliaram o efeito da suplementação de vitamina D no marcador inflamatório PCR, em mg/L

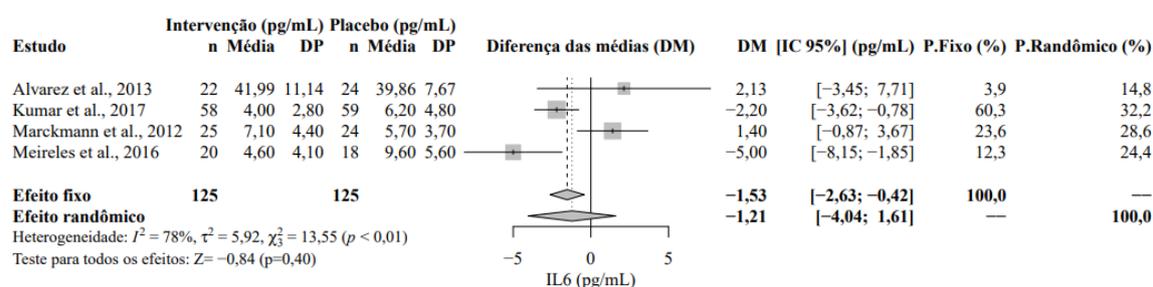


Fonte: Elaboração Própria (2022).

7.5 EFEITOS DA SUPLEMENTAÇÃO DA VITAMINA D NAS CONCENTRAÇÕES SANGUÍNEAS DE IL-6

A Figura 5 ilustra a metanálise dos 4 estudos (n = 250) que descreveram o efeito da suplementação de vitamina D nas concentrações sanguíneas de IL-6 ao final do estudo, cujos valores foram padronizados em pg/mL. Não houve efeito significativo neste marcador inflamatório após a suplementação de vitamina D (MD = -1,21pg/mL; IC 95% = -4,04, 1,61; p = 0,40), com uma heterogeneidade elevada entre os estudos (I² = 78%; p < 0,01).

Figura 5 – Gráfico de *forest-plot* com a análise agrupada dos 4 estudos que avaliaram o efeito da suplementação de vitamina D no marcador inflamatório IL-6, em pg/mL



Fonte: Elaboração Própria (2022)

7.6 EFEITOS DA SUPLEMENTAÇÃO DA VITAMINA D NAS CONCENTRAÇÕES SANGUÍNEAS DE 25(OH)D

Realizou-se uma metanálise com as concentrações sanguíneas de vitamina D dos estudos incluídos na revisão sistemática, no intuito de sintetizar os resultados encontrados.

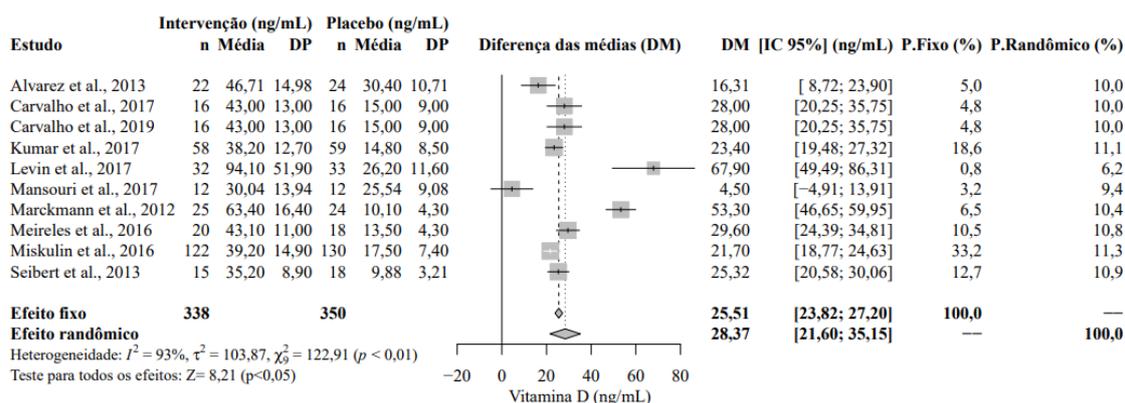
A Figura 6 ilustra a metanálise das concentrações de 25(OH)D sanguíneas dos pacientes avaliados nos 11 ensaios clínicos randomizados (n = 688) após a intervenção, cujos resultados foram padronizados em ng/mL, com exceção do estudo de Kashani *et al.* (2018), que não descreveu as concentrações de 25(OH)D da população estudada, sendo excluído da análise. Observou-se um aumento nas suas concentrações (MD = 28,37ng/mL; IC 95% = 21,60, 35,15; p < 0,05), com heterogeneidade elevada entre os estudos (I² = 93%; p < 0,01). Todos os estudos evidenciaram um aumento de vitamina D após a intervenção, com exceção do estudo de Mansouri *et al.* (2017), que não encontrou diferença nas concentrações de 25(OH)D dos pacientes após a suplementação de paricalcitol (MD = 4,50ng/mL; IC 95% = -4,91, 13,91). Os estudos de Carvalho *et al.*

(2017) e Carvalho *et al.* (2019) avaliaram o mesmo grupo de pacientes, obtendo resultados semelhantes de 25(OH)D.

No estudo de Levin *et al.* (2017), optou-se por comparar o calcifediol com o grupo controle, por este apresentar um aumento de 25(OH)D nos pacientes analisados, diferentemente do grupo suplementado com o calcitriol. No estudo de Mansouri *et al.* (2017), não houve diferença nas concentrações de 25(OH)D em nenhum dos dois grupos suplementados com o paricalcitol, sendo assim, optou-se por comparar aleatoriamente o grupo controle com o grupo suplementado com 1mcg de paricalcitol.

Os estudos que evidenciaram o melhor efeito após a suplementação de vitamina D foram o de Levin *et al.* (2017) (MD = 67,90ng/mL; IC 95% = 49,49, 86,31), com o calcifediol, e o de Marckmann *et al.* (2012) (MD = 53,30ng/mL; IC 95% = 46,65, 59,95), com o colecalciferol.

Figura 6 – Gráfico de *forest-plot* com a análise agrupada dos 11 estudos, com o efeito da suplementação de vitamina D nas concentrações sanguíneas de 25(OH)D, em ng/mL

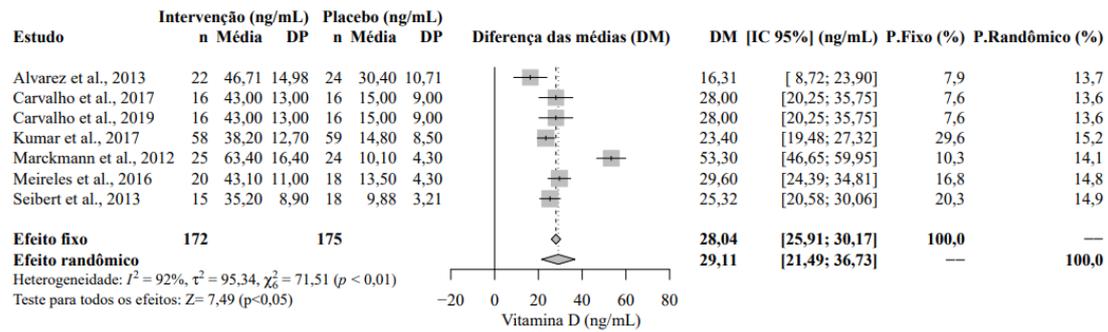


Fonte: Elaboração Própria (2022).

7.7 EFEITOS DA SUPLEMENTAÇÃO DE COLECALCIFEROL NAS CONCENTRAÇÕES SANGUÍNEAS DE 25(OH)D

Foi realizada uma metanálise por subgrupo, incluindo apenas os 7 estudos (n = 347) que utilizaram o suplemento de colecalciferol ao final do estudo, uma vez que este foi o suplemento mais utilizado, conforme demonstrado na Figura 7. Dentre os estudos que suplementaram o colecalciferol, observou-se um aumento nas concentrações sanguíneas de 25(OH)D (MD = 29,11ng/mL; IC 95% = 21,49, 36,73; $p < 0,05$), e a heterogeneidade entre os estudos permaneceu elevada ($I^2 = 92\%$; $p < 0,01$), com 100% dos estudos demonstrando um aumento de 25(OH)D após a intervenção.

Figura 7 – Gráfico de *forest-plot* com a análise agrupada dos 7 estudos que suplementaram o colecalciferol nas concentrações sanguíneas de 25(OH)D, em ng/mL



Fonte: Elaboração Própria (2022).

8 DISCUSSÃO

Na DRC, é sabido que a inflamação sistêmica tende a aumentar à medida que a doença progride, indicando que a sua gravidade está diretamente associada à inflamações nesses indivíduos (LIU; LI, 2019). As propriedades anti-inflamatórias e imunomoduladoras da vitamina D têm sido objeto de estudo em diversas enfermidades nas últimas décadas e ainda geram controvérsias na literatura científica.

Enquanto o papel da vitamina D na imunidade inata e seu potencial na atividade antimicrobiana parecem já estar bem estabelecidos, na imunidade adaptativa, ou seja, na modulação de citocinas inflamatórias, como IL-6, IFN- γ e TNF- α , ainda não existe um consenso (SASSI; TAMONE; D'AMELIO, 2018). A 1,25(OH) $_2$ D estimula a produção de IL-10, que possui propriedades anti-inflamatórias, e suprime a liberação de citocinas pró-inflamatórias, como a IL-1 β , IL-6 e TNF- α (COLOTTA; JANSSON; BONELLI, 2017). Além disso, a ativação do VDR parece exercer um papel anti-inflamatório, inibindo a ativação de NF- κ β nas células tubulares renais (YANG *et al.*, 2018).

Contrariando a nossa hipótese inicial, os resultados da presente revisão sistemática e metanálise demonstraram que a suplementação de vitamina D em pacientes com DRC não reduziu os marcadores inflamatórios avaliados (PCR e IL-6), apesar de ter aumentado as concentrações sanguíneas de 25(OH)D. Estes resultados foram consistentes entre os ensaios clínicos randomizados incluídos nesta revisão, independente da variedade dos suplementos utilizados, doses ou tempo de intervenção, estágios da DRC ou países onde os ensaios clínicos randomizados foram realizados.

Nossos resultados estão parcialmente de acordo com outras revisões sistemáticas e metanálises, nas quais a suplementação de vitamina D não reduziu as concentrações sanguíneas de PCR em pacientes com DRC, sendo este o único marcador inflamatório avaliado nesses estudos (HU; WU, 2020; MILAJERDI *et al.*, 2019).

Divergindo dos nossos resultados, outras metanálises evidenciaram que a suplementação de vitamina D foi efetiva em reduzir os marcadores inflamatórios em pacientes com nefropatia diabética (WANG *et al.*, 2019), diabéticos (MANSOURNIA *et al.*, 2018) e com intolerância à glicose (DASHTI *et al.*, 2021). Sabe-se que a patogênese da inflamação na nefropatia diabética envolve diversas citocinas pró-inflamatórias, como a IL-1, IL-6, IL-18, MCP-1, TNF- α e NF- κ β (YI *et al.*, 2017). Além disso, o índice *Homeostatic Model Assessment-Insulin Resistance* (HOMA-IR) foi diretamente

associado a marcadores inflamatórios como PCR, IL-6, fibrinogênio e TNF- α em estudos transversais em pacientes dialíticos (BORAZAN; BINICI, 2010; KURŞAT *et al.*, 2010).

Dentre as possíveis explicações para a diferença dos resultados entre as metanálises citadas anteriormente e o presente estudo, destaca-se a não avaliação somente de pacientes com nefropatia diabética, sendo que dois artigos incluídos nesta metanálise excluíram pacientes diabéticos (KUMAR *et al.*, 2017; MANSOURI *et al.*, 2017); a realização de metanálises de outros marcadores inflamatórios pelos estudos citados, além de PCR e IL-6; o período de tempo determinado para a coleta dos ensaios clínicos randomizados na presente revisão sistemática e metanálise (2011-2021); o tamanho amostral calculado não ter sido alcançado na maioria dos estudos incluídos no nosso trabalho; e o número de artigos e pacientes incluídos nas outras revisões ter sido superior ao obtido no nosso estudo, fatores que podem ter influenciado nos nossos resultados.

Adicionalmente, ressalta-se a heterogeneidade encontrada na metanálise no presente estudo, com destaque para os seguintes fatores: diferentes etiologias da DRC e comorbidades existentes, estágios da doença, diferentes tipos de suplementos, doses de vitamina D utilizadas, duração da intervenção, o baixo número de pacientes e a qualidade dos estudos incluídos na metanálise ter sido classificada, em sua maioria, como regular ou fraca de acordo com o risco de viés.

Apesar de o presente trabalho não ter demonstrado redução dos marcadores inflamatórios avaliados com a suplementação de vitamina D, vale ressaltar que, como esperado, esta promoveu aumento das concentrações sanguíneas de 25(OH)D dos pacientes suplementados. Dentre os estudos incluídos, o de Levin e colaboradores (2017) observou o maior aumento com o calcifediol.

Entretanto, a maioria dos estudos incluídos usou o colecalciferol (ALVAREZ *et al.*, 2013; CARVALHO *et al.*, 2017; CARVALHO *et al.*, 2019; KUMAR *et al.*, 2017; MARCKMANN *et al.*, 2012; MEIRELES *et al.*, 2016; SEIBERT *et al.*, 2013), e a metanálise realizada com o subgrupo de estudos que testou este suplemento encontrou aumento significativo das concentrações sanguíneas de 25(OH)D, após a suplementação em pacientes com ou sem tratamento dialítico. Este resultado corrobora com o estudo de Wetmore e colaboradores (2016), que constatou que o colecalciferol é mais efetivo em aumentar as concentrações de 25(OH)D em pacientes não-dialíticos, em comparação ao ergocalciferol, na mesma população e utilizando a mesma dose (WETMORE *et al.*, 2016).

Na presente revisão sistemática e metanálise, o estudo de Marckmann e colaboradores (2012) utilizou 40.000UI de colecalciferol durante 8 semanas em pacientes pós-transplantados, em hemodiálise e em tratamento conservador, sendo este o único artigo que trabalhou com 3 grupos de indivíduos em fases distintas da DRC e o que encontrou o segundo maior aumento nas concentrações de 25(OH)D após a intervenção.

No Brasil, o *Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para o Tratamento do Hiperparatireoidismo Secundário em pacientes com Doença Renal Crônica* recomenda a suplementação de vitamina D2 ou D3 quando as concentrações de 25(OH)D forem inferiores a 30ng/mL, para pacientes com DRC estágios 3-5 e 5D (CUSTÓDIO *et al.*, 2013). Não existe consenso quanto à superioridade terapêutica do colecalciferol para repleção de vitamina D (IKIZLER, 2020), no entanto, para pacientes com DRC, a suplementação de calcitriol ou seus análogos deve ser priorizada para os estágios 4-5, com hiperparatireoidismo grave, e em pacientes com DRC5 com PTH elevado, é recomendado o uso de calcimiméticos, calcitriol ou análogos de vitamina D (KDIGO; CKD-MBD UPDATE WORK GROUP, 2017).

Na nossa metanálise, o único estudo que não evidenciou aumento nas concentrações sanguíneas de 25(OH)D foi o de Mansouri e colaboradores (2017), que utilizou a suplementação de paricalcitol. Apesar disso, eles observaram uma redução significativa e dose-dependente nas concentrações de PTH nos grupos tratados com o paricalcitol, ratificando uma metanálise recente que apontou que o paricalcitol, o calcitriol e o calcifediol são capazes de promover uma redução consistente do PTH em pacientes com DRC, mas os efeitos do paricalcitol nas concentrações de 25(OH)D e 1,25(OH)2D também foram inconsistentes (CHRISTODOULOU; ASPRAY; SCHOENMAKERS, 2021).

Quanto aos efeitos adversos encontrados, a hipercalcemia foi a mais frequente, sendo descrita em quatro estudos. Destes, 3 utilizaram o colecalciferol (KUMAR *et al.*, 2017; MARCKMANN *et al.*, 2012; SEIBERT *et al.*, 2013), com doses e tempos de intervenção diferentes, e 1 estudo utilizou o calcifediol e o calcitriol (LEVIN *et al.*, 2017). Os motivos apresentados por alguns autores dos estudos foram: o uso de quelantes de fósforo contendo cálcio em pacientes dialíticos (MARCKMANN *et al.*, 2012), e motivos dietéticos no grupo placebo, sendo a calcemia normalizada após 1 semana, sem necessidade de medicamentos (SEIBERT *et al.*, 2013). Mansouri e colaboradores (2017), que utilizaram o paricalcitol, não observaram hipercalcemia nos pacientes analisados, corroborando com outros estudos que verificaram que na DRC, o uso de paricalcitol

parece estar menos associado à hipercalcemia em relação ao calcitriol (SPRAGUE *et al.*, 2003; TEBBEN; SINGH; KUMAR, 2016).

Considerando que a população dos estudos incluídos é portadora de DRC, a insuficiência ou a deficiência de vitamina D são esperadas (CARAVACA-FONTÁN *et al.*, 2016). Um estudo de revisão propôs como novos pontos de corte para insuficiência e deficiência de 25(OH)D, concentrações de 20-32ng/mL e abaixo de 20ng/mL, respectivamente, ressaltando, ainda, que permanece um extenso debate acerca das concentrações ótimas de vitamina D na população geral (ALSHAHRI; ALJOHANI, 2013). No nosso trabalho, pôde-se observar que, de todos os estudos apresentados, apenas o grupo placebo do estudo de Alvarez e colaboradores (2013) obteve concentração sanguínea de 25(OH)D acima de 30ng/mL antes da intervenção.

Embora seja conhecido que existe uma produção local de 1,25(OH)₂D pela presença de 1- α -hidroxilase nos tecidos extrarrenais, na DRC, parecem existir outros fatores que contribuem para a hipovitaminose D, como proteinúria ou perda de aminoácidos pela HD, diabetes, obesidade, idade avançada, exposição solar inadequada e baixa ingestão dietética devido à inapetência observada nesses pacientes (CUPPARI; GARCIA-LOPES, 2009).

Nesta revisão sistemática, apesar de 5 dos 11 estudos incluídos terem sido realizados em países de climas quentes, onde a radiação solar é mais intensa, e a orientação quanto ao uso de filtro solar não ter sido observada na maioria dos estudos, os indivíduos estudados apresentavam hipovitaminose D, logo, o aumento das concentrações sanguíneas de 25(OH)D pode ser atribuído à suplementação de vitamina D.

A presente revisão sistemática e metanálise teve como limitações: o tamanho amostral dos estudos; a avaliação de diferentes marcadores inflamatórios pelos estudos incluídos, dificultando metanálises de outros marcadores, além da PCR e da IL-6; e a indisponibilidade de resultados de alguns marcadores inflamatórios avaliados, como da IL-6 e do TNF- α por Mansouri *et. al* (2017) e Kashani *et. al* (2018).

9 CONCLUSÕES

A presente revisão sistemática e metanálise não encontrou redução dos marcadores inflamatórios (PCR e IL-6) avaliados após a suplementação de vitamina D em indivíduos adultos e idosos com DRC. Ensaios clínicos randomizados com amostras maiores e mais estudos que avaliem outros marcadores inflamatórios são necessários para comprovar tais achados nesta população.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ALAKUŞ, H.; GÖKSU, M. Does Parathyroidectomy Affect the Neutrophil/Lymphocyte Ratio, a Systemic Inflammatory Marker? **Cureus**, San Francisco, v. 13, n. 3, p. e13708, 2021. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8019483/>>. Acesso em: 23 jan. 2022.
- ALBORZI, Pooneh *et al.* Paricalcitol Reduces Albuminuria and Inflammation in Chronic Kidney Disease: A Randomized Double-Blind Pilot Trial. **Hypertension**, Dallas, v. 52, n. 2, p. 249-255, 2008. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18606901/>>. Acesso em: 25 jan. 2022
- ALMEIDA, A. C. S. F. *et al.* Vitamin D levels reverberate in monocytes modulation in hemodialysis patients. **Journal of Cellular Physiology**, Nova Iorque, v. 234, n. 9, 2019. Disponível em: <<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/jcp.28290>>. Acesso em: 03 mar. 2021.
- ALSHAHRI, F.; ALJOHANI, N. Vitamin D: Deficiency, Sufficiency and Toxicity. **Nutrients**, Basileia, v. 5, n. 9, p. 3605–3616, 2013. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3798924/>>. Acesso em: 03 mar. 2021.
- ALVAREZ, J. A. *et al.* Effects of high-dose cholecalciferol on serum markers of inflammation and immunity in patients with early chronic kidney disease. **European Journal of Clinical Nutrition**, Londres, v. 67, n. 3, p. 264–269, 2013. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23361158/>>. Acesso em: 03 mar. 2021.
- ANGELETTI, R. H. *et al.* The chemokine interleukin-8 regulates parathyroid secretion. **Journal of Bone and Mineral Research: The Official Journal of the American Society for Bone and Mineral Research**, Nova Iorque, v. 13, n. 8, p. 1232–1237, 1998. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9718190/>>. Acesso em: 03 mar. 2021.
- ARÉVALO-LORIDO, José Carlos *et al.* Secondary hyperparathyroidism prevalence and profile, between diabetic and non-diabetic patients with stage 3 to 4 chronic kidney disease attended in internal medicine wards. MiPTH study. **Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews**, Amsterdã, v. 10, n. 2, suppl. 1, p. S16-S21, 2016. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.dsx.2016.01.011>>. Acesso em: 30 out. 2021.
- ARUNABH, Sonia *et al.* Body fat content and 25-hydroxyvitamin D levels in healthy women. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, Springfield, v. 88, n. 1, p. 157-161, 2003. Disponível em: <<https://doi.org/10.1210/jc.2002-020978>>. Acesso em: 30 out. 2021.
- AZEVEDO, M. L. V. *et al.* p-Cresyl sulfate affects the oxidative burst, phagocytosis process, and antigen presentation of monocyte-derived macrophages. **Toxicology Letters**, Amsterdã, v. 263, p. 1–5, 2016. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27760375/>>. Acesso em: 30 out. 2021.

BAE, E. *et al.* Circulating TNF receptors predict cardiovascular disease in patients with chronic kidney disease. **Medicine (United States)**, Hagerstown, v. 96, n. 19, p. e6666, 2017. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28489742/>>. Acesso em: 30 out. 2021.

BALBI, André *et al.* **Protocolos Clínicos e Padronização de Condutas em Diálise**. Botucatu: Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu, 2017, 120p. Disponível em: <<http://www.hcfmb.unesp.br/wp-content/uploads/2017/11/Protocolos-cl%C3%ADnicos-e-padroniza%C3%A7%C3%A3o-em-condutas-em-di%C3%A1lise.pdf>>. Acesso em: 30 out. 2021.

BHALLA, Ashok K. *et al.* Specific high-affinity receptors for 1,25-dihydroxyvitamin D3 in human peripheral blood mononuclear cells: presence in monocytes and induction in T lymphocytes following activation. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, Springfield, v. 57, n. 6, p. 1308-1310, 1983. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6313738/>>. Acesso em: 02 fev. 2021

BHAN, Ishir *et al.* Nutritional Vitamin D Supplementation in Dialysis: a randomized trial. **Clinical Journal of American Society of Nephrology**, Washington D.C., v. 10, n. 4, p. 611-619, 2015. Disponível em: <<https://doi.org/10.2215/CJN.06910714>>. Acesso em: 30 out. 2021.

BIKLE, D.D.; PATZEK S.; WANG Y. Physiologic and pathophysiologic roles of extra renal CYP27b1: Case report and review. **Bone Rep**, Filadélfia, vol. 8, p. 255–267, 2018. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2352187218300093?via%3Dihub>>. Acesso em: 05 jul. 2021.

BLOCK, Geoffrey A. *et al.* Mineral Metabolism, Mortality, and Morbidity in Maintenance Hemodialysis. **Journal of the American Society of Nephrology**, Baltimore, v. 15, n. 8, p. 2208-2218, 2004. Disponível em: <<https://doi.org/10.1097/01.ASN.0000133041.27682.A2>>. Acesso em: 30 out. 2021.

BLOCK, G. A.; PORT, F. K. Re-evaluation of risks associated with hyperphosphatemia and hyperparathyroidism in dialysis patients: recommendations for a change in management. **American Journal of Kidney Diseases**, Filadélfia, v. 35, n. 6, p. 1226-37, 2000. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10845841/>>. Acesso em: 01 nov. 2022.

BOONSTRA, André *et al.* 1alpha,25-Dihydroxyvitamin d3 has a direct effect on naive CD4(+) T cells to enhance the development of Th2 cells. **The Journal of Immunology**, Baltimore, v. 167, n. 9, p. 4974-4980, 2001. Disponível em: <<https://doi.org/10.4049/jimmunol.167.9.4974>>. Acesso em: 30 out. 2021.

BORAZAN, A.; BINICI, D. N. Relationship between Insulin Resistance and Inflammation Markers in Hemodialysis Patients. **Renal Failure**, Londres, v. 32, n. 2, p. 198–202, 2010. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20199182/>>. Acesso em: 05 jul. 2021.

BORGES, Ana *et al.* Apoptosis of peripheral CD4(+) T-lymphocytes in end-stage renal disease patients under hemodialysis and rhEPO therapies. **Renal Failure**, Londres, v.

33, n. 2, p. 138-143, 2011. Disponível em:

<<https://doi.org/10.3109/0886022X.2011.553300>>. Acesso em: 30 out. 2021.

BORGES, N. A. *et al.* Protein-Bound Uremic Toxins from Gut Microbiota and Inflammatory Markers in Chronic Kidney Disease. **Journal of Renal Nutrition**, Filadélfia, v. 26, n. 6, p. 396–400, 2016. Disponível em:

em:<<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27751361/>>. Acesso em: 30 out. 2021.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Diretrizes metodológicas: elaboração de revisão sistemática e meta-análise de ensaios clínicos randomizados**. Brasília, DF: Editora do Ministério da Saúde, 2021. Disponível em:
<https://rebrats.saude.gov.br/phocadownload/diretrizes/20210622_Diretriz_Revisao_Sistemica_2021.pdf>. Acesso em: 18 set. 2022.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas Distúrbio Mineral Ósseo**, n. 246, 2016. Disponível em:

<https://arquivos.sbn.org.br/uploads/PCDT_Disturbio_MineralOsseo_Recomendacao.pdf>. Acesso em: 30 out. 2021.

BRENNAN, A. *et al.* Dendritic cells from human tissues express receptors for the immunoregulatory vitamin D3 metabolite, dihydroxycholecalciferol. **Immunology**, Oxford, v. 61, n. 4, p. 457-461, 1987. Disponível em:

<<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2832307/>>. Acesso em: 26 out. 2021.

BRITO, R. B. de O. *et al.* 25-vitamin D reduces inflammation in uremic environment. **Scientific Reports**, São Paulo, v. 10, n. 1, p. 128, 2020. Disponível em:

<<https://bv.fapesp.br/pt/publicacao/182794/25-vitamin-d-reduces-inflammation-in-uremic-environment/>>. Acesso em: 26 out. 2021.

BROGAN, M.; ASTOR, B. C.; MELAMED, M. L. Vitamin D in chronic kidney disease: is there a role outside of PTH control? **Current Opinion in Nephrology and Hypertension**, Londres, v. 29, n. 2, p. 243–247, 2020. Disponível em:

<<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31996592/>>. Acesso em: 07 mai. 2022.

CALVO-ROMERO, José María *et al.* Metabolic effects of supplementation with vitamin D in type 2 diabetic patients with vitamin D deficiency. **Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews**, Amsterdã, v. 10, n. 2, p. 72-74, 2016. Disponível em:

<<https://doi.org/10.1016/j.dsx.2015.09.008>>. Acesso em: 30 out. 2021.

CANO, A. E. *et al.* Gastrointestinal symptoms in patients with end-stage renal disease undergoing treatment by hemodialysis or peritoneal dialysis. **The American Journal of Gastroenterology**, Nova Iorque, v. 102, n. 9, p. 1990–1997, 2007. Disponível em: <>.

Acesso em: 07 mai. 2022.

CARAVACA-FONTÁN, F. *et al.* Importancia relativa de los factores determinantes de los niveles séricos de 25-hidroxi-colecalciferol en la enfermedad renal crónica.

Nefrología, Madri, v. 36, n. 5, p. 510–516, 2016. Disponível em:

<https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S0211-69952016000600510>. Acesso em: 07 mai. 2022.

CARVALHO, A. P. V. de; SILVA, V.; GRANDE, A. J. Avaliação do risco de viés de ensaios clínicos randomizados pela ferramenta da colaboração Cochrane. **Diagn.**

tratamento, Vitória, 2013. Disponível em: <<http://files.bvs.br/upload/S/1413-9979/2013/v18n1/a3444.pdf>>. Acesso em: 02 out. 2021.

CARVALHO, J. T. G. *et al.* Cholecalciferol decreases inflammation and improves vitamin D regulatory enzymes in lymphocytes in the uremic environment: A randomized controlled pilot trial. **PloS One**, São Francisco, v. 12, n. 6, p. e0179540, 2017. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28665937/>>. Acesso em: 26 jun 2021.

CARVALHO, J. T. G. *et al.* Cholecalciferol Supplementation Did Not Change Interleukin-7 and B cell-Activating Factor Levels and CD95 Expression in B lymphocytes in Patients on Dialysis: A Randomized Pilot-Controlled Trial. **Journal of Renal Nutrition: The Official Journal of the Council on Renal Nutrition of the National Kidney Foundation**, Filadélfia, v. 29, n. 5, p. 454–461, 2019. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30686751/>>. Acesso em: 26 jun. 2021.

CASHMAN, K. D. Global differences in vitamin D status and dietary intake: a review of the data. **Endocrine Connections**, Bristol, v. 11, n. 1, p. e210282, 2022. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34860171/>>. Acesso em: 29 jul. 2022.

CASHMAN, K. D. *et al.* Vitamin D deficiency in Europe: pandemic? **The American Journal of Clinical Nutrition**, Bethesda, v. 103, n. 4, p. 1033–1044, 2016. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26864360/>>. Acesso em: 29 jul. 2022.

CHENG, S.-P. *et al.* Association between Parathyroid Hormone Levels and Inflammatory Markers among US Adults. **Mediators of Inflammation**, Sylvania, v. 2014, p. 709024, 2014. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24782595/>>. Acesso em: 15 set. 2021.

CHRISTENSEN, M. H. E. *et al.* Primary hyperparathyroidism influences the expression of inflammatory and metabolic genes in adipose tissue. **PloS One**, São Francisco, v. 6, n. 6, p. e20481, 2011. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21698093/>>. Acesso em: 13 set. 2021.

CHRISTODOULOU, M.; ASPRAY, T. J.; SCHOENMAKERS, I. Vitamin D Supplementation for Patients with Chronic Kidney Disease: A Systematic Review and Meta-analyses of Trials Investigating the Response to Supplementation and an Overview of Guidelines. **Calcified Tissue International**, Nova Iorque, v. 109, n. 2, p. 157–178, 2021. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33895867/>>. Acesso em: 13 set. 2021.

CHUN, Rene F. *et al.* Impact of vitamin D on immune function: lessons learned from genome-wide analysis. **Frontiers in Physiology**, Suíça, v. 5, p. 151, 2014. Disponível em: <http://doi.org/10.3389/fphys.2014.00151>. Acesso em: 30 out. 2021.

CIPRIANI, Cristiana *et al.* Vitamin D and Secondary Hyperparathyroid States. **Frontiers of Hormone Research**, Basileia v. 50, p. 138-148, 2018. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1159/000486077>. Acesso em: 30 out. 2021.

COLOTTA, F.; JANSSON, B.; BONELLI, F. Modulation of inflammatory and immune responses by vitamin D. **Journal of Autoimmunity**, Londres, v. 85, p. 78–97, 2017.

Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28733125/>>. Acesso em: 30 out. 2021.

COYNE, D. *et al.* A randomized multicenter trial of paricalcitol versus calcitriol for secondary hyperparathyroidism in stages 3-4 CKD. **Clinical Journal of the American Society of Nephrology**, Washington, v. 9, n. 9, p. 1620-1626, 2014. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24970869/>>. Acesso em: 01 nov. 2022.

COZZOLINO, Mario *et al.* VDRA therapy is associated with improved survival in dialysis patients with serum intact PTH 150 pg/ml: results of the Italian FARO survey. **Nephrology Dialysis Transplantation**, Oxford, v. 27, n. 9, p. 3588-3594, 2012. Disponível em: <<http://10.1093/ndt/gfs108>>. Acesso em: 30 out. 2021.

CUPISTI, A. *et al.* Vitamin D status and cholecalciferol supplementation in chronic kidney disease patients: an Italian cohort report. **International Journal of Nephrology and Renovascular Disease**, Auckland, p. 151, 2015. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26640388/>>. Acesso em: 30 out. 2021.

CUPPARI, L.; GARCIA-LOPES, M. G. Hypovitaminosis D in chronic kidney disease patients: prevalence and treatment. **Journal of Renal Nutrition: The Official Journal of the Council on Renal Nutrition of the National Kidney Foundation**, Filadélfia, v. 19, n. 1, p. 38-43, 2009. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19121769/>>. Acesso em: 30 out. 2021.

CUPPARI, Lilian *et al.* Doenças Renais. In: CUPPARI, Lilian (org.). **Guia de Nutrição: Nutrição Clínica no Adulto**. 2. ed. São Paulo: Manole, 2005. p. 189-220.

CUSTÓDIO, M. R. *et al.* [Clinical protocol and therapeutic guidelines for the treatment of secondary hyperparathyroidism in patients with chronic kidney disease]. **Jornal Brasileiro De Nefrologia: Órgão Oficial De Sociedades Brasileira E Latino-Americana De Nefrologia**, São Paulo, v. 35, n. 4, p. 308-322, 2013. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24402111/>>. Acesso em: 24 jun. 2022.

DAMASIEWICZ, M. J. *et al.* Serum 25-Hydroxyvitamin D Deficiency and the 5-Year Incidence of CKD. **American Journal of Kidney Diseases**, Filadélfia, v. 62, n. 1, p. 58-66, 2013. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23623574/>>. Acesso em: 23 jul. 2022.

DANTAS, Andréa Tavares *et al.* A vitamina D na artrite reumatoide e no lúpus eritematoso sistêmico. **Temas de Reumatologia Clínica**, [S.l.], v. 10, n.2, p. 53-59, 2009. Acesso em: 22 jun. 2021.

DAROUX, Maïte *et al.* Vitamin D2 versus vitamin D3 supplementation in hemodialysis patients: a comparative pilot study. **Journal of Nephrology**, Roma, v. 26, n. 1, p. 152-157, 2013. Disponível em: <<http://10.5301/jn.5000123>>. Acesso em: 30 out. 2021.

DARWISH, Hisham M. *et al.* Identification of a transcription factor that binds to the promoter region of the human parathyroid hormone gene. **Archives of Biochemistry and Biophysics**, Nova Iorque, v. 365, n. 1, p. 123-130, 1999. Disponível em: <<http://doi.org/10.1006/abbi.1999.1160>>. Acesso em: 30 out. 2021.

DASHTI, F. *et al.* The effects of vitamin D supplementation on inflammatory biomarkers in patients with abnormal glucose homeostasis: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. **Pharmacological Research**, Amsterdã, v. 170, p. 105727, 2021. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34126229/>>. Acesso em: 22 ago. 2022.

DELUCA, Hector F. Overview of general physiologic features and functions of vitamin D. **The American Journal of Clinical Nutrition**, Bethesda, v. 80, n. 6, p. 1689S-1696S, 2004. Disponível em: <<http://doi.org/10.1093/ajcn/80.6.1689s>>. Acesso em: 30 out. 2021.

DERSIMONIAN, R. L. N. Meta-analysis in clinical trials. **Control Clin Trials**, Nova Iorque, v. 7, n. 6, p. 177-88, 1986. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3802833/>>. Acesso em: 30 ago. 2022.

EKNOYAN, G.; LEVIN, A.; LEVIN, N. W. Bone metabolism and disease in chronic kidney disease. **American Journal of Kidney Diseases**, [S. l.], v. 42, n. 3, p. 1–201, 1 2003. Disponível em: <[https://www.ajkd.org/article/S0272-6386\(03\)00905-3/fulltext](https://www.ajkd.org/article/S0272-6386(03)00905-3/fulltext)>. Acesso em: 27 ago. 2021.

ESFANDIARI, A. *et al.* The effects of vitamin D3 supplementation on some metabolic and inflammatory markers in diabetic nephropathy patients with marginal status of vitamin D: A randomized double blind placebo controlled clinical trial. **Diabetes & Metabolic Syndrome**, Amsterdã, v. 13, n. 1, p. 278–283, 2019. Disponível em: <<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1871402118304107>>. Acesso em: 25 set. 2021.

FARAHNAK, P. *et al.* Mild Primary Hyperparathyroidism: Vitamin D Deficiency and Cardiovascular Risk Markers. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, Washington D.C., v. 96, n. 7, p. 2112–2118, 2011. Disponível em: <<https://doi.org/10.1210/jc.2011-0238>>. Acesso em: 23 out. 2021.

FIGUEIREDO-DIAS, Vilani *et al.* Risk factors for hypovitaminosis D in nondialyzed chronic kidney disease patients. **Journal of Renal Nutrition**, Filadélfia, v. 22, n. 1, p. 4-11, 2012. Disponível em: <<https://doi.org/10.1053/j.jrn.2011.02.001>>. Acesso em: 30 out. 2021.

FILIPOV, J. J. *et al.* Relationship between vitamin D status and immunosuppressive therapy in kidney transplant recipients. **Biotechnology, Biotechnological Equipment**, Abingdon, v. 29, n. 2, p. 331–335, 2015. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4433925/>>. Acesso em: 23 out. 2021.

FLOEGE, Jürgen *et al.* Serum iPTH, calcium and phosphate, and the risk of mortality in a European haemodialysis population. **Nephrology Dialysis Transplantation**, Oxford, v. 26, n. 6, p. 1948-1955, 2010. Disponível em: <<http://10.1093/ndt/gfq219>>. Acesso em: 30 out. 2021.

FRASER, D. R.; KODICEK E. Unique biosynthesis by kidney of a biologically active vitamin D metabolite. **Nature**, [S. l.], v. 228, n. 5273, p. 764-766, 1970. Disponível em: <[doi: 10.1038/228764a0](https://doi.org/10.1038/228764a0)>. Acesso em: 20 ago. 2022.

FU, G. K. *et al.* Cloning of human 25-hydroxyvitamin D-1 α -hydroxylase and mutations causing vitamin D-dependent rickets type 1. **Molecular Endocrinology**, Baltimore, v. 11, n. 13, p. 1961–1970, 1997. Disponível em: <[10.1210/mend.11.13.0035](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10.1210/mend.11.13.0035/)>. Acesso em: 20 ago. 2022.

GIUSTINA, A. *et al.* Consensus statement from 2nd International Conference on Controversies in Vitamin D. **Reviews in Endocrine & Metabolic Disorders**, Boston, v. 21, n. 1, p. 89–116, 2020. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32180081/>>. Acesso em: 26 ago. 2021.

GOIS, P. H. F. *et al.* Vitamin D Deficiency in Chronic Kidney Disease: Recent Evidence and Controversies. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, Basileia, v. 15, n. 8, p. E1773, 2018. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30126163/>>. Acesso em: 26 ago. 2021.

GOIS, P. H. F. *et al.* Vitamin D and Infectious Diseases: Simple Bystander or Contributing Factor? **Nutrients**, Basileia, v. 9, n. 7, p. E651, 2017. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28672783/>>. Acesso em: 26 ago. 2021.

GOMBART, Adrian F. *et al.* Human cathelicidin antimicrobial peptide (CAMP) gene is a direct target of the vitamin D receptor and is strongly up-regulated in myeloid cells by 1,25-dihydroxyvitamin D₃. **The FASEB Journal**, Hoboken, v. 19, n. 9, p. 1067-1077, 2005. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15985530/>>. Acesso em: 30 out. 2021.

GREGÓRIO, P. C. *et al.* In vitro anti-inflammatory effects of vitamin D supplementation may be blurred in hemodialysis patients. **Clinics**, São Paulo, v. 76, p. e1821, 2021. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33624705/>>. Acesso em: 27 ago. 2022.

GUPTA, Jayanta *et al.* Association between albuminuria, kidney function, and inflammatory biomarker profile in CKD in CRIC. **Clinical Journal of the American Society of Nephrology**, Washington D.C., v. 7, n. 12, p. 1938-1946, 2012. Disponível em: <http://doi.org/10.2215/CJN.03500412>>. Acesso em: 30 out. 2021.

GUTIERREZ, Orlando *et al.* You have access Fibroblast Growth Factor-23 Mitigates Hyperphosphatemia but Accentuates Calcitriol Deficiency in Chronic Kidney Disease. **Journal of the American Society of Nephrology**, Washington D.C., v. 16, n. 7, p. 2205-2215, 2005. Disponível em: <<https://doi.org/10.1681/ASN.2005010052>>. Acesso em: 30 out. 2021.

HENDY, G. N.; CANAFF, L. Calcium-Sensing Receptor Gene: Regulation of Expression. **Frontiers in Physiology**, Lausanne, v. 7, p. 394, 2016. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27679579/>>. Acesso em: 05 set. 2021.

HIGGINS, J. P. T *et al.* Chapter 8: Assessing risk of bias in a randomized trial. *In*: HIGGINS, J.; THOMAS, J. **Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions**. Londres: Cochrane, 2022. Disponível em: <<https://training.cochrane.org/handbook/current/chapter-08>>. Acesso em: 08 jul. 2022.

HIGGINS, J.; THOMAS, J. **Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions**. Londres: Wiley & Sons, 2019. Acesso em: 08 jul. 2022.

HIGGINS, J. P. T.; GREEN, S.; COCHRANE COLLABORATION (Org.). **Cochrane handbook for systematic reviews of interventions**. Hoboken: Wiley-Blackwell, 2008. Acesso em: 08 jul. 2022.

HIGGINS, J. P. T. *et al.* Measuring inconsistency in meta-analyses. **BMJ**, Londres, v. 327, n. 7414, p. 557–560, 2003. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12958120/>>. Acesso em: 08 jul. 2022.

HOLICK, Michael F. *et al.* Evaluation, Treatment, and Prevention of Vitamin D Deficiency: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, Springfield, v. 96, n. 7, p. 1911-1930, 2011. Disponível em: <<https://doi.org/10.1210/jc.2011-0385>>. Acesso em: 30 out. 2021.

HOLICK, Michael F. Resurrection of vitamin D deficiency and rickets. **The Journal of Clinical Investigation**, New Haven, v. 116, p. 2062-2072, 2006. Disponível em: <<http://doi.org/10.1172/JCI29449>>. Acesso em: 30 out. 2021.

HOLICK, Michael F. Vitamin D deficiency. **The New England Journal of Medicine**, Boston, v. 357, n. 3, p. 266-281, 2007. Disponível em: <<http://doi.org/10.1056/NEJMra070553>>. Acesso em: 30 out. 2021.

HU, C.; WU, X. Effect of Vitamin D Supplementation on Vascular Function and Inflammation in Patients with Chronic Kidney Disease: A Controversial Issue. **Therapeutic Apheresis and Dialysis**: official peer-reviewed journal of the international society for apheresis, the japanese society for apheresis, the japanese society for dialysis therapy, Carlton South, v. 24, n. 3, p. 265–274, 2020. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31400089/>>. Acesso em: 05 set. 2022.

IBRAHIM, Mohamed A. *et al.* Study of the effect of vitamin D supplementation on glycemic control in type 2 diabetic prevalent hemodialysis patients. **Hemodialysis International**, Malden, v. 19, p. S11-S19, 2015. Disponível em: <<https://doi.org/10.1111/hdi.12347>>. Acesso em: 30 out. 2021.

ICARDI, Andrea *et al.* Renal anaemia and EPO hyporesponsiveness associated with vitamin D deficiency: the potential role of inflammation. **Nephrology Dialysis Transplantation**, Nova Iorque, v. 28, n. 7, p. 1672-1679, 2013. Disponível em: <<https://doi.org/10.1093/ndt/gft021>>. Acesso em: 30 out. 2021.

IKIZLER, T. A. *et al.* KDOQI Clinical Practice Guideline for Nutrition in CKD: 2020 Update. **American Journal of Kidney Diseases**, Filadélfia, v. 76, n. 3, p. S1–S107, 2020. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32829751/>>. Acesso em: 05 out. 2021.

INSTITUTE OF MEDICINE (IOM). Dietary References Intakes for calcium and vitamin D. **National Academy of Sciences**, Washington, D.C.: The National Academies Press, 2011. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21796828/>>. Acesso em: 08 jul. 2021.

ISAKOVA, Tamara *et al.* Fibroblast growth factor 23 and risks of mortality and end-stage renal disease in patients with chronic kidney disease. **JAMA The Journal of the American Medical Association**, Chicago, v. 305, n. 23, p. 2432-2439, 2011. Disponível em: <<http://doi.org/10.1001/jama.2011.826>>. Acesso em: 30 out. 2021.

ISAKOVA, Tamara *et al.* Vitamin D Deficiency, Inflammation, and Albuminuria in Chronic Kidney Disease: Complex Interactions. **Journal of Renal Nutrition**, Filadélfia, v. 21, n. 4, p. 295-302, 2011. Disponível em: <<https://doi.org/10.1053/j.jrn.2010.07.002>>. Acesso em: 30 out. 2021.

JAMALUDDIN, E. *et al.* Oral paricalcitol versus oral calcitriol in continuous ambulatory peritoneal dialysis patients with secondary hyperparathyroidism. **Clinical and Experimental Nephrology**, v. 18, n. 3, p. 507-514, 2014. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23903802/>>. Acesso em: 01 nov. 2022.

JANKOWSKA, M. *et al.* Dietary Intake of Vitamins in Different Options of Treatment in Chronic Kidney Disease: Is There a Deficiency?. **Transplantation Proceedings**, Nova Iorque, v. 48, n. 5, p. 1427-1430, jun. 2016. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2015.11.039>>. Acesso em: 30 out. 2021.

JANKOWSKA, M. *et al.* Inflammation and Protein-Energy Wasting in the Uremic Milieu. **Contributions to Nephrology**, Basileia v. 191, p. 58–71, 2017. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28910791/>>. Acesso em: 05 set. 2021.

JEAN, G.; SOUBERBIELLE, J. C.; CHAZOT, C. Vitamin D in Chronic Kidney Disease and Dialysis Patients. **Nutrients**, Basileia, v. 9, n. 4, p. E328, 2017. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28346348/>>. Acesso em: 05 set. 2021.

JONES, Glenville *et al.* Current understanding of the molecular actions of vitamin D. **Physiological Reviews**, Bethesda, v. 78, n. 4, p. 1193-1231, 1998. Disponível em: <<http://doi.org/10.1152/physrev.1998.78.4.1193>>. Acesso em: 30 out. 2021.

KAMIŃSKI, T. W. *et al.* Indoxyl sulfate – the uremic toxin linking hemostatic system disturbances with the prevalence of cardiovascular disease in patients with chronic kidney disease. **BMC Nephrology**, Londres, v. 18, n. 1, p. 35, 25 jan. 2017. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28122514/>>. Acesso em: 05 set. 2021.

KANDULA, P. *et al.* Vitamin D supplementation in chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis of observational studies and randomized controlled trials. **Clinical journal of the American Society of Nephrology: CJASN**, Washington D.C., v. 6, n. 1, p. 50–62, jan. 2011. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20876671/>>. Acesso em: 03 set. 2022.

KASHANI, H.H. *et al.* The Effects of Vitamin D Supplementation on Signaling Pathway of Inflammation and Oxidative Stress in Diabetic Hemodialysis: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. **Frontiers in Pharmacology**, Lausanne, v. 9, n. 50, p. 1-8, 2018. Disponível em: <<http://doi.org/10.3389/fphar.2018.00050>>. Acesso em: 30 out. 2021.

KIDNEY INTERNATIONAL SUPPLEMENTS. **KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease.**, Nova Iorque, v. 3, n. 1, p.1–150, 2013. Disponível em: <http://kdigo.org/clinical_practice_guidelines/pdf/CKD/KDIGO_2012_CKD_GL.pdf>. Acesso em: 30 out. 2021.

KIDNEY INTERNATIONAL SUPPLEMENTS. **KDIGO 2017 Clinical Practice Guideline Update for the Diagnosis, Evaluation, Prevention, and Treatment of**

Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD)., Nova Iorque, v. 7, n. 1, p. 1–59, 2017. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30675420/>>. Acesso em: 30 out. 2021.

KIDNEY INTERNATIONAL SUPPLEMENTS. **KDIGO clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD)**. Nova Iorque, v. 113, p. S1-S130, 2009. Disponível em: <<https://kdigo.org/pdf/KDIGO%20CKD-MBD%20GL%20KI%20Suppl%20113.pdf>>. Acesso em: 30 out. 2021.

KISIC, B. *et al.* Role of Myeloperoxidase in Patients with Chronic Kidney Disease. **Oxidative Medicine and Cellular Longevity**, Nova Iorque, v. 2016, p. 1069743, 2016. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27127544/>>. Acesso em: 04 jan. 2022.

KRASSILNIKOVA, Maria *et al.* Low dietary intake of vitamin D and vitamin D deficiency in hemodialysis patients. **Journal of Nephrology and Therapeutics**, Sunnyvale, v. 4, n. 3, p. 1-5, 2014. Disponível em: <<https://doi.org/10.4172/2161-0959.1000166>>. Acesso em: 30 out. 2021.

KUMAR, V. *et al.* A Randomized Trial of Vitamin D Supplementation on Vascular Function in CKD. **Journal of the American Society of Nephrology : JASN**, Washington D.C., v. 28, n. 10, p. 3100–3108, 2017. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28667080/>>. Acesso em: 05 jun. 2021.

KURŞAT, S. *et al.* Relationship of insulin resistance in chronic haemodialysis patients with inflammatory indicators, malnutrition, echocardiographic parameters and 24 hour ambulatory blood pressure monitoring. **Scandinavian Journal of Urology and Nephrology**, Estocolmo, v. 44, n. 4, p. 257–264, 2010. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20377496/>>. Acesso em: 08 jul. 2022.

LANG, Cheng-Lin *et al.* Altered molecular repertoire of immune system by renal dysfunction in the elderly: is prediction and targeted prevention in the horizon?. **The EPMA Journal**, Cham, v. 4, n. 17, p. 1-8, 2013. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23800151/>>. Acesso em: 04 jul. 2022.

LAU, W. L. *et al.* Altered microbiome in chronic kidney disease: systemic effects of gut-derived uremic toxins. **Clinical Science**, Londres, v. 132, n. 5, p. 509–522, 2018. Disponível em: <<https://portlandpress.com/clinsci/article-abstract/132/5/509/72110/Altered-microbiome-in-chronic-kidney-disease?redirectedFrom=fulltext>>. Acesso em: 04 jul. 2022.

LEMIRE, J. M. *et al.* 1 alpha,25-dihydroxyvitamin D3 suppresses proliferation and immunoglobulin production by normal human peripheral blood mononuclear cells. **The Journal of Clinical Investigation**, New Haven, v. 74, n. 2, p. 657-661, 1984. Disponível em: <<https://10.1172/JCI11465>>. Acesso em: 30 out. 2021.

LEVIN, A. *et al.* Randomized Controlled Trial for the Effect of Vitamin D Supplementation on Vascular Stiffness in CKD. **Clinical journal of the American Society of Nephrology: CJASN**, Washington D.C., v. 12, n. 9, p. 1447–1460, 2017.

Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28550081/>>. Acesso em: 08 jun. 2021.

LI, Lily *et al.* Effect of Cholecalciferol Supplementation on Inflammation and Cellular Alloimmunity in Hemodialysis Patients: Data from a Randomized Controlled Pilot Trial. **PLoS One**, v. 9, n. 10, p. 1-9, 2014. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4190314>>. Acesso em: 30 out. 2021.

LI, M. *et al.* Relationship between serum vitamin D3 concentration and anaemia in patients with chronic kidney disease in China. **The Journal of International Medical Research**, São Francisco, v. 49, n. 5, p. 03000605211012231, mai. 2021.

LIBETTA, Carmelo; SEPE, Vincenzo; CANTON, Antonio Dal. Bio-Incompatibility and Th2 Polarization during Regular Dialysis Treatment. **International Reviews of Immunology**, Londres, v. 29, n. 6, p. 608-625, 2010. Disponível em: <<https://doi.org/10.3109/08830185.2010.522282>>. Acesso em: 30 out. 2021.

LIPS, Paul. Vitamin D physiology. **Progress in Biophysics and Molecular Biology**, Oxford, v. 92, n. 1, p. 4-8, 2006. Disponível em: <<http://doi.org/10.1016/j.pbiomolbio.2006.02.016>>. Acesso em: 30 out. 2021.

LIU, C.; LI, H. Correlation of the severity of chronic kidney disease with serum inflammation, osteoporosis and vitamin D deficiency. **Experimental and Therapeutic Medicine**, Atenas, v. 17, n. 1, p. 368–372, 2019. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30651805/>>. Acesso em: 25 jun. 2022.

LIU, Wen-Chih *et al.* Vitamin D and immune function in chronic kidney disease. **Clinica Chimica Acta**, Amsterdã, v. 450, p. 135-144, 2015. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.cca.2015.08.011>>. Acesso em: 30 out. 2021.

LUO, D. *et al.* Optimally estimating the sample mean from the sample size, median, mid-range, and/or mid-quartile range. **Stat Methods Med Res.** Londres, v.27, p. 1785-1805, 2018. Disponível em: <<https://doi.org/10.1177/0962280216669183>>. Acesso em: 05 jul. 2022.

LV, J.-C.; ZHANG, L.-X. Prevalence and Disease Burden of Chronic Kidney Disease. In: LIU, B. *et al.* (org.). **Renal Fibrosis: mechanisms and therapies.** Advances in Experimental Medicine and Biology. Nova Iorque, v. 1165, p. 3–15, 2019. Disponível em: <http://link.springer.com/10.1007/978-981-13-8871-2_1>. Acesso em: 30 out. 2021.

MAEDA, S. S. *et al.* Recomendações da Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (SBEM) para o diagnóstico e tratamento da hipovitaminose D. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, [S.l.], v. 58, n. 5, 2013. Disponível em: <<https://doi.org/10.1590/0004-2730000003388>>. Acesso em: 17 jul. 2022.

MAESTRO, M.A.; MOLNÁR, F., CARLBERG, C. Vitamin D and Its Synthetic Analogs. **J Med Chem**, Washington D.C., v. 62, p. 6854-6875, 2019. Disponível em: <<https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.9b00208>>. Acesso em: 15 set. 2022.

MALHOTRA, R. *et al.* Urine Markers of Kidney Tubule Cell Injury and Kidney Function Decline in SPRINT Trial Participants with CKD. **Clinical Journal of the**

American Society of Nephrology, Washington D.C., v. 15, n. 3, p. 349–358, 2020. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32111704/>>. Acesso em: 15 set. 2022.

MANGO-KARIM, Roberto *et al.* Ergocalciferol versus cholecalciferol for nutritional vitamin D replacement in CKD. **Nephron**, Basileia, v. 130, n. 2, p. 99-104, 2015. Disponível em: <<https://doi.org/10.1159/000430813>>. Acesso em: 30 out. 2021.

MANSOURI, L. *et al.* Vitamin D receptor activation reduces inflammatory cytokines and plasma MicroRNAs in moderate chronic kidney disease - a randomized trial. **BMC nephrology**, Londres, v. 18, n. 1, p. 161, 2017. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28511692/>>. Acesso em: 08 jul. 2021.

MANSOURNIA, M. *et al.* The Effects of Vitamin D Supplementation on Biomarkers of Inflammation and Oxidative Stress in Diabetic Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. **Hormone and Metabolic Research**, Stuttgart, v. 50, n. 06, p. 429–440, 2018. Disponível em: <<https://www.thieme-connect.de/products/ejournals/abstract/10.1055/a-0630-1303>>. Acesso em: 30 set. 2022.

MAO, J. *et al.* Local NF-κB Activation Promotes Parathyroid Hormone Synthesis and Secretion in Uremic Patients. **Endocrinology**, Los Angeles, v. 162, n. 7, 2021. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33912936/>>. Acesso em: 26 mar. 2022.

MARCKMANN, P. *et al.* Randomized controlled trial of cholecalciferol supplementation in chronic kidney disease patients with hypovitaminosis D. **Nephrology, Dialysis, Transplantation**: Official Publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association, Nova Iorque, v. 27, n. 9, p. 3523–3531, 2012. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22822092/>>. Acesso em: 08 jul. 2021.

MAZZAFERRO, S. *et al.* Vitamin D metabolites and/or analogs: which D for which patient?. **Current Vascular Pharmacology**, v. 12, n. 2, p. 339-349, 2014. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23713876/>>. Acesso em: 01 nov. 2022.

MEIRELES, M. S. *et al.* Effect of cholecalciferol on vitamin D-regulatory proteins in monocytes and on inflammatory markers in dialysis patients: A randomized controlled trial. **Clinical Nutrition**, Edimburgo, v. 35, n. 6, p. 1251–1258, 2016. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27161894/>>. Acesso em: 08 jul. 2021.

MILAJERDI, A. *et al.* The effects of vitamin D treatment on glycemic control, serum lipid profiles, and C-reactive protein in patients with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. **International Urology and Nephrology**, Amsterdã, v. 51, n. 9, p. 1567–1580, 2019. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31338797/>>. Acesso em: 30 ago. 2022.

MILAS, O. *et al.* Pro-inflammatory cytokines are associated with podocyte damage and proximal tubular dysfunction in the early stage of diabetic kidney disease in type 2 diabetes mellitus patients. **Journal of Diabetes and Its Complications**, Nova Iorque, v.

34, n. 2, p. 107479, 2020. Disponível em:

<<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31806428/>>. Acesso em: 26 set. 2022.

MISKULIN, D. C. *et al.* Ergocalciferol Supplementation in Hemodialysis Patients With Vitamin D Deficiency: A Randomized Clinical Trial. **Journal of the American Society of Nephrology: JASN**, Baltimore, v. 27, n. 6, p. 1801–1810, 2016. Disponível em:

<<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26677862/>>. Acesso em: 08 jul. 2021.

MORGAN, John W. *et al.* Vitamin D-mediated gene-regulation in phenotypically defined human B cell subpopulations. **Endocrinology**, Los Angeles, v. 141, n. 9, p. 3225-3234, 2000. Disponível em: <<https://doi.org/10.1210/endo.141.9.7666>>. Acesso em: 30 out. 2021.

MURAKOSHI, M.; GOHDA, T.; SUZUKI, Y. Circulating Tumor Necrosis Factor Receptors: A Potential Biomarker for the Progression of Diabetic Kidney Disease.

International Journal of Molecular Sciences, Basileia, v. 21, n. 6, p. 1957, 2020.

Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32183005/>>. Acesso em: 26 set. 2021.

NAEEM, Zahid. Vitamin D deficiency- an ignored epidemic. **International Journal of Health Sciences**, Qassim, v. 4, n. 1, p. V-VI, 2010. Disponível em:

<<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3068797>>. Acesso em: 30 out. 2021.

NAKHL, Sahar *et al.* Association between vitamin D deficiency and lipid and non-lipid markers of cardiovascular diseases in the middle east region. **European Journal of Clinical Nutrition**, Londres, v. 73, p. 850-858, 2018. Disponível em:

<<http://doi.org/10.1038/s41430-018-0280-1>>. Acesso em: 30 out. 2021.

NATIONAL KIDNEY FOUNDATION. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. **American Journal of Kidney Disease**, Filadélfia, v. 39, p. S1–S266, 2002. Disponível em:

<<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11904577/>>. Acesso em: 25 ago. 2021.

NATIONAL KIDNEY FOUNDATION. Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (KDOQI) Evaluation and Treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). **National Kidney Foundation**, Nova York, p. 1-20, 2010.

Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11904577/>>. Acesso em: 25 ago. 2021.

NEVES, P. D. M. de M. *et al.* Brazilian Dialysis Census: analysis of data from the 2009-2018 decade. **Brazilian Journal of Nephrology**, São Paulo, v. 42, n. 2, p. 191–200, 2020. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32459279/>>. Acesso em: 05 ago. 2022.

OBI, Yoshitsugu; HAMANO, Takayuki; ISAKA, Yoshitaka. Prevalence and Prognostic Implications of Vitamin D Deficiency in Chronic Kidney Disease. **Disease Markers**, Nova Iorque, v. 2015, p. 1-9, 2015. Disponível em:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25883412>. Acesso em: 30 out. 2021.

ONAL, E. M. *et al.* Gut microbiota and inflammation in chronic kidney disease and their roles in the development of cardiovascular disease. **Hypertension Research: Official Journal of the Japanese Society of Hypertension**, Londres, v. 42, n. 2, p.

123–140, 2019. Disponível em: < <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30504819/> >. Acesso em: 30 set. 2022.

PAGE, M. J. *et al.* The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. **BMJ**, Londres, v. 372, n. 71, 2021. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33782057/>>. Acesso em: 05 jul. 2021.

PÉREZ-TORRES, Almudena *et al.* Evaluación de la dieta en pacientes con enfermedad renal crónica sin diálisis y su relación con el estado nutricional. **Nutrición Hospitalaria**, Madri, v. 34, n. 6, p. 1399-1407, 2017. Disponível em: <<https://revista.nutricionhospitalaria.net/index.php/nh/article/view/960/723>>. Acesso em: 30 out. 2021.

PICHLER, G. *et al.* Prognostic value of bone- and vascular-derived molecular biomarkers in hemodialysis and renal transplant patients: a systematic review and meta-analysis. **Nephrology, Dialysis, Transplantation**: official publication of the european dialysis and transplant association - european renal association, Oxford, v. 32, n. 9, p. 1566–1578, 2017. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28025385/>>. Acesso em: 30 ago. 2022.

PODKOWIŃSKA, A.; FORMANOWICZ, D. Chronic Kidney Disease as Oxidative Stress- and Inflammatory-Mediated Cardiovascular Disease. **Antioxidants**, Basileia, v. 9, n. 8, p. 752, 14 ago. 2020. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7463588/>>. Acesso em: 06 jul. 2022.

PONTES, K. S. da S. *et al.* Effects of probiotics on body adiposity and cardiovascular risk markers in individuals with overweight and obesity: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. **Clinical Nutrition**, Edimburgo, v. 40, n. 8, p. 4915–4931, 2021. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34358838/>>. Acesso em: 20 ago. 2022.

PROVVEDINI, D. M. *et al.* 1,25-dihydroxyvitamin D3 receptors in human leukocytes. **Science**, Nova Iorque, v. 221, n. 4616, p. 1181-1183, 1983. Disponível em: <<https://www.jstor.org/stable/1690990>>. Acesso em: 30 out. 2021.

RAYEGO-MATEOS, S. *et al.* TRAF3 Modulation: Novel Mechanism for the Anti-inflammatory Effects of the Vitamin D Receptor Agonist Paricalcitol in Renal Disease. **Journal of the American Society of Nephrology**, Washington D.C., v. 31, n. 9, p. 2026–2042, 2020. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32631974/>>. Acesso em: 05 set. 2021.

R DEVELOPMENT CORE TEAM. **R**: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, 2019. Disponível em: <<https://www.r-project.org/>>. Acesso em: 20 jul. 2022.

RHEE, C. M. *et al.* Low-protein diet for conservative management of chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis of controlled trials. **Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle**, Berlim, v. 9, n. 2, p. 235–245, 2018. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29094800/>>. Acesso em: 24 jun. 2021.

ROMANOVA, Y. *et al.* Proteomic Analysis of Human Serum from Patients with Chronic Kidney Disease. **Biomolecules**, Basileia, v. 10, n. 2, p. 257, 2020. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32046176/>>. Acesso em: 22 ago. 2021.

ROSEN, Clifford J. Clinical practice: vitamin D insufficiency. **The New England Journal of Medicine**, Boston, v. 364, n. 3, p. 248-254, 2011. Disponível em: <<http://doi.org/10.1056/NEJMcp1009570>>. Acesso em: 30 out. 2021.

ROSS, A. Catherine *et al.* The 2011 Report on Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D from the Institute of Medicine: What Clinicians Need to Know. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, Springfield, v. 96, n. 1, p. 53-58, 2011. Disponível em: <<https://doi.org/10.1210/jc.2010-2704>>. Acesso em: 30 out. 2021.

ROSSI, M. *et al.* Protein-bound uremic toxins, inflammation and oxidative stress: a cross-sectional study in stage 3-4 chronic kidney disease. **Archives of Medical Research**, Nova Iorque, v. 45, n. 4, p. 309-317, 2014. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24751327/>>. Acesso em: 26 jul. 2021.

SARAN, Rajiv *et al.* US Renal Data System 2016 Annual Data Report: Epidemiology of Kidney Disease in the United States. **American Journal of Kidney Diseases**, Filadélfia, v. 69, n. 3, p. A7-A8, 2017. Disponível em: <<https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2016.12.004>>. Acesso em: 30 out. 2021.

SASSI, Francesca; TAMONE, Cristina; D'AMELIO, Patrizia. Vitamin D: Nutrient, Hormone, and Immunomodulator. **Nutrients**, Basileia, v. 10, n. 11, p. 1-14, 2018. Disponível em: <<http://doi.org/10.3390/nu10111656>>. Acesso em: 30 out. 2021.

SAWINSKI, Deirdre *et al.* 25-OH-vitamin D deficiency and cellular alloimmunity as measured by panel of reactive T cell testing in dialysis patients. **American Journal of Transplantation**, Copenhague, v. 10, n. 10, p. 2287-2295, 2010. Disponível em: <<https://doi.org/10.1111/j.1600-6143.2010.03264.x>> Acesso em: 30 out. 2021.

SEIBERT, E. *et al.* Influence of cholecalciferol supplementation in hemodialysis patients on monocyte subsets: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. **Nephron. Clinical Practice**, Basileia, v. 123, n. 3-4, p. 209-219, 2013. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23988791/>>. Acesso em: 08 jul. 2021.

SEIBERT, Eric; LEVIN, Nathan W.; KUHLMANN, Martin K. Immunomodulating effects of vitamin D analogs in hemodialysis patients. **Hemodialysis International, Renal Research Institute**, New York, v. 9, n. 4, p. S25-S29, 2005. Disponível em: <<https://doi.org/10.1111/j.1542-4758.2005.01167.x>>. Acesso em: 30 out. 2021.

SHARDLOW, Adam *et al.* 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**, Londres, v. 7, n. 8, p. 1-11, 2017. Disponível em: <<http://10.1136/bmjopen-2017-016528>>. Acesso em: 30 out. 2021.

SILVA, M. I. *et al.* Body adiposity predictors of vitamin D status in nondialyzed patients with chronic kidney disease: A cross-sectional analysis in a tropical climate

- city. **Nutrition**, Tarrytown, v. 33, p. 240–247, 2017. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27692990/>>. Acesso em: 24 jul. 2022.
- SLATOPOLSKY, E. *et al.* Pathogenesis and treatment of renal osteodystrophy. **Blood Purification**, Nova Iorque, v. 21, p. 318–326, 2003. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12944733/>>. Acesso em: 04 jan. 2022.
- SONKAR, Satyendra Kumar *et al.* Association of Vitamin D and secondary hyperparathyroidism with anemia in diabetic kidney disease. **Journal of Family Medicine and Primary Care**, Mumbai, v. 7, n. 4, p. 815–818, 2018. Disponível em: <http://10.4103/jfmpc.jfmpc_174_17>. Acesso em: 30 out. 2021.
- SPRAGUE, S. M. *et al.* Paricalcitol versus calcitriol in the treatment of secondary hyperparathyroidism. **Kidney International**, Nova Iorque, v. 63, n. 4, p. 1483–1490, 2003. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12631365/>>. Acesso em: 19 set. 2022.
- STENVINKEL, Peter *et al.* Strong association between malnutrition, inflammation, and atherosclerosis in chronic renal failure. **Kidney International**, Nova Iorque, v. 55, n.5, p. 1899–1911, 1999. Disponível em: <<https://doi.org/10.1046/j.1523-1755.1999.00422.x>>. Acesso em: 30 out. 2021.
- STEPNIEWSKA, Joanna *et al.* Oxidative stress and antioxidative enzyme activities in chronic kidney disease and different types of renal replacement therapy. **Current Protein and Peptide Science**, Sharjah, v. 16, n. 3, p. 243–248, 2015. Disponível em: <<http://doi.org/10.2174/1389203716666150224150508>>. Acesso em: 30 out. 2021.
- SUN, J. *et al.* Biomarkers of Cardiovascular Disease and Mortality Risk in Patients with Advanced CKD. **Clinical journal of the American Society of Nephrology: CJASN**, Washington D.C., v. 11, n. 7, p. 1163–1172, 2016. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27281698/>>. Acesso em: 24 set. 2022.
- SUSANTITAPHONG, P. *et al.* A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of combined calcitriol and ergocalciferol versus ergocalciferol alone in chronic kidney disease with proteinuria. **BMC Nephrology**, Londres, v. 18, p. 19, 14 jan. 2017. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28088187/>>. Acesso em: 25 ago. 2022.
- TAKAHASHI, F. *et al.* A new analog of 1,25-(OH)₂D₃, 19-NOR-1,25-(OH)₂D₂, suppresses serum PTH and parathyroid gland growth in uremic rats without elevation of intestinal vitamin D receptor content. **American Journal of Kidney Diseases**, v. 30, n. 1, p. 105–12, 1997. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9214408/>>. Acesso em: 01 nov. 2022.
- TAKAHASHI, Katsushi *et al.* 1 alpha,25-dihydroxyvitamin D₃ suppresses interleukin-1beta-induced interleukin-8 production in human whole blood: an involvement of erythrocytes in the inhibition. **Immunopharmacology and immunotoxicology**, Nova Iorque, v. 24, n. 1, p. 1–15, 2002. Disponível em: <<https://doi.org/10.1081/IPH-120003399>>. Acesso em: 30 out. 2021.
- TEBBEN, P. J.; SINGH, R. J.; KUMAR, R. Vitamin D-Mediated Hypercalcemia: Mechanisms, Diagnosis, and Treatment. **Endocrine Reviews**, Nova Iorque, v. 37, n. 5,

p. 521–547, 2016. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27588937/>>. Acesso em: 25 ago. 2022.

TENTORI, Francesca *et al.* Mortality risk for dialysis patients with different levels of serum calcium, phosphorus, and PTH: the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). **American Journal of Kidney Diseases**, Filadélfia, v. 52, n. 3, p. 519-530, 2008. Disponível em: <<https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2008.03.020>>. Acesso em: 30 out. 2021.

THRAILKILL, Kathryn M. *et al.* Enhanced excretion of vitamin D binding protein in type 1 diabetes: A role in vitamin D deficiency?. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, Springfield, v. 96, n. 1, p. 142-149, 2011. Disponível em: <<https://doi.org/10.1210/jc.2010-0980>>. Acesso em: 30 out. 2021.

TOMIDA, Kodo *et al.* Serum 25-hydroxyvitamin D as an independent determinant of 1–84 PTH and bone mineral density in non-diabetic predialysis CKD patients. **Bone**, Nova Iorque, v. 44, n. 4, p. 678-683, 2009. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.bone.2008.11.016>>. Acesso em: 30 out. 2021.

TRIPKOVIC, Laura *et al.* Comparison of Vitamin D2 and vitamin D3 supplementation in raising serum 25-hydroxyvitamin D status: a systematic review. **American Journal of Clinical Nutrition**, Bethesda, v. 95, n. 6, p. 1357-1364, 2012. Disponível em: <<http://doi.org/10.3945/ajcn.111.031070>>. Acesso em: 30 out. 2021.

VAN BELLE, Tom L. *et al.* Vitamin D in autoimmune, infectious and allergic diseases: a vital player?. **Best Practice and Research Clinical Endocrinology and Metabolism**, Amsterdã, v. 25, n. 4, p. 617-632, 2011. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.beem.2011.04.009>>. Acesso em: 30 out. 2021.

VOGT, I.; HAFFNER, D.; LEIFHEIT-NESTLER, M. FGF23 and Phosphate–Cardiovascular Toxins in CKD. **Toxins**, Basileia, v. 11, n. 11, p. 647, 2019. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31698866/> >. Acesso em: 04 set. 2022.

WANG, Tian-Tian *et al.* Cutting Edge: 1,25-Dihydroxyvitamin D3 Is a Direct Inducer of Antimicrobial Peptide Gene Expression. **The Journal of Immunology**, Baltimore, v. 173, n. 5, p. 2909-2912, 2004. Disponível em: <<https://doi.org/10.4049/jimmunol.173.5.2909>>. Acesso em: 30 out. 2021.

WANG, Y. *et al.* Effects of Vitamin D Supplementation on Renal Function, Inflammation and Glycemic Control in Patients with Diabetic Nephropathy: a Systematic Review and Meta-Analysis. **Kidney & Blood Pressure Research**, Basileia, v. 44, n. 1, p. 72–87, 2019. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30808855/>>. Acesso em: 04 set. 2022.

WEBSTER, A. C. *et al.* Chronic Kidney Disease. **Lancet**, Londres, v. 389, n. 10075, p. 1238–1252, 2017. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27887750/>>. Acesso em: 01 nov. 2021.

WETMORE, J. B. *et al.* Cholecalciferol v. ergocalciferol for 25-hydroxyvitamin D (25(OH)D) repletion in chronic kidney disease: a randomised clinical trial. **The British Journal of Nutrition**, Oxon, v. 116, n. 12, p. 2074–2081, 2016. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28065190/>>. Acesso em: 15 ago. 2022.

- WEYSMAN, Yosef. Non-classic unexpected functions of vitamin D. **Pediatric Endocrinology Reviews**, Netanya, v. 8, n. 2, p. 103-107, 2010. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21150840/>>. Acesso em: 04 mar. 2022.
- WORTSMAN, Jacobo *et al.* Decreased bioavailability of vitamin D in obesity. **The American Journal of Nutrition**, Bethesda, v. 72, n. 3, p. 690-693, 2000. Disponível em: <<https://doi.org/10.1093/ajcn/72.3.690>>. Acesso em: 30 out. 2021.
- WU-WONG, J.R. Vitamin D receptor: a highly versatile nuclear receptor. **Kidney International**, Nova Iorque, v. 72, n. 3, p. 237-239, 2007. Disponível em: <<https://doi.org/10.1038/sj.ki.5002428>>. Acesso em: 30 out. 2021.
- XU, H. *et al.* 1,25-Dihydroxyvitamin D₃ exerts opposing effects to IL-4 on MHC class-II antigen expression, accessory activity, and phagocytosis of human monocytes. **Scandinavian Journal of Immunology**, Oxford, v. 38, n. 6, p. 535-540, 1993. Disponível em: <<https://doi.org/10.1111/j.1365-3083.1993.tb03237.x>>. Acesso em: 30 out. 2021.
- YANG, S. *et al.* Vitamin D Receptor: A Novel Therapeutic Target for Kidney Diseases. **Current Medicinal Chemistry**, Sharjah, v. 25, n. 27, p. 3256–3271, 2018. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29446731/>>. Acesso em: 04 jul. 2022.
- YI, H. *et al.* LincRNA-Gm4419 knockdown ameliorates NF- κ B/NLRP3 inflammasome-mediated inflammation in diabetic nephropathy. **Cell Death & Disease**, Londres, v. 8, n. 2, p. e2583–e2583, 2017. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28151474/>>. Acesso em: 05 ago. 2022.
- ZERKEWH, Joseph E. Blood biomarkers of vitamin D status. **American Journal of Clinical Nutrition**, Bethesda, v. 87, n. 4, p. 1087S-1091S, 2008. Disponível em: <<http://doi.org/10.1093/ajcn/87.4.1087S>>. Acesso em: 30 out. 2021.
- ZIMMERMANN, Josef *et al.* Inflammation enhances cardiovascular risk and mortality in hemodialysis patients. **Kidney International**, Nova Iorque, v. 55, n. 2, p. 648-658, 1999. Disponível em: <<https://doi.org/10.1046/j.1523-1755.1999.00273.x>>. Acesso em: 30 out. 2021.

APÊNDICE A – ESTRATÉGIAS DE BUSCA

PUBMED = 12

((((Vitamin D[mh] OR Vitamin D[tiab] OR Cholecalciferol[mh] OR Cholecalciferol*[tiab] OR Calcitriol[mh] OR Calcitriol*[tiab] OR 25(OH)D[tiab]) AND (Inflammatory Marker*[tiab] OR Inflammation* OR C-Reactive Protein[mh] OR C-Reactive Protein*[tiab] OR High Sensitivity C Reactive Protein*[tiab] OR hsCRP[tiab] OR Interleukin-6[mh] OR Interleukin-6[tiab] OR IL6[tiab] OR Interleukin-1[mh] OR Interleukin-1[tiab] OR IL-1[tiab] OR Interleukin-10[mh] OR Interleukin-10[tiab] OR IL-10[tiab] OR Platelet/Lymphocyte Ratio[tiab] OR Neutrophil/Lymphocyte Ratio[tiab] OR Leukocytes[mh] OR Leukocyte*[tiab] OR White Blood Cell*[tiab] OR Ferritins[mh] OR Ferritin*[tiab] OR Uric Acid[mh] OR Uric Acid[tiab] OR Urea[mh] OR Urea[tiab] OR PTH[ti] OR Tumor Necrosis Factor Alpha[tiab] OR TNF-alpha[tiab] OR Fibrinogen[mh] OR Fibrinogen*[tiab] OR Blood Coagulation Factor I[tiab] OR Intercellular Adhesion Molecule-1[mh] OR Intercellular Adhesion Molecule-1[tiab] OR ICAM-1[tiab] OR CD54 Antigen*[tiab] OR Vascular Cell Adhesion Molecule-1[mh] OR Vascular Cell Adhesion Molecule-1[tiab] OR VCAM-1[tiab] OR CD106 Antigen*[tiab] OR Resistin[mh] OR Resistin[tiab] OR NF-kappa B[mh] OR NF-kappa B[tiab] OR NF-kB[tiab] OR NF-kappaB[tiab] OR Ig-EBP-1[tiab] OR Immunomodulatory Effect*[tiab] OR Immunomodulation[mh] OR Immunomodulation*[tiab] OR Inflammatory Effect*[tiab] OR Anti-Inflammatory Effect*[tiab])) AND (Renal Insufficiency, Chronic[mh] OR Chronic Renal Insufficienc*[tiab] OR Chronic Kidney Insufficienc*[tiab] OR Chronic Kidney Disease*[tiab] OR Chronic Renal Disease*[tiab])) AND (Randomized Controlled Trial[pt] OR Randomized Controlled Trial*[tw] OR Randomized Clinical Trial*[tw] OR Randomized[tw] OR Placebo[tw]) AND (English[lang] OR Portuguese[lang] OR Spanish[lang]) AND ("2011/05/17"[PDAT] : "2021/05/17"[PDAT]))

EMBASE = 94

('vitamin d/exp OR 'vitamin d':ti,ab OR 'coleciferol'/exp OR '9, 10 secocholesta 5, 7, 10 (19) trien 3 ol':ti,ab OR 'activated 7 dehydrocholesterol':ti,ab OR 'arachitol':ti,ab OR 'baby d':ti,ab OR 'bonesyl':ti,ab OR 'calciol':ti,ab OR 'cholecalciferol':ti,ab OR 'cholecalciferols':ti,ab OR 'coleciferol':ti,ab OR 'd mulsin':ti,ab OR 'd tracetten':ti,ab OR 'd3 vicotrat':ti,ab OR 'ddrops':ti,ab OR 'desunin':ti,ab OR 'devaron':ti,ab OR 'duphafral':ti,ab OR 'dupharinterfran':ti,ab OR 'irradia':ti,ab OR 'irradian':ti,ab OR 'kora liquid':ti,ab OR 'liquid (vitamin d3)':ti,ab OR 'ostoforte':ti,ab OR 'uvedose':ti,ab OR 'vi-de 3':ti,ab OR 'vigantol':ti,ab OR 'vigorsan':ti,ab OR 'vitamin d3':ti,ab OR 'vitamin d 3':ti,ab OR 'calcitriol'/exp OR '1 alpha 25 dihydroxyvitamin d 3':ti,ab OR '1, 25 dihydrocholecalciferol':ti,ab OR '1, 25 dihydroxy cholecalciferol':ti,ab OR '1, 25 dihydroxy vitamin d 3':ti,ab OR '1, 25 dihydroxycalciferol':ti,ab OR '1, 25 dihydroxycholecalciferol':ti,ab OR '1, 25 dihydroxycolecalciferol':ti,ab OR '1, 25 dihydroxyvitamin d':ti,ab OR '1, 25 dihydroxyvitamin d 3':ti,ab OR '1, 25 dihydroxyvitamin d3':ti,ab OR '1-alfa, 25-dihydroxycholecalciferol':ti,ab OR '1alpha 25 dihydroxycoleciferol':ti,ab OR '1alpha, 25 dihydroxycholecalciferol':ti,ab OR '1alpha, 25 dihydroxycoleciferol':ti,ab OR '1alpha, 25 dihydroxyvitamin d 3':ti,ab OR '1alpha, 25 dihydroxyvitamin d3':ti,ab OR '5 [2 [1 (5 hydroxy 1, 5

dimethylhexyl) 7a methyl 2, 3, 3a, 5, 6, 7 hexahydro 1h inden 4 ylidene] ethylidene] 4 methylenecyclohexane 1, 3 diol':ti,ab OR '5 [2 [1 [6 hydroxy 6 methylheptan 2 yl] 7a methyl 2, 3, 3a, 5, 6, 7 hexahydro 1h inden 4 ylidene] ethylidene] 4 methylidenecyclohexane 1, 3 diol':ti,ab OR '9, 10 secocholesta 5, 7, 10 (19) triene 1alpha, 3beta, 25 triol':ti,ab OR 'bocatriol':ti,ab OR 'bonky':ti,ab OR 'cabone':ti,ab OR 'calcijex':ti,ab OR 'calcitriol':ti,ab OR 'caraben sc':ti,ab OR 'cholecalciferol, 1alpha, 25 dihydroxy':ti,ab OR 'cicarol':ti,ab OR 'citrihexal':ti,ab OR 'colecalfiferol 1, 25 diol':ti,ab OR 'colecalfiferol, 1alpha, 25 dihydroxy':ti,ab OR 'decostriol':ti,ab OR 'difix':ti,ab OR 'dn 101':ti,ab OR 'dn101':ti,ab OR 'ecatrol':ti,ab OR 'ecatrol f':ti,ab OR 'hitrol':ti,ab OR 'kolkatriol':ti,ab OR 'kosteol':ti,ab OR 'lemytriol':ti,ab OR 'meditrol':ti,ab OR 'osteotriol':ti,ab OR 'poscal':ti,ab OR 'renatriol':ti,ab OR 'rexamat':ti,ab OR 'ro 21 5535':ti,ab OR 'ro 215535':ti,ab OR 'ro215535':ti,ab OR 'rocaltrol':ti,ab OR 'roical':ti,ab OR 'rolsical':ti,ab OR 'silkis':ti,ab OR 'sitriol':ti,ab OR 'soltriol':ti,ab OR 'tariol':ti,ab OR 'tirocal':ti,ab OR 'topitriol':ti,ab OR 'triocalcit':ti,ab OR 'vectical':ti,ab OR 'vitamin d3, 1, 25 dihydroxy':ti,ab) AND ('inflammatory marker*':ti,ab OR 'c reactive protein'/exp OR 'c reactive protein':ti,ab OR 'c reaction protein':ti,ab OR 'c-reactive protein':ti,ab OR 'creactive protein':ti,ab OR 'crp':ti,ab OR 'protein, c reactive':ti,ab OR 'serum c reactive protein':ti,ab OR 'high sensitivity c reactive protein':ti,ab OR hscrp:ti,ab OR 'interleukin 6'/exp OR '26 k protein':ti,ab OR 'b cell stimulatory factor 2':ti,ab OR 'b cell stimulating factor 2':ti,ab OR 'b lymphocyte stimulating factor 2':ti,ab OR 'beta 2 interferon':ti,ab OR 'beta2 interferon':ti,ab OR 'bsf 2':ti,ab OR 'bsf2':ti,ab OR 'hepatocyte stimulating factor':ti,ab OR 'il 6':ti,ab OR 'interferon beta 2':ti,ab OR 'interferon beta2':ti,ab OR 'interleukin 6':ti,ab OR 'interleukin b':ti,ab OR 'interleukin hp1':ti,ab OR 'interleukin-6':ti,ab OR 'liver cell stimulating factor':ti,ab OR 'plasmacytoma growth factor':ti,ab OR 'protein 26k':ti,ab OR 'interleukin 1'/exp OR 'il 1':ti,ab OR 'il-1':ti,ab OR 'interleukin 1':ti,ab OR 'interleukin i':ti,ab OR 'interleukin-1':ti,ab OR 'l.a.f.':ti,ab OR 'leucocyte pyrogen':ti,ab OR 'leucocytic pyrogen':ti,ab OR 'leukocyte pyrogen':ti,ab OR 'leukocytic endogenous mediator':ti,ab OR 'leukocytic pyrogen':ti,ab OR 'lymphocyte activating factor':ti,ab OR 'interleukin 10'/exp OR 'csif':ti,ab OR 'cytokine synthesis inhibitory factor':ti,ab OR 'il 10':ti,ab OR 'il-10':ti,ab OR 'interleukin 10':ti,ab OR 'interleukin-10':ti,ab OR 'platelet lymphocyte ratio'/exp OR 'plr (lymphocyte)':ti,ab OR 'platelet lymphocyte ratio':ti,ab OR 'platelet to lymphocyte ratio':ti,ab OR 'platelet/lymphocyte ratio':ti,ab OR 'thrombocyte lymphocyte ratio':ti,ab OR 'neutrophil lymphocyte ratio'/exp OR 'nlr (lymphocyte)':ti,ab OR 'neutrophil lymphocyte ratio':ti,ab OR 'neutrophil to lymphocyte ratio':ti,ab OR 'neutrophil/lymphocyte ratio':ti,ab OR 'leukocyte'/exp OR 'human leucocyte':ti,ab OR 'human leukocyte':ti,ab OR 'leucocyte':ti,ab OR 'leucocytes':ti,ab OR 'leukocyte':ti,ab OR 'leukocytes':ti,ab OR 'peripheral blood leucocyte':ti,ab OR 'peripheral blood leukocyte':ti,ab OR 'peripheral leucocyte':ti,ab OR 'peripheral leukocyte':ti,ab OR 'wbc':ti,ab OR 'white blood cell':ti,ab OR 'white blood corpuscle':ti,ab OR 'white cell':ti,ab OR 'ferritin'/exp OR 'ferritin':ti,ab OR 'ferritin particle':ti,ab OR 'ferritins':ti,ab OR 'immunoferritin':ti,ab OR 'mycoferritin':ti,ab OR 'proteoferrin':ti,ab OR 'uric acid'/exp OR '2, 6, 8 trioxypurine':ti,ab OR 'uric acid':ti,ab OR 'uric acid dihydrate':ti,ab OR 'urea'/exp OR 'urea':ti,ab OR 'parathyroid hormone'/exp OR 'pth':ti,ab OR 'human parathyroid hormone':ti,ab OR 'parathorm':ti,ab OR 'parathormon':ti,ab OR 'parathormone':ti,ab OR 'parathyrin':ti,ab OR 'parathyroid hormone':ti,ab OR 'parathyroid hormone 1 84':ti,ab OR 'parathyroid hormone 1-84':ti,ab OR 'parathyroid hormone [1-84]':ti,ab OR 'parathyroid hormones':ti,ab OR 'tumor necrosis factor'/exp OR 'tnf alfa':ti,ab OR 'tnf alpha':ti,ab OR 'cachectin':ti,ab OR 'cachetin':ti,ab OR 'human recombinant tumour necrosis factor

alpha':ti,ab OR 'mhr 24':ti,ab OR 'recombinant tumour necrosis factor alpha':ti,ab OR 'tissue necrosis factor':ti,ab OR 'tumor necrosis factor':ti,ab OR 'tumor necrosis factor alfa':ti,ab OR 'tumor necrosis factor alpha':ti,ab OR 'tumor necrosis factor-alpha':ti,ab OR 'tumor necrosis factors':ti,ab OR 'tumor necrosis serum':ti,ab OR 'tumour necrosis factor':ti,ab OR 'tumour necrosis factor alfa':ti,ab OR 'tumour necrosis factor alpha':ti,ab OR 'tumour necrosis factor-alpha':ti,ab OR 'tumour necrosis factors':ti,ab OR 'tumour necrosis serum':ti,ab OR 'fibrinogen'/exp OR 'blood clotting factor 1':ti,ab OR 'blood clotting factor i':ti,ab OR 'clottagen':ti,ab OR 'clotting factor 1':ti,ab OR 'factor 1':ti,ab OR 'factor i':ti,ab OR 'fibclot':ti,ab OR 'fibrinogen':ti,ab OR 'fibryga':ti,ab OR 'human fibrinogen':ti,ab OR 'blood coagulation factor i':ti,ab OR 'intercellular adhesion molecule 1'/exp OR 'cd54 antigen':ti,ab OR 'icam 1':ti,ab OR 'intercellular adhesion molecule 1':ti,ab OR 'intercellular adhesion molecule-1':ti,ab OR 'vascular cell adhesion molecule 1'/exp OR 'cd106 antigen':ti,ab OR 'vcam 1':ti,ab OR 'vascular cell adhesion molecule 1':ti,ab OR 'vascular cell adhesion molecule-1':ti,ab OR 'resistin'/exp OR 'adsf':ti,ab OR 'fizz3':ti,ab OR 'fizz3 protein':ti,ab OR 'adipocyte secreted factor':ti,ab OR 'adipocyte specific secreted factor':ti,ab OR 'adipose tissue specific secreted factor':ti,ab OR 'found in inflammatory zone 3 protein':ti,ab OR 'protein fizz3':ti,ab OR 'resistin':ti,ab OR 'immunoglobulin enhancer binding protein'/exp OR 'nf kappa b':ti,ab OR 'nf kappa b p50 subunit':ti,ab OR 'nf kappa b p52 subunit':ti,ab OR 'nf-kappa b p50 subunit':ti,ab OR 'nf-kappa b p52 subunit':ti,ab OR 'immunoglobulin enhancer binding protein':ti,ab OR 'nf-kappa b':ti,ab OR 'nuclear factor kappa b':ti,ab OR 'ig ebp 1':ti,ab OR 'immunomodulatory effect*':ti,ab OR 'immunomodulation'/exp OR 'immune modulation':ti,ab OR 'immunomodulation':ti,ab OR 'modulation, immune':ti,ab OR 'neuroimmunomodulation':ti,ab OR 'inflammatory effect*':ti,ab OR 'antiinflammatory activity'/exp OR 'anti-inflammatory action':ti,ab OR 'anti-inflammatory activity':ti,ab OR 'anti-inflammatory effect':ti,ab OR 'antiinflammatory action':ti,ab OR 'antiinflammatory activity':ti,ab OR 'antiinflammatory effect':ti,ab OR 'antiphlogistic action':ti,ab OR 'antiphlogistic activity':ti,ab OR 'antiphlogistic effect':ti,ab) AND ('chronic kidney failure'/exp OR 'chronic kidney disease':ti,ab OR 'chronic kidney disorder':ti,ab OR 'chronic kidney failure':ti,ab OR 'chronic kidney insufficiency':ti,ab OR 'chronic nephropathy':ti,ab OR 'chronic renal disease':ti,ab OR 'chronic renal failure':ti,ab OR 'chronic renal insufficiency':ti,ab OR 'kidney chronic failure':ti,ab OR 'kidney disease, chronic':ti,ab OR 'kidney failure, chronic':ti,ab OR 'kidney function, chronic disease':ti,ab OR 'renal insufficiency, chronic':ti,ab) AND [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim) AND ([english]/lim OR [portuguese]/lim OR [spanish]/lim) AND [2011-2021]/py AND ([controlled clinical trial]/lim OR [randomized controlled trial]/lim)

FSTA = 6

((("Vitamin D" OR Cholecalciferol OR Calcitriol) AND ("Inflammatory Markers" OR Inflammation* OR "C-Reactive Protein" OR "High Sensitivity C Reactive Protein" OR hsCRP OR Interleukin-6 OR IL6 OR Interleukin-1 OR IL-1 OR Interleukin-10 OR IL-10 OR "Platelet/Lymphocyte Ratio" OR "Neutrophil/Lymphocyte Ratio" OR Leukocyte* OR "White Blood Cells" OR Ferritin* OR "Uric Acid" OR Urea OR PTH OR "Tumor Necrosis Factor Alpha" OR TNF-alpha OR Fibrinogen OR "Blood Coagulation Factor I" OR "Intercellular Adhesion Molecule-1" OR ICAM-1 OR "CD54 Antigen" OR "Vascular Cell Adhesion Molecule-1" OR VCAM-1 OR "CD106 Antigen" OR Resistin OR NF-kappa B

OR NF-kB OR NF-kappaB OR Ig-EBP-1 OR "Immunomodulatory Effect" OR Immunomodulation OR "Inflammatory Effect" OR "Anti-Inflammatory Effect")) AND ("Chronic Renal Insufficiency" OR "Chronic Kidney Insufficiency" OR "Chronic Kidney Disease" OR "Chronic Renal Disease")) AND ("Randomized Controlled Trial" OR "Randomized Controlled Trial" OR "Randomized Clinical Trial" OR Placebo)

WEB OF SCIENCE = 51

TS=("Vitamin D" OR Cholecalciferol OR Calcitriol) AND TS=("Inflammatory Markers" OR Inflammation* OR "C-Reactive Protein" OR "High Sensitivity C Reactive Protein" OR hsCRP OR Interleukin-6 OR IL6 OR Interleukin-1 OR IL-1 OR Interleukin-10 OR IL-10 OR "Platelet/Lymphocyte Ratio" OR "Neutrophil/Lymphocyte Ratio" OR Leukocyte* OR "White Blood Cells" OR Ferritin* OR "Uric Acid" OR Urea OR PTH OR "Tumor Necrosis Factor Alpha" OR TNF-alpha OR Fibrinogen OR "Blood Coagulation Factor I" OR "Intercellular Adhesion Molecule-1" OR ICAM-1 OR "CD54 Antigen" OR "Vascular Cell Adhesion Molecule-1" OR VCAM-1 OR "CD106 Antigen" OR Resistin OR NF-kappa B OR NF-kB OR NF-kappaB OR Ig-EBP-1 OR "Immunomodulatory Effect" OR Immunomodulation OR "Inflammatory Effect" OR "Anti-Inflammatory Effect") AND TS=("Chronic Renal Insufficiency" OR "Chronic Kidney Insufficiency" OR "Chronic Kidney Disease" OR "Chronic Renal Disease") AND TI=("Randomized Controlled Trial" OR "Randomized Controlled Trial" OR "Randomized Clinical Trial" OR Randomized OR Placebo) AND LA=(English OR Spanish OR Portuguese) AND PY=(2011 OR 2012 OR 2013 OR 2014 OR 2015 OR 2016 OR 2017 OR 2018 OR 2019 OR 2020 OR 2021)

APÊNDICE B – FORMULÁRIO DE AVALIAÇÃO DE ELEGIBILIDADE DOS ESTUDOS

Efeitos da suplementação de vitamina D em marcadores inflamatórios de indivíduos adultos e idosos com doença renal crônica: uma revisão sistemática e metanálise

FORMULÁRIO DE ELEGIBILIDADE

1. REVISOR

- Maria Beatriz Coutinho
- Claudia Bento

2. IDENTIFICAÇÃO DO ARTIGO

Sobrenome do autor:

Nome do jornal:

Ano de publicação:

Volume:

Nº da 1ª página do artigo:

Nº do artigo no EndNote:

3. CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE

- a) Trata-se de um Ensaio Clínico Randomizado?
- b) Trata-se de pacientes adultos (>19 anos)?
- c) Trata-se de pacientes com DRC?
- d) O estudo compara a suplementação de vitamina D versus placebo?
- e) O estudo avalia marcadores inflamatórios após a suplementação de vitamina D?

4. CONFIRMAÇÃO DA ELEGIBILIDADE

CONSIDERANDO O DESENHO DO ESTUDO, A INTERVENÇÃO E A POPULAÇÃO ENVOLVIDA, O ESTUDO PODE SER INCLUÍDO?

- SIM
- NÃO
- NÃO ESTÁ CLARO