

Universidade de São Paulo
Faculdade de Saúde Pública

**Prevalência de hipovitaminose D e fatores associados em
pacientes com doença renal crônica não submetidos à
terapia renal substitutiva**

Larissa de Lucca Druwe Lima

**Trabalho apresentado à disciplina Trabalho
de Conclusão de Curso II - 0060029, como
requisito parcial para graduação no Curso de
Nutrição**

**Orientador: Prof. Me. Alisson Diego
Machado**

São Paulo
2020

**Prevalência de hipovitaminose D e fatores associados em
pacientes com doença renal crônica não submetidos à
terapia renal substitutiva**

Larissa de Lucca Druwe Lima

A handwritten signature in blue ink, reading "Alisson Diego Machado".

**Trabalho apresentado à disciplina Trabalho
de Conclusão de Curso II - 0060029, como
requisito parcial para graduação no Curso de
Nutrição**

**Orientador: Prof. Me. Alisson Diego
Machado**

**São Paulo
2020**

AGRADECIMENTOS

A todos aqueles que contribuíram, de alguma forma, para a realização deste trabalho. A todos que participaram, direta ou indiretamente do desenvolvimento deste projeto de pesquisa, enriquecendo o meu processo de aprendizado, incluindo os pacientes do estudo. Ao meu orientador por ter desempenhado tal função com dedicação. Aos professores, pelas correções e ensinamentos que me permitiram apresentar um melhor desempenho no meu processo de formação profissional ao longo do curso.

Sou grata à minha família e amigos pelo apoio que sempre me deram durante toda a minha vida. Sou imensamente grata ao Yves por sempre me incentivar e acreditar que eu seria capaz de superar os obstáculos de uma segunda graduação e começar uma nova carreira. Não menos, gostaria de agradecer a mim mesma por ter sonhado, persistido e realizado essa conquista importante na minha vida.

Aos que me fizeram melhor e sabem que são importantes para mim,
meus sinceros agradecimentos.

Lima LLD. Prevalência de hipovitaminose D e fatores associados em pacientes com doença renal crônica não submetidos à terapia renal substitutiva [Trabalho de Conclusão de Curso - Curso de Graduação em Nutrição]. São Paulo: Faculdade de Saúde Pública da USP; 2020.

Resumo

A deficiência de vitamina D é comum em pacientes com doença renal crônica (DRC) e está associada ao aumento do risco de morbimortalidade nessa população. A vitamina D (25-hidroxivitamina D) circulante é convertida em sua forma ativa, a 1,25-dihidroxivitamina D, pela enzima 1- α -hidroxilase, liberada pelos rins. Assim, a diminuição da função renal limita a capacidade do rim de produzir a vitamina D em forma ativa, o que contribui para o quadro de hipovitaminose D e seus fatores associados em pacientes com DRC não submetidos à terapia renal substitutiva. Para tanto, foram utilizados os dados coletados na linha de base do estudo de coorte PROGREDIR, composto por 454 pacientes com DRC. A prevalência de hipovitaminose D foi definida como valores de 25-hidroxivitamina menores que 30 ng/mL. Além disso, foram incluídos no estudo dados socioeconômicos, exames laboratoriais, medidas antropométricas e avaliação do consumo alimentar (vitamina D, vitamina K, fósforo, cálcio e magnésio). A associação entre a hipovitaminose D e os fatores associados foi avaliada por meio de medidas de tendência central e análise de regressão logística. Os valores de 25-hidroxivitamina estavam disponíveis para 446 pacientes do estudo. Desses, 72,0% (n = 321) apresentaram algum grau de hipovitaminose D, enquanto 28,0% (n = 125) dos pacientes se encontravam em estado de suficiência para essa vitamina. A escolaridade menor ou igual a 8 anos, a prática de atividade física, o uso de colecalciferol e o fator de crescimento de fibroblastos-23 se associaram inversamente à hipovitaminose D, enquanto a presença de doenças cardiovasculares e de diabetes, bem como o índice de adiposidade corporal foram apontados como fatores de risco para a hipovitaminose D nos pacientes com DRC estudados. Foi observada uma elevada prevalência de hipovitaminose D nessa população, com diversos fatores associados, demonstrando a importância do rastreio de pacientes que podem apresentar deficiência dessa vitamina.

Descritores: Vitamina D; Deficiência de Vitamina D; Doença Renal Crônica; Inquéritos Nutricionais

Lima LLD. [Prevalence of hypovitaminosis D and associated factors in non-dialysis-dependent chronic kidney disease patients] [Monograph]. São Paulo: Faculdade de Saúde Pública da USP; 2020. Portuguese.

Abstract

Vitamin D deficiency is a widespread condition in patients with chronic kidney disease (CKD) and it is associated with an increased risk of morbidity and mortality in this population. The circulating vitamin D (25-hydroxyvitamin D) is converted into its biologically active form, 1,25-dihydroxyvitamin D, by the enzyme 1- α -hydroxylase, produced by the kidneys. The decrease in renal function limits the ability of the kidney to produce vitamin D in active form, which contributes to the hypovitaminosis in this population. The aim of this study was to estimate the prevalence of hypovitaminosis D and its associated factors in non-dialysis-dependent chronic kidney disease patients. We analyzed the baseline data from 454 participants with CKD of the PROGREDIR cohort study. The prevalence of hypovitaminosis D was defined as 25-hydroxyvitamin values less than 30 ng/mL. Also, we included socioeconomic data, laboratory tests, anthropometric measurements and dietary assessment (vitamin D, vitamin K, phosphorus, calcium and magnesium). The association between hypovitaminosis D and the associated factors was assessed using measures of central tendency and logistic regression analysis. 25-hydroxyvitamin values were available from 446 patients. We found that 321 patients (72.0%) had some level of hypovitaminosis D, while 125 patients (28.0%) had sufficient vitamin D levels. Schooling less than or equal to 8 years, physical activity, cholecalciferol use and fibroblast growth factor-23 were inversely associated with hypovitaminosis D, while the presence of cardiovascular diseases and diabetes, as well as the body adiposity index were identified as risk factors for hypovitaminosis D in these patients. A high prevalence of hypovitaminosis D was observed in this population, with several associated factors, demonstrating the importance of screening patients who may be deficient in this vitamin.

Keywords: Vitamin D; Vitamin D Deficiency; Renal Insufficiency, Chronic; Nutrition Surveys

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Formas da vitamina D.....	10
Tabela 2. Classificação do estado nutricional da vitamina D em pacientes com DRC	17
Tabela 3. Prevalência de hipovitaminose D por estágios da DRC dos pacientes incluídos no estudo PROGREDIR	23
Tabela 4. Características sociodemográficas dos pacientes com DRC incluídos no estudo PROGREDIR com base na presença de hipovitaminose D	24
Tabela 5. Perfil laboratorial dos pacientes com DRC incluídos no estudo PROGREDIR de acordo com a presença de hipovitaminose D.	25
Tabela 6. Características antropométricas dos pacientes com DRC incluídos no estudo PROGREDIR com base na presença de hipovitaminose D	25
Tabela 7. Consumo alimentar dos pacientes com DRC incluídos no estudo PROGREDIR de acordo com a presença de hipovitaminose D.	25
Tabela 8. Regressão logística univariada entre hipovitaminose D e variáveis clínicas, sociodemográficas, antropométricas e de consumo alimentar.	26
Tabela 9. Regressão logística entre hipovitaminose D e variáveis clínicas, sociodemográficas e antropométricas com ajuste para idade e sexo.....	27
Tabela 10. Regressão logística multinível entre hipovitaminose D e variáveis clínicas, sociodemográficas e antropométricas.....	27

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	8
2. REVISÃO DE LITERATURA.....	9
2.1. Vitamina D	9
2.1.1. Formas e fontes de vitamina D	9
2.1.2. Função da vitamina D	11
2.1.3. Metabolismo da vitamina D	11
2.1.4. Avaliação do estado nutricional da vitamina D	13
2.2. Hipovitaminose D.....	14
2.2.1. Hipovitaminose D na população em geral.....	14
2.2.2. Causas e fatores de risco para a hipovitaminose D	15
2.2.3. Consequências da hipovitaminose D.....	15
2.3. Vitamina D na doença renal crônica.....	16
2.3.1. Hipovitaminose D em pacientes com doença renal crônica	16
2.3.2. Consequências da deficiência de vitamina D na doença renal crônica	17
3. OBJETIVOS	19
3.1. Objetivo geral	19
3.2. Objetivos específicos.....	19
4. MATERIAIS E MÉTODOS	20
4.1. Local, população e delineamento de estudo	20
4.2. Coleta de dados.....	20
4.3. Hipovitaminose D.....	22
4.4. Análise estatística	22
5. RESULTADOS	23
6. DISCUSSÃO	28
7. CONCLUSÃO.....	32
8. IMPLICAÇÕES PARA A PRÁTICA NO CAMPO DE ATUAÇÃO	33
9. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	34
10. ANEXOS	42

RELATÓRIO DE AVALIAÇÃO DO TCC

Após a apresentação do Trabalho de Conclusão de Curso, de acordo com as diretrizes para elaboração do TCC do Curso de Nutrição da FSP/USP, a Banca Examinadora passou à arguição pública e, encerrados os trabalhos, os examinadores deram o parecer final: aprovado.

Assim, a Banca Examinadora recomenda (x) / não recomenda () a publicação deste trabalho na Biblioteca Digital de Trabalhos Acadêmicos (BDTA) da USP, de acordo com a Resolução CoCEX-CoG nº 7497, de 09 de abril de 2018.

1. INTRODUÇÃO

A deficiência de vitamina D é considerada um problema de saúde pública devido a sua elevada prevalência em todo o mundo. Cerca de 1 bilhão de pessoas no mundo apresentam deficiência de vitamina D, sendo 50% dessa população com insuficiência para essa vitamina¹.

A doença renal crônica (DRC) tem sido considerada um fator de risco para o desenvolvimento da hipovitaminose D que, por sua vez, está associada ao aumento da morbimortalidade nessa população^{2,3}. A deficiência de vitamina D é um achado comum no paciente com DRC e estudos epidemiológicos demonstram uma alta prevalência de insuficiência de vitamina D tanto em pacientes na fase não dialítica quanto naqueles em diálise crônica^{4,5}.

O rim é o principal órgão envolvido na produção da forma biologicamente ativa da vitamina D, por meio da hidroxilação da 25-hidroxivitamina D [25(OH)D] pela enzima 1- α -hidroxilase, resultando na forma hormonal chamada de calcitriol. Pacientes com DRC apresentam diminuição da taxa de filtração glomerular (TFG), limitando o fornecimento de 25(OH)D para a enzima 1- α -hidroxilase no túbulo renal proximal, resultando em limitada capacidade do rim em produzir a 1,25-di-hidroxivitamina D, forma ativa da vitamina D no organismo^{6,7}. A deficiência de calcitriol no paciente com DRC aumenta a secreção de paratormônio (PTH) pela diminuição da ativação dos receptores de vitamina D, com consequente surgimento do hiperparatireoidismo secundário renal, já nos estágios iniciais da doença⁸.

Sugere-se a dosagem da vitamina D sérica como fator para auxiliar na análise da progressão da doença de um paciente já diagnosticado com DRC, assim como é importante a compreensão dos fatores de influência para as concentrações encontradas, como a exposição solar, absorção intestinal, pigmentação da pele e fatores socioeconômicos, por exemplo. No entanto, a maioria dos países ainda carece de dados sobre a população com DRC em suas diferentes fases, sobretudo na fase não dialítica.

2. REVISÃO DE LITERATURA

2.1. VITAMINA D

2.1.1. Formas e fontes de vitamina D

A vitamina D é um hormônio esteroide lipossolúvel essencial para o organismo⁹. É um dos nutrientes reguladores fundamentais do metabolismo do cálcio e que, juntamente com o paratormônio (PTH) e a calcitonina, é responsável pela manutenção da homeostase do cálcio e de outros minerais no organismo⁷. Além de suas funções mais conhecidas relacionadas ao tecido ósseo, é responsável também por outras atividades, trabalhando como reguladora do crescimento, do metabolismo da insulina e dos sistemas imunológico, cardiovascular e muscular¹⁰.

A palavra vitamina foi utilizada pela primeira vez em 1912 pelo bioquímico Casimir Funk, porém, a vitamina D só foi descoberta em 1922. Foi então que a vitamina D passou a assumir um papel de relevância e agente fundamental para a cura do raquitismo, sendo o grupo de trabalho conduzido por Adolf Windaus sobre o raquitismo e a vitamina D ganhador do prêmio Nobel de Química. A vitamina D foi reconhecida como um composto presente no óleo de fígado de bacalhau e foi sugerido que essa vitamina apresentava uma estrutura semelhante ao colesterol¹¹. Na década de 1970, os cientistas descobriram que a vitamina era na verdade um hormônio e não uma vitamina, porém sua nomenclatura já estava consolidada¹².

O termo vitamina D engloba um grupo de moléculas secosteroides, ou seja, um dos quatro anéis que as constituem apresenta-se quebrado, e ocorre a quebra de um anel com adição de dois átomos de hidrogênio em cada grupo terminal, derivadas do 7-deidrocolesterol (7-DHC) interligadas por meio de uma cascata de reações enzimáticas. A estrutura principal desse grupo possui uma unidade de isopropeno que é formada pela abertura de um anel do ciclopentanoperidrofenantreno (colesterol)¹³.

A vitamina D se apresenta nas seguintes formas: ergosterol; vitamina D₂ ou ergocalciferol; 7-deidrocolesterol (pró-vitamina D₃); e colecalciferol ou vitamina D₃. A vitamina D₂ é a forma sintética da vitamina D, produzida pela irradiação do ergosterol em

vegetais. Já a vitamina D₃ pode ser obtida a partir da exposição à luz solar pelo precursor 7-deidrocolesterol existente na epiderme dos seres humanos¹⁴.

As fontes de vitamina D são a exposição solar, dieta e suplementação. Nos seres humanos, apenas 10% a 20% da vitamina D provém da dieta, sendo os 80% restantes sintetizados endogenamente¹⁵. Para os seres humanos, a síntese da vitamina D a partir da exposição à luz solar tem maior impacto do que a obtenção por meio da dieta ou suplementos alimentares^{7,16,17,18}. Na ausência da exposição à luz solar, a deficiência de vitamina D pode ser acentuada, uma vez que são poucos os alimentos naturalmente ricos em vitamina D¹⁸.

Tabela 1. Formas da vitamina D.

Nome	Nome clínico	Fonte
Ergocalciferol	Vitamina D ₂	Origem vegetal a partir de radiação solar do ergosterol
Colecalciferol	Vitamina D ₃	Origem animal a partir da radiação solar da pele
Calcidiol	25-hidroxivitamina D	Forma circulante e não ativa da vitamina D
Calcitriol	1,25-di-hidroxivitamina D	Forma ativa da vitamina D

Adaptado de Tang et al.¹⁴

Além da vitamina D sintetizada no organismo por meio da radiação solar, a ingestão dessa vitamina pela dieta se faz importante em menor escala¹⁵. As principais fontes alimentares de vitamina D são os óleos de fígado de peixes e os peixes de água salgada, como salmão fresco e sardinha. Ovos, leite, manteiga e carne também contêm pequenas quantidades¹⁹. Os vegetais e frutas são considerados pobres em vitamina D disponível. Nos últimos anos, a fortificação de alimentos com vitamina D tem se tornado mais comum e uma opção para ajudar no combate da hipovitaminose¹⁸.

2.1.2. Função da vitamina D

A vitamina D participa do metabolismo do cálcio e, em conjunto com o paratormônio (PTH) e a calcitonina, é responsável pela manutenção da homeostase do cálcio e outros minerais no organismo⁷.

Estudos destacam que o papel fisiológico da vitamina D não se restringe apenas ao metabolismo ósseo, estando associado a outras condições clínicas como, por exemplo, a diabetes, doenças cardiovasculares, esclerose múltipla, câncer, distúrbios psiquiátricos e doenças neuromusculares²⁰.

Para o sistema imunológico, algumas células de defesa, como os linfócitos, por exemplo, possuem receptores para a vitamina D, auxiliando no sistema de defesa e prevenção de doenças em geral²¹. A vitamina D também vem sendo utilizada de forma experimental no tratamento de doenças autoimunes. Tem sido demonstrado que o tratamento com vitamina D *in vitro* é capaz de modular os níveis de citocinas inflamatórias sistêmicas como o fator de necrose tumoral α e a interleucina-6²².

Estudos envolvendo a vitamina D e culturas celulares mostram que o calcitriol promove a diferenciação celular, inibe a proliferação de células cancerígenas, além de apresentar propriedades pró-apoptóticas²³. Além disso, estudos relacionam a vitamina D também com o sistema cardiovascular - a deficiência de vitamina D ativa o sistema renina-angiotensina-aldosterona, aumentando o risco de hipertensão arterial sistêmica e hipertrofia ventricular²⁰. Estudos observacionais já associaram níveis séricos mais baixos de vitamina D com maior mortalidade por doença cardiovascular²⁴.

A vitamina D pode também afetar a sensibilidade à insulina, por meio da melhora da atividade das células beta. Estudos mostram benefícios da suplementação de vitamina D em pacientes diabéticos²⁵.

2.1.3. Metabolismo da vitamina D

A radiação ultravioleta B converte a forma 7-deidrocolesterol, presente na epiderme, em pré-vitamina D₃, que é convertida logo em seguida em sua forma biologicamente inativa

pelo processo dependente de calor^{16,17}. A forma inativa da vitamina D é então transportada pelo sangue, junto da proteína de ligação da vitamina D (PLD) para o fígado. Nesse órgão a vitamina D inativa é hidroxilada pela 25-hidroxilase, formando a 25-hidroxivitamina D, ou 25(OH)D. Ainda nessa apresentação, a vitamina D não está na sua forma ativa e deve ser convertida no hormônio ativo para poder exercer seu papel biológico no organismo. Também é no fígado que ocorre o armazenamento da vitamina D na forma de 25(OH)D. É no túbulo renal proximal que a vitamina D ganha a sua forma ativa, por meio da hidroxilação da 25(OH)D pela enzima 1- α -hidroxilase, resultando na forma hormonalmente ativa, a 1,25-di-hidroxivitamina D (1,25(OH)₂D), também chamada de calcitriol^{7,18}. Podemos destacar a importante etapa da ativação da vitamina D que acontece no rim, portanto, qualquer alteração física ou funcional pode afetar diretamente na produção dessa vitamina pelo organismo. Novos estudos relatam que diversos tecidos, como macrófagos e osteoblastos, possuem a capacidade de produzir a vitamina D ativa, dependente de substrato^{26,27}.

A regulação da vitamina D é essencialmente realizada pelo PTH, níveis séricos de cálcio e fósforo e o fator de crescimento de fibroblastos-23 (FGF-23). O FGF-23 é uma proteína produzida pelo tecido ósseo que atua no aumento da excreção de fósforo pelos rins e na inibição do calcitriol, protegendo contra o excesso de vitamina D e evitando o acúmulo de fósforo no organismo - a produção de FGF-23 induz a expressão da enzima 24-hidroxilase, responsável pela degradação de 1,25(OH)₂D, diminuindo, portanto, a biodisponibilidade da vitamina D²⁸. Níveis elevados de PTH estimulam a atividade da enzima 1- α -hidroxilase, que atua na ativação da vitamina D, enquanto níveis elevados de fósforo, cálcio e FGF-23 inibem essa atividade²⁹.

A enzima 1- α -hidroxilase, responsável pela ativação da vitamina D no rim, tem sua transcrição ativada pelo paratormônio (PTH), que é secretado pela paratireoide como resposta à diminuição dos níveis séricos de cálcio ou em baixos níveis de fósforo no sangue. O calcitriol estimula a absorção de cálcio e fosfato no intestino e juntamente do PTH, também estimula a secreção da citocina ativadora do receptor do fator nuclear κ -B (RANKL), que participa na ativação dos osteoclastos e tem papel fundamental na osteoclastogênese, induzindo a reabsorção óssea^{7,18,30}. O calcitriol e PTH são responsáveis pelo estímulo da reabsorção de cálcio nos túbulos distais do rim¹⁰.

2.1.4. Avaliação do estado nutricional de vitamina D

Apesar dos numerosos estudos sobre a associação entre vitamina D e diferentes desfechos de saúde, ainda existem controvérsias que definem os níveis adequados de vitamina D, sua ingestão diária recomendada e as consequências adversas à saúde em caso de deficiência³⁰. A ingestão dietética recomendada da vitamina D para adultos de 19 anos ou mais é de 600 UI/dia (15 mcg) para homens e mulheres e, para adultos >70 anos é de 800 UI/dia (20 mcg), considerando uma exposição mínima ao sol³¹.

A forma 25(OH)D é o metabólito mais abundante e o melhor indicador para a avaliação sérica de vitamina D². Assim, o nível sérico de 25(OH)D pode funcionar como um biomarcador de exposição, sendo um reflexo do suprimento de vitamina D no organismo e podendo ser um complemento útil para examinar o nível de ingestão de vitamina D^{8,30}.

Atualmente, não há um consenso quanto ao valor de corte para a definição sobre os níveis séricos ideais de vitamina D^{30,32}. Enquanto a *Endocrinology Society* considera que níveis de vitamina D entre 20 ng/mL e 30 ng/mL correspondem a uma situação de insuficiência e o valor ideal da 25(OH)D estaria entre 30 e 60 ng/mL³³, para o *Institute of Medicine* (IOM) a deficiência em vitamina D se dá a partir da concentração sérica <20 ng/mL, e que níveis acima de 50 ng/mL representam um risco de toxicidade³¹. É importante ressaltar que níveis de 1,25(OH)₂D circulantes não proporcionam nenhuma informação no que diz respeito ao estado nutricional do paciente em termos de vitamina D³⁴.

De acordo com a Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia, a mensuração da 25(OH)D para a população geral não é recomendada - essa análise é indicada na suspeita de deficiência para indivíduos que pertençam a populações de risco ou para aqueles com situação clínica relevante³².

2.2. HIPOVITAMINOSE D

2.2.1. Hipovitaminose D na população em geral

A hipovitaminose D pode ser associada com diferentes populações, nas quais a exposição solar é reduzida³⁵. Já outros estudos epidemiológicos demonstram que uma parcela representativa da população mundial apresenta baixos níveis séricos de vitamina D, independentemente da localização geográfica, etnia e idade¹⁵. No entanto, a maioria dos países ainda carece de dados sobre a deficiência dessa vitamina na população em geral. Atualmente há informações muito limitadas sobre alguns grupos específicos, como crianças, adolescentes e gestantes quando se fala de deficiência vitamínica³⁶.

Apesar de informações limitadas, observa-se uma alta prevalência de deficiência de vitamina D em todo o mundo, constituindo um problema de saúde pública. Cerca de 1 bilhão de pessoas no mundo apresentam deficiência de vitamina D, sendo 50% dessa população com insuficiência de vitamina D¹. Alguns países chegam a apresentar taxas de deficiência de vitamina D superiores a 50%, como observado no Brasil, Dinamarca e Alemanha¹⁵.

Dados mundiais mostram que 5% a 25% da população idosa independente e 60 a 80% dos pacientes idosos institucionalizados são deficientes ou insuficientes em vitamina D³⁷. Valores séricos inadequados de vitamina D foram encontrados em 85% dos idosos moradores da cidade de São Paulo, em mais de 90% dos idosos institucionalizados e em cerca de 50% da população de jovens saudáveis³⁸.

A população idosa é mais sensível à hipovitaminose D, devido a menor exposição ao sol, por apresentar capacidade de produção cutânea de vitamina D reduzida, pela alimentação inadequada, por absorver menos vitamina D pelo trato gastrointestinal, devido às múltiplas drogas que interferem na absorção/metabolização da vitamina D e por último, por muitos idosos apresentarem comprometimento renal^{38,39}.

2.2.2. Causas e fatores de risco para a hipovitaminose D

A exposição solar insuficiente é um dos principais fatores de risco para a hipovitaminose D e outros fatores, como hábitos alimentares e absorção intestinal, também foram observados⁴⁰. As mudanças sociais e comportamentais do último século colaboram para uma drástica redução nos períodos de exposição solar^{41,42}. O estilo de vida *indoor*, o uso de protetores solares de forma inadequada, o avanço da idade, a pigmentação da pele, a poluição do ar, tabagismo, má-absorção alimentar, o uso de medicamentos (como anticonvulsivantes e glicocorticoides) e doenças renais e hepáticas podem agravar o quadro de deficiência de vitamina D^{15,42,43}.

Estações climáticas e a duração da exposição ao sol podem ser fatores desencadeantes dessa hipovitaminose. Alguns estudos mostram que em países com elevada prevalência de obesidade há maiores taxas de hipovitaminose D^{2,15,32} e, além disso, dados mostram que quanto maior a pigmentação da pele maior é a concentração de melanina, que atua como barreira para a radiação ultravioleta, fonte importante de vitamina D⁴⁴.

Alguns grupos de risco podem apresentar maior predisposição ao desenvolvimento da hipovitaminose D: bebês prematuros e crianças cujas mães apresentaram deficiência de vitamina D durante a gestação, devido à diminuição da transferência materno-fetal; exposição solar inadequada, pele escura, uso de protetor solar, latitude e poluição atmosférica, devido à menor síntese cutânea; dietas pobres em vitamina D; síndromes de má-absorção, doença celíaca, doença inflamatória intestinal e cirurgia bariátrica, devido à menor absorção intestinal da vitamina D; pacientes nefropatas ou hepatopatas crônicos, devido à diminuição na síntese; obesidade, devido ao sequestro da vitamina D pelo tecido adiposo; e uso de medicamentos que diminuem a absorção ou aumentam a degradação da vitamina D no organismo⁴⁵.

2.2.3. Consequências da hipovitaminose D

Dentre as consequências da deficiência da vitamina D destaca-se a diminuição da absorção intestinal de cálcio e fósforo, resultando na elevação do paratormônio (PTH), que mobiliza cálcio do osso para restaurar a normalidade do cálcio sérico, favorecendo a redução da mineralização óssea e osteoporose^{8,37}. A hipovitaminose pode ser assintomática ou pode se

manifestar como atraso no crescimento em crianças, atraso no desenvolvimento, sinais de irritabilidade, dores ósseas e, se presente em longo prazo, pode causar hipocalcemia, hipofosfatemia e elevação acentuada do PTH^{19,45}. A deficiência de vitamina D está associada a uma menor mineralização do tecido ósseo, caracterizando a osteomalácia e aumento de fraturas¹. Por outro lado, sugere-se que a suplementação errônea ou excessiva de vitamina D em determinadas populações, como pessoas com DRC, possa colaborar para o aumento da calcificação vascular e para a diminuição da habilidade renal em excretar fósforo e cálcio, piorando o quadro da doença^{7,32}.

2.3. VITAMINA D NA DOENÇA RENAL CRÔNICA

2.3.1. Hipovitaminose D em pacientes com doença renal crônica

A deficiência de vitamina D é um achado comum no paciente com doença renal crônica (DRC). Estudos epidemiológicos demonstram uma alta prevalência de insuficiência de vitamina D tanto em pacientes com DRC em pré-diálise quanto naqueles em diálise crônica^{4,5}. A DRC tem sido considerada um fator de risco para o desenvolvimento da hipovitaminose D, além de estar associada ao aumento da morbimortalidade nessa população^{2,3}.

Apesar do Brasil ser considerado um país com exposição abundante de sol, alguns estudos realizados na cidade de São Paulo mostram uma prevalência de 40%-75% de deficiência de vitamina D em paciente com doença renal crônica em estágio não dialítico^{26,46}. Outros estudos demonstraram que a prevalência de hipovitaminose D no mundo pode variar de 40 a 86% em pacientes renais não-dialíticos e de 77 a 100% em pacientes na fase de diálise⁴⁷⁻⁵⁰. Pacientes com DRC com menor exposição ao sol, obesos, em uso de determinados medicamentos, idosos e diabéticos apresentam maior risco para a hipovitaminose D³².

O rim é o principal órgão envolvido na produção da forma biologicamente ativa da vitamina D, por meio da hidroxilação da 25(OH)D pela enzima 1- α -hidroxilase, resultando na forma hormonal chamada de calcitriol. Pacientes com DRC apresentam diminuição da taxa de filtração glomerular (TFG), limitando o fornecimento de 25(OH)D para a enzima 1- α -hidroxilase no túbulo renal proximal, resultando em limitada capacidade do rim em produzir a

1,25-di-hidroxivitamina D, forma ativa da vitamina D no organismo^{6,7}. Além disso, observa-se um aumento nas concentrações de FGF- 23 no início da DRC, suprimindo a produção da 1,25-di-hidroxivitamina D²⁹. Os níveis de 25(OH)D também podem contribuir para a diminuição da síntese de 1,25(OH)D₂ devido à falta de substrato⁵¹.

O guia prático para prevenção e tratamento dos distúrbios do metabolismo mineral ósseo classifica o estado nutricional da vitamina D para o paciente com DRC de acordo com o demonstrado na Tabela 2⁵².

Tabela 2. Classificação do estado nutricional da vitamina D em pacientes com DRC.

Concentração sérica de 25(OH)D (ng/mL)	Classificação do estado nutricional
<5	Deficiência grave
5-19	Deficiência leve
20-29	Insuficiência
≥ 30	Suficiência

Fonte: *National Kidney Foundation*⁵²

2.3.2. Consequências da deficiência de vitamina D na doença renal crônica

Alterações no metabolismo mineral são frequentes ao longo da evolução da DRC, com o surgimento de hiperparatireoidismo secundário já nos estágios iniciais da doença. A deficiência de calcitriol no paciente com DRC aumenta a secreção de paratormônio (PTH) pela diminuição da ativação dos receptores de vitamina D⁸.

Observa-se aumento dos níveis de PTH secundário à alteração da regulação do FGF-23 e diminuição da produção do calcitriol consequente à doença renal²⁸. Cerca de 40-90% dos pacientes com DRC em estágios finais apresentam supressão dos níveis de PTH⁸. O aumento inicial do PTH promove fosfatúria pelos néfrons remanescentes, já que uma das principais consequências da perda da função renal é a retenção de fósforo nos primeiros estágios da DRC. O desbalanço entre cálcio e fósforo devido também à hipovitaminose D está associado a menor densidade mineral óssea e aumento na taxa de fraturas. O aumento sérico de fósforo no organismo é considerado um fator de risco independente para mortalidade na DRC, explicada pela possível calcificação vascular nos pacientes⁵³.

A proteinúria é um achado comum entre pacientes com DRC e é descrita como uma causa potencial de hipovitaminose D^{2,7}. Evidências sugerem que a suplementação com vitamina D pode impactar positivamente na progressão da doença renal^{54,55}.

Considerando-se a relevância da hipovitaminose D na DRC, bem como o entendimento de seus fatores, o presente estudo tem o objetivo de estimar a prevalência de hipovitaminose D e seus fatores associados em pacientes com DRC não submetidos à terapia renal substitutiva.

3. OBJETIVOS

3.1. OBJETIVO GERAL

Estimar a prevalência de hipovitaminose D e seus fatores associados em pacientes com DRC não submetidos à terapia renal substitutiva.

3.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Estimar a prevalência de hipovitaminose D de acordo com o estágio da doença renal.

Avaliar se há associação entre hipovitaminose D e fatores sociodemográficos, estilo de vida, medidas antropométricas e consumo alimentar de pacientes com DRC não submetidos à terapia renal substitutiva.

4. MATERIAIS E MÉTODOS

4.1. LOCAL, POPULAÇÃO E DELINEAMENTO DE ESTUDO

O presente estudo foi de delineamento transversal, com avaliação dos dados da linha de base do estudo de coorte PROGREDIR. O estudo envolveu pacientes atendidos no serviço ambulatorial do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP) e do Instituto do Coração (InCor).

O estudo PROGREDIR foi submetido e aprovado por dois comitês de ética (protocolo 11147/11, aprovado em 04 de novembro de 2011, e protocolo 0798/11, aprovado em 02 de fevereiro de 2012) e o consentimento por escrito foi obtido de todos os participantes por meio da assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (ANEXO 1).

O recrutamento ocorreu entre março de 2012 e dezembro de 2013, com inclusão de 454 participantes. Inicialmente foram selecionados pacientes com idade ≥ 30 anos e com pelo menos duas medidas de creatinina (com intervalo mínimo de 3 meses) $\geq 1,6$ mg/dL para homens e $\geq 1,4$ mg/dL para mulheres. Os critérios de exclusão foram: hospitalização nos últimos seis meses, infarto agudo do miocárdio nos últimos seis meses, doenças autoimunes, gravidez, doenças psiquiátricas, quimioterapia ou terapia imunossupressora em curso, diálise, glomerulonefrite, infecção por HIV/AIDS, hepatite B ou C e qualquer transplante de órgão. Os demais candidatos foram contatados por telefone e convidados a participar se não atendessem a nenhum critério de exclusão.

O estudo de coorte PROGREDIR foi financiado pela Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP, protocolo 2011-17341-0).

4.2. COLETA DE DADOS

Cada participante visitou o Centro de Pesquisa Clínica do Hospital Universitário (HU-USP) para entrevistas e realização de exames clínicos de acordo com o protocolo padrão. As entrevistas e exames clínicos foram realizados por equipe devidamente treinada. A avaliação

inicial durou aproximadamente seis horas e foi realizada em visita de um dia ao centro de pesquisa.

Dados sobre variáveis sociodemográficas (idade, sexo, escolaridade e renda/classe) e variáveis do estilo de vida (uso de tabaco, uso de álcool e prática de atividade) foram autorreferidos.

A avaliação antropométrica foi realizada primeiramente, com os participantes vestindo roupas leves, de acordo com protocolos já estabelecidos. O percentual de gordura corporal foi estimado por meio do índice de adiposidade corporal, calculado a partir da circunferência do quadril e da estatura⁵⁶. A pressão arterial foi medida usando o método oscilométrico validado. Três medidas foram feitas em intervalos de um minuto e a média das últimas duas medidas da pressão arterial foram usadas. A seguir, amostras de sangue em jejum e de urina foram coletadas.

O quadro de diabetes foi definido a partir de cinco critérios, que incluiu histórico médico prévio de diabetes, uso de medicamentos para tratamento de diabetes, glicose plasmática em jejum ≥ 126 mg/dL, hemoglobina glicada $\geq 6,5\%$ e glicose plasmática após duas horas ≥ 200 mg/dL (teste oral de tolerância à glicose). A taxa de filtração glomerular foi estimada por meio da equação “Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration”, sem ajuste para raça⁵⁷.

Para avaliar a ingestão alimentar foi utilizado o questionário de frequência alimentar (QFA) validado do Estudo Longitudinal de Saúde do Adulto (ELSA-Brasil)⁵⁸. O questionário é composto por 114 alimentos e/ou preparações e avaliou a frequência (diária, semanal ou mensalmente) e a quantidade usual de ingestão de cada alimento/preparação (em medidas caseiras). Além disso, também possui 19 perguntas sobre os hábitos alimentares dos participantes nos últimos 12 meses.

O cálculo da ingestão de nutrientes foi feito com base no *United States Department of Agriculture (USDA) Food Composition Databases*⁵⁹, exceto quando os valores encontrados estavam fora do intervalo de 80% a 120% dos valores da Tabela Brasileira de Composição de Alimentos⁶⁰. Nesse caso, foram utilizados os dados disponíveis nesta última. Foram excluídos pacientes cuja ingestão energética foi superior a 5.000 kcal, por representarem valores improváveis e que poderiam superestimar a ingestão de nutrientes. A ingestão de macronutrientes e micronutrientes foi ajustada pela energia pelo método dos resíduos⁶¹.

4.3. HIPOVITAMINOSE D

As concentrações séricas de 25(OH) D foram determinadas pelo método de quimioluminescência (DiaSorin LIAISON™). Para a definição de hipovitaminose D foram consideradas as seguintes categorias, conforme concentrações de vitamina D, segundo a classificação da *National Kidney Foundation* para pacientes com DRC⁵²: deficiência grave para concentração sérica de 25(OH)D <5 ng/mL; deficiência leve se 25(OH)D estiver entre 5-15 ng/mL; insuficiência para 25(OH)D entre 16-30 ng/mL e estado de suficiência para concentração séria de 25(OH)D >30 ng/mL. O valor de 25(OH)D foi agrupado em duas categorias: insuficiente, quando o valor de 25(OH)D foi menor ou igual a 30 ng/mL, e suficiente quando 25(OH)D foi maior que 30 ng/mL.

4.4. ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os dados categóricos foram apresentados em frequências absoluta e relativa. Foi realizado o teste de normalidade de Kolmogorov-Smirnov para verificação da normalidade dos dados contínuos. As variáveis com distribuição normal foram apresentadas em média e desvio-padrão e as variáveis com distribuição não normal em mediana e intervalo-interquartil. A diferença dos dados de acordo com a suficiência de vitamina D foi avaliada por meio do teste do qui-quadrado (variáveis categóricas) e dos testes t de Student (distribuição normal) e Mann-Whitney (distribuição não normal). Além disso, foram realizadas análises de regressão logística, cuja variável dependente foi a suficiência de vitamina D. Todas as análises foram realizadas no software SPSS versão 17.0.

5. RESULTADOS

No presente estudo foram incluídos 446 pacientes com DRC na fase não dialítica. De todos os participantes, 72,0% (n = 321) apresentaram algum grau de hipovitaminose D, enquanto 28,0% (n = 125) dos pacientes se encontravam em estado de suficiência para esta vitamina. Não foi verificada diferença significativa para a prevalência de hipovitaminose D entre os estágios da DRC na amostra estudada (Tabela 3).

Tabela 3. Prevalência de hipovitaminose D por estágios da DRC dos pacientes incluídos no estudo PROGREDIR.

Estágio da DRC	Presença de hipovitaminose D		p
	Sim (n = 321)	Não (n = 125)	
2	27 (8,4%)	8 (6,4%)	0,113
3a	81 (25,2%)	25 (20,0%)	
3b	130 (40,5%)	44 (35,2%)	
4	74 (23,1%)	42 (33,6%)	
5	9 (2,8%)	6 (4,8%)	

DRC, doença renal crônica.

As características sociodemográficas dos participantes incluídos no estudo estão descritas na Tabela 4. A maior parte dos participantes com hipovitaminose D não praticava atividade física, possuía diabetes e doenças cardiovasculares e não utilizava suplemento de vitamina D.

A Tabela 5 descreve o perfil laboratorial dos participantes incluídos no estudo de acordo com a presença ou ausência de hipovitaminose D. Observou-se que pacientes com DRC e hipovitaminose D apresentaram menores níveis de FGF23 e de ureia e maior taxa de filtração glomerular (TFG) quando comparados aos participantes sem hipovitaminose D.

Tabela 4. Características sociodemográficas dos pacientes com DRC incluídos no estudo PROGREDIR de acordo com a presença de hipovitaminose D.

Variável	Todos (n = 446)	Presença de hipovitaminose D		P
		Sim (n = 321)	Não (n = 125)	
Idade	68 (60-76)	68 (60-76)	68 (62-77)	0,591
Sexo				0,324
Masculino	280 (62,8%)	197 (61,4%)	83 (66,4%)	
Feminino	166 (37,2%)	124 (38,6%)	42 (33,6%)	
Cor de pele				0,385
Branca	276 (62,9%)	202 (64,1%)	74 (59,7%)	
Não branca	163 (37,1%)	113 (35,9%)	50 (40,3%)	
Escolaridade				0,082
≤8 anos	282 (63,2%)	195 (60,7%)	87 (69,6%)	
>8 anos	164 (36,8%)	126 (39,3%)	38 (30,4%)	
Atividade física				0,043
Sim	133 (30,3%)	87 (27,5%)	46 (37,4%)	
Não	306 (69,7%)	229 (72,5%)	77 (62,6%)	
Etilismo				0,555
Sim (prévio ou atual)	304 (68,3%)	216 (67,5%)	88 (70,4%)	
Nunca	141 (31,7%)	104 (32,5%)	37 (29,6%)	
Tabagismo				0,784
Sim (prévio ou atual)	264 (59,5%)	189 (59,1%)	75 (60,5%)	
Nunca	180 (40,5%)	131 (40,9%)	49 (39,5%)	
Hipertensão				0,936
Sim	408 (92,1%)	294 (92,2%)	114 (91,9%)	
Não	35 (7,9%)	25 (7,8%)	10 (8,1%)	
Diabetes				0,011
Sim	253 (56,7%)	194 (60,4%)	59 (47,2%)	
Não	193 (43,3%)	127 (39,6%)	66 (52,8%)	
Doenças cardiovasculares				0,025
Sim	181 (42,1%)	140 (45,5%)	41 (33,6%)	
Não	249 (57,9%)	168 (54,5%)	81 (66,4%)	
Uso atual de colecalciferol				<0,001
Sim	106 (25,0%)	62 (20,3%)	44 (37,3%)	
Não	318 (75,0%)	244 (79,7%)	74 (62,7%)	

Os participantes com hipovitaminose D também apresentaram maior índice de massa corporal e maior índice de adiposidade corporal quando comparados com pacientes com DRC suficientes para a vitamina D, como descrito na Tabela 6. A Tabela 7 mostrou não haver diferença significativa entre os dois grupos estudados quando comparados ao consumo alimentar de vitamina D, vitamina K, fósforo, cálcio e magnésio.

Tabela 5. Perfil laboratorial dos pacientes com DRC incluídos no estudo PROGREDIR de acordo com a presença de hipovitaminose D.

Variável	Todos (n = 446)	Presença de hipovitaminose D		n
		Sim (n = 321)	Não (n = 125)	
Ureia	69,0 (54,0-89,0)	66,0 (53,0-87,0)	74,0 (58,5-93,5)	0,017
Hemoglobina glicada	6,2 (5,8-7,2)	6,3 (5,8-7,2)	6,1 (5,7-7,1)	0,131
Cálcio sérico	9,6 (9,2- 9,9)	9,6 (9,2-9,9)	9,6 (9,3-9,99)	0,588
PCR	2,7 (1,0- 6,5)	2,7 (1,1-6,5)	2,8 (0,9-6,9)	0,850
Fosfatase alcalina	74,0 (57,0-97,5)	75,0 (58,0-99,0)	72,0 (55,0-91,3)	0,208
Albuminúria	85,0 (15,0-671,0)	85,5 (15,8-720,5)	88,0 (15,0-462,0)	0,519
PTH	93,0 (64,0-142,3)	93,5 (64,8-148,0)	93,0 (62,8-127,3)	0,400
FGF-23	94,5 (69,1-129,4)	90,6 (65,9-125,4)	106,6 (80,0-133,9)	0,005
Fósforo sérico	3,6 ± 0,6	3,7 ± 0,6	3,6 ± 0,6	0,058
Potássio sério	4,6 ± 0,5	4,6 ± 0,5	4,6 ± 0,5	0,852
TFG	38,3 ± 14,6	39,5 ± 14,6	35,5 ± 14,3	0,009

FGF-23, fator de crescimento de fibroblastos-23; PCR, proteína C-reativa ultrassensível; PTH, paratormônio; TGF, taxa de filtração glomerular.

Tabela 6. Características antropométricas dos pacientes com DRC incluídos no estudo PROGREDIR de acordo com a presença de hipovitaminose D.

Variável	Todos (n = 446)	Presença de hipovitaminose D		p
		Sim (n = 321)	Não (n = 125)	
IAC	30,6 (27,2-34,6)	31,4 (27,5-35,3)	29,2 (26,5-32,9)	0,002
IMC	29,0 (25,7-32,2)	29,3 (25,7-32,5)	28,1 (25,5-30,9)	0,040
Índice de conicidade	1,4 ± 0,1	1,4 ± 0,1	1,4 ± 0,1	0,515

IAC, índice de adiposidade corporal; IMC, índice de massa corporal.

Tabela 7. Consumo alimentar dos pacientes com DRC incluídos no estudo PROGREDIR de acordo com a presença de hipovitaminose D.

Nutriente	Todos (n = 446)	Presença de hipovitaminose D		p
		Sim (n = 321)	Não (n = 125)	
Vitamina D	4,5 (2,9-6,6)	4,6 (2,9-6,7)	4,4 (2,9-6,3)	0,731
Vitamina K	160,4 (105,9-250,0)	159,9 (106,4-248,6)	163,9 (102,7-250,1)	0,790
Fósforo	1168,6 (1043,1-1298,8)	1167,5 (1035,3-1298,7)	1187,4 (1048,6-1304,4)	0,745
Cálcio	737,2 (539,4-973,4)	736,6 (530,3-989,8)	743,1 (556,8-938,3)	0,729
Magnésio	276,3 (239,4-329,0)	273,7 (238,1-325,0)	288,8 (248,8-337,7)	0,200

A análise univariada para o desfecho hipovitaminose D encontra-se na Tabela 8. Observou-se que na análise univariada se associaram à hipovitaminose D a prática de atividade física, a presença de diabetes e de doenças cardiovasculares, o uso de colecalciferol, a TFG e o índice de adiposidade corporal. Associaram-se à hipovitaminose D, marginalmente, a escolaridade, a hemoglobina glicada e os níveis de FGF-23 e fósforo.

Tabela 8. Regressão logística univariada entre hipovitaminose D e variáveis clínicas, sociodemográficas, antropométricas e de consumo alimentar.

Variável	OR	IC 95%	p
Idade	0,994	0,977-1,012	0,535
Sexo (masculino)	0,804	0,521-1,241	0,324
Cor de pele (branca)	1,208	0,789-1,850	0,385
Escolaridade (≤ 8 anos de estudo)	0,676	0,434-1,052	0,083
Atividade física (sim)	0,636	0,409-0,988	0,044
Etilismo (sim, atual ou prévio)	0,873	0,557-1,369	0,555
Tabagismo (sim, atual ou prévio)	0,943	0,617-1,439	0,784
Hipertensão (sim)	1,032	0,480-2,216	0,936
Diabetes (sim)	1,709	1,127-2,591	0,012
Doenças cardiovasculares (sim)	1,646	1,063-2,550	0,026
Uso atual de colecalciferol (sim)	0,427	0,268-0,681	<0,001
Hemoglobina glicada	1,156	0,982-1,360	0,082
Cálcio sérico	0,939	0,647-1,363	0,740
PCR	1,009	0,989-1,028	0,383
Fosfatase alcalina	1,001	0,997-1,005	0,610
PTH	1,002	1,000-1,005	0,101
FGF-23	0,999	0,997-1,000	0,059
Fósforo sérico	1,384	0,988-1,940	0,059
Potássio sério	1,039	0,695-1,554	0,852
TFG	1,020	1,005-1,035	0,010
IAC	1,062	1,021-1,104	0,003
Consumo de vitamina D	1,009	0,937-1,087	0,809
Consumo de vitamina K	1,000	0,999-1,001	0,791
Consumo de fósforo	1,000	0,999-1,001	0,897
Consumo de cálcio	1,000	1,000-1,001	0,283
Consumo de magnésio	0,998	0,996-1,001	0,261

FGF-23, fator de crescimento de fibroblastos 23; IAC, índice de adiposidade corporal; IC, intervalo de confiança; OR, odds ratio; PCR, proteína C-reativa ultrassensível; PTH, paratormônio; TFG, taxa de filtração glomerular.

Após ajuste para idade e sexo, permaneceram no modelo as variáveis escolaridade, prática de atividade física, a presença de diabetes e de doenças cardiovasculares, assim como o uso de colecalciferol, FGF-23, TGF e o índice de adiposidade corporal (Tabela 9).

Tabela 9. Regressão logística entre hipovitaminose D e variáveis clínicas, sociodemográficas e antropométricas com ajuste para idade e sexo.

Variável	OR	IC 95%	p
Escolaridade (≤ 8 anos de estudo)	0,654	0,411-1,041	0,073
Atividade física (sim)	0,655	0,419-1,025	0,064
Diabetes (sim)	1,730	1,139-2,628	0,010
Doenças cardiovasculares (sim)	1,756	1,124-2,743	0,013
Uso de colecalciferol (sim)	0,400	0,249-0,643	<0,001
FGF-23	0,999	0,997-1,000	0,056
TFG	1,022	1,006-1,038	0,006
IAC	1,078	1,028-1,132	0,002

FGF-23, fator de crescimento de fibroblastos 23; IAC, índice de adiposidade corporal; IC, intervalo de confiança; OR, odds ratio; TFG, taxa de filtração glomerular.

No modelo multinível foram incluídas todas as variáveis incluídas no modelo anterior. Associaram-se inversamente à hipovitaminose D uma menor escolaridade, a prática de atividade física, o uso de colecalciferol e o FGF-23. Por sua vez, a presença de diabetes e doenças cardiovasculares e o índice de adiposidade corporal associaram-se positivamente à hipovitaminose D (Tabela 10).

Tabela 10. Regressão logística multinível entre hipovitaminose D e variáveis clínicas, sociodemográficas e antropométricas.

Variável	OR	IC 95%	p
Escolaridade (≤ 8 anos de estudo)	0,546	0,324-0,920	0,023
Atividade física (sim)	0,571	0,337-0,969	0,038
Diabetes (sim)	1,781	1,086-2,921	0,022
Doenças cardiovasculares (sim)	1,726	1,023-2,911	0,041
Uso de colecalciferol (sim)	0,437	0,256-0,745	0,002
FGF-23	0,999	0,997-1,000	0,046
IAC	1,063	1,016-1,112	0,009

FGF-23, fator de crescimento de fibroblastos 23; IAC, índice de adiposidade corporal; IC, intervalo de confiança; OR, odds ratio.

Após ajuste, a taxa de filtração glomerular foi retirada da análise final uma vez que não mostrou associação com a presença ou não de hipovitaminose D na amostra.

6. DISCUSSÃO

No presente estudo não foi verificada diferença significativa entre os estágios da DRC e a prevalência de deficiência de vitamina D. Embora os níveis de 25(OH)D comecem a diminuir em indivíduos com DRC estágio 2, níveis inadequados podem ser encontrados em todos os estágios da DRC^{4,49,62}, o que pode justificar os resultados encontrados neste estudo. Alguns estudos relacionam a taxa de filtração glomerular com os níveis de 25(OH)D, nos quais menores progressões da DRC foram encontradas nos grupos de pacientes com maiores concentrações de vitamina D sérica^{4,54}.

Apesar da prevalência de hipovitaminose D por estágio da doença renal ser divergente, Navaneethan et al.⁶³ constataram que pacientes com DRC e com níveis de vitamina D ≤ 15 ng/mL apresentaram aumento de 33% no risco de mortalidade quando comparados aos grupos com concentrações séricas mais elevadas e, que pacientes com níveis de 25(OH)D entre 15-29 ng/ml e >30 ng/ml não apresentaram diferença significativa quanto ao risco analisado.

A deficiência de 25(OH)D também tem sido associada ao maior risco de doença cardiovascular tanto na DRC quanto na população em geral⁶⁴. No presente estudo, os participantes com doenças cardiovasculares apresentaram maior risco para hipovitaminose D do que pacientes renais sem doença cardiovascular. A vitamina D também tem sido implicada como um agente que pode modular o sistema renina-angiotensina-aldosterona e, portanto, que pode influenciar a pressão arterial e contribuir com o surgimento de doenças cardiovasculares³.

No estudo conduzido por Wolf et al.⁶⁵, indivíduos com 25(OH)D <10 ng/mL apresentaram risco significativamente aumentado de mortalidade por doenças cardiovasculares em comparação com indivíduos com 25 (OH)D > 30 ng/mL, enquanto indivíduos com níveis de 25 (OH)D entre 10 e 30 ng/mL mostraram resultados mistos após ajustes para variáveis de confusão. Um mecanismo associado ao maior risco de mortalidade é devido ao fato dos níveis de vitamina D influenciarem a homeostase do cálcio extracelular, alterando o cálcio intracelular, portanto, indiretamente afetando a contratilidade das células cardíacas⁶⁶.

A presença de diabetes também foi considerada um fator de risco para a hipovitaminose D nos participantes deste estudo. Pacientes diabéticos apresentaram um risco

1,781 vezes maior de ter deficiência de vitamina D quando comparados aos pacientes não diabéticos. Figueredo-Dias et al.⁴⁶ também encontraram menores níveis de 25(OH)D em pacientes com DRC e diabéticos quando comparados com pacientes não diabéticos. Baixos níveis de 25(OH)D podem estar correlacionados com a resistência insulínica e menor função das células β ⁶⁷. Estudos indicam que a deficiência de vitamina D pode levar à redução da secreção de insulina e que o tratamento com a suplementação de colecalciferol pode auxiliar na melhora da tolerância à glicose e resistência à insulina^{68,69}.

Classicamente, o índice de massa corporal (IMC) é inversamente relacionado aos níveis de 25(OH)D. Assim, a deficiência de vitamina D e a obesidade podem ser fatores de risco concomitantes para diabetes tipo 2^{3,70}. Neste estudo, o índice de adiposidade corporal se associou à deficiência de vitamina D, na medida em que o incremento de 1% de gordura corporal correspondeu a um aumento de 6% no risco de hipovitaminose D.

Estudos associaram a obesidade com menores concentrações de 25(OH)D e altas concentrações de PTH^{71,72}. A porcentagem de gordura corporal foi relacionada inversamente à concentração de 25(OH)D sérica por Arunabh et al.⁷⁴. Os autores demonstraram que essa associação é mais forte do que aquela entre os níveis de 25(OH)D, o IMC e o peso corporal.

Estudos mostraram associação significativa entre os níveis de 25(OH)D e o IMC, enfatizando a relação entre os níveis de vitamina D, o estado nutricional e a sobrevida em pacientes com DRC^{65,74}. É possível que indivíduos obesos se exponham menos ao sol e com menos frequência do que indivíduos não obesos, resultando em síntese reduzida de vitamina D⁷⁰. Sendo assim, a síntese de vitamina D pode associada ao exercício físico ao ar livre em indivíduos obesos⁷⁵.

No mais, a elevada prevalência de deficiência de vitamina D em indivíduos obesos pode ocorrer devido à diluição volumétrica dessa vitamina em maior quantidade de tecido adiposo, hepático, muscular e no sangue. Sendo assim, justificaria a necessidade de maiores doses suplementares de colecalciferol em indivíduos obesos para atingir os mesmo níveis séricos que indivíduos não obesos^{76,77}. Além disso, Wortsman et al.⁷⁸ descreveram uma menor biodisponibilidade da vitamina D obtida a partir de fontes cutâneas e dietéticas devido à sua deposição no corpo e tecido adiposo. O mesmo autor relatou níveis basais de 25(OH)D menores e concentrações mais altas do hormônio PTH em indivíduos obesos de mesma idade. É possível que vários fatores tenham impacto na interação da vitamina D com a obesidade, assim, mais estudos são necessários para investigar esse tema.

Neste estudo houve associação inversa entre FGF-23 e a hipovitaminose D. Shimada et al.²⁹ descreveram aumento nas concentrações de FGF-23 no início da DRC, suprimindo a produção da 1,25-di-hidroxivitamina D. Na mesma linha, Quarles²⁸ relatou que a produção de FGF-23 atua diminuindo a biodisponibilidade da vitamina D, por meio da expressão da enzima 24-hidroxilase, responsável pela degradação de 1,25(OH)D₂. No presente estudo, os participantes no maior quartil de FGF23 apresentaram menores níveis de 1,25(OH)D₂ quando comparados aos participantes do menor quartil (quartil 1, 37,3 ng/mL *versus* quartil 4, 27,2 ng/L, $p < 0,001$). Assim, uma possibilidade é que, ao inibir a conversão da 25(OH)D em 1,25(OH)D₂, maiores níveis de FGF-23 possam levar a uma maior concentração da 25(OH)D. Como a 1,25(OH)D₂ é a forma de vitamina D com função biológica, mais estudos são necessários para identificar quais são as repercussões para a saúde de maiores níveis de 25(OH)D e menores níveis de 1,25(OH)D₂, como o achado deste estudo.

Uma menor escolaridade (≤ 8 anos de estudo) também foi identificada como um fator de proteção contra a deficiência de vitamina D nos participantes com DRC estudados. Uma hipótese para esse resultado está na possibilidade da maior exposição solar em indivíduos com menor escolaridade devido ao tipo de atividade externa exercida e menor tempo dentro de escritórios ou ambientes fechados.

Um estudo que analisou a deficiência de vitamina D em adultos nos Estados Unidos descreveu a maior prevalência de hipovitaminose D em indivíduos sem ensino superior, sendo a escolaridade um indicador socioeconômico associado à deficiência de vitamina D⁷⁹. Contudo, um estudo com mulheres grávidas mostrou que a deficiência de vitamina D era mais frequente durante estações mais frias e em mulheres com maior escolaridade⁸⁰, como verificado no presente estudo.

Neste estudo, a atividade física foi considerada fator de proteção contra a hipovitaminose D. A prática de atividade física em ambiente ao ar livre com acesso à exposição solar proporciona benefícios na síntese de vitamina D, uma vez que a síntese dessa vitamina é mediada principalmente pela luz solar na pele⁸¹. Entretanto, alguns estudos descrevem aumento da concentração plasmática de vitamina D tanto em indivíduos que realizam atividade física em ambiente interno quanto àqueles que realizam atividade física ao ar livre⁸². A atividade física também está ligada ao menor risco de obesidade, outro fator associado à hipovitaminose D.

A utilização de colecalciferol foi um fator de proteção para a hipovitaminose D nos pacientes com DRC deste estudo. No entanto, 79,7% destes indivíduos não faziam uso da suplementação com colecalciferol. No mais, o consumo alimentar de vitamina D não apresentou diferença significativa entre os pacientes com ou sem hipovitaminose D.

Outros estudos descrevem que em pacientes com DRC e hipovitaminose associada, a suplementação com vitamina D auxilia na redução da proteinúria, albuminúria, níveis de PHT e pressão arterial, e colabora para a melhora da TFG^{21,83}. Propõe-se uma dose semanal de 50.000 UI de colecalciferol por três meses para recuperar os níveis de vitamina D de pacientes com DRC, para melhora nos níveis de FGF23 e diminuição de PTH^{52,84}. Além disso, o Comitê do Distúrbio Mineral Ósseo da Doença Renal Crônica da Sociedade Brasileira de Nefrologia recomenda a suplementação de colecalciferol e outros análogos da vitamina D para o tratamento do hiperparatireoidismo secundário em pacientes com DRC⁸ com hipovitaminose D associada.

Em relação aos fatores limitantes do presente estudo, destaca-se que este é um estudo transversal e, dada a natureza do estudo, não é possível identificar causalidade. Além disso, o consumo alimentar foi avaliado por meio de um questionário de frequência alimentar, que pode não contemplar todos os alimentos consumidos pelos participantes. Apesar disso, trata-se de um estudo que empregou métodos robustos na coleta e análise de dados, além de possuir uma amostra representativa de pacientes com DRC.

7. CONCLUSÃO

A prevalência de hipovitaminose D em uma amostra de pacientes com DRC não submetidos à terapia renal substitutiva foi de 72,0%, não havendo diferença na prevalência de acordo com o estágio da doença renal. Nessa população, os fatores que se associaram inversamente à hipovitaminose D foram uma menor escolaridade, a prática de atividade física, o uso de colecalciferol e os níveis de FGF-23. Por outro lado, a presença de diabetes e de doenças cardiovasculares, bem como o índice de adiposidade corporal, se associaram positivamente à hipovitaminose D. Alguns destes fatores são classicamente associados à deficiência de vitamina D, enquanto outros não, suscitando a necessidade de mais estudos para identificar os possíveis grupos de risco para rastreio da hipovitaminose D na DRC.

8. IMPLICAÇÕES PARA A PRÁTICA NO CAMPO DE ATUAÇÃO

A nutrição clínica é uma prática fundamental para a manutenção da saúde e do bem-estar de toda a população. A nutrição clínica e hospitalar é uma das áreas de atuação do nutricionista, que se dedica à avaliação do estado nutricional do paciente, além de analisar os hábitos relacionados à alimentação e ao estilo de vida. Além disso, o nutricionista pode trabalhar em uma equipe multidisciplinar, auxiliando em todos os casos em que se faça necessária a sua atuação, como avaliação nutricional e prescrição dietética, por exemplo.

Nessa área o nutricionista possui a responsabilidade de prescrever e supervisionar as dietas mais adequadas para cada paciente, especialmente nos casos em que os pacientes estão sendo submetidos a um tratamento longo ou à internação. O intuito é elaborar uma dieta adequada ao paciente, seguindo as orientações de médicos e outros profissionais, uma vez que o tipo de dieta pode apresentar uma ligação direta com o tratamento.

Quando falamos de DRC, a intervenção nutricional precoce é fundamental para evitar que os pacientes cheguem a um estado terminal da doença e necessitem realizar alguma terapia renal substitutiva, que corresponde a um elevado custo para o sistema de saúde. A correta nutrição do paciente renal também ajuda na manutenção da qualidade de vida, reduzindo não somente o sofrimento do paciente, mas de toda a família perante a existência de uma doença crônica progressiva. Sendo assim, o nutricionista deve conhecer todo o processo fisiopatológico da doença para adaptar a melhor dieta ao paciente. Nesse caso, conhecer as possíveis deficiências nutricionais, como a vitamina D, e os fatores associados, auxiliam o nutricionista na elaboração de uma dieta adaptada ao diagnóstico do paciente. No mais, a educação alimentar e nutricional pode ser um importante aliado na prática do nutricionista. No Anexo 2 está apresentada uma ideia de como abordar a deficiência de vitamina D em pessoas com DRC.

Conhecer os fatores associados à hipovitaminose D na DRC permite o nutricionista antever pacientes com maior risco para a deficiência de vitamina D e iniciar a correção dietética e suplementar deste nutriente precocemente, evitando complicações importantes, como o hiperparatireoidismo secundário e a calcificação vascular, que tem se mostrado como um fator de risco independente para mortalidade nessa população.

9. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med*. 2007;357(3):266-81.
2. Diniz HF, Romão MF, Elias RM, Romão Júnior JE. Insuficiência e deficiência de vitamina D em pacientes portadores de doença renal crônica. *J Bras Nefrol*. 2012;34(1):58-63.
3. Gois PHF, Wolley M, Ranganathan D, Seguro AC. Vitamin D deficiency in chronic kidney disease: recent evidence and controversies. *Int J Environ Res Public Health*. 2018;15(8):1-16.
4. LaClair RE, Hellman RN, Karp SL, Kraus M, Ofner S, Li Q, et al. Prevalence of calcidiol deficiency in CKD: a cross-sectional study across latitudes in the United States. *Am J Kidney Dis*. 2005;45(6):1026-33.
5. Levin A, Bakris GL, Molitch M, Smulders M, Tian J, Williams LA, et al. Prevalence of abnormal serum vitamin D, PTH, calcium, and phosphorus in patients with chronic kidney disease: results of the study to evaluate early kidney disease. *Kidney Int*. 2007;71(1):31-8.
6. Holick MF. Vitamin D and the kidney. *Kidney Int*. 1987;32(6):912-29.
7. Inda Filho AJ, Melamed ML. Vitamina D e doença renal. O que nós sabemos e o que nós não sabemos. *J Bras Nefrol*. 2013;35(4):323-31.
8. Custódio MR, Canziani MEF, Moysés RMA, Barreto FC, Neves CL, Oliveira RB, et al. Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para o tratamento do hiperparatireoidismo secundário em pacientes com doença renal crônica. *J Bras Nefrol*. 2013;35(4):308-22.
9. Marques CDL, Dantas AT, Fragoso TS, Duarte ALBP. A importância dos níveis de vitamina D nas doenças autoimunes. *Rev Bras Reumatol*. 2010;50(1):67-80.
10. Castro LCG. O sistema endocrinológico vitamina D. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2011;55(8):566-75.
11. Martins e Silva J. Breve história do raquitismo e da descoberta da vitamina D. *Acta Reum Port*. 2007;32(3):205-29.
12. DeLuca HF. History of the discovery of vitamin D and its active metabolites. *Bonekey*

Rep. 2014;3:479.

13. Barral D, Barros AC, Araújo RPC. Vitamina D: uma abordagem molecular. *Pesq Bras Odontoped Clin Integr.* 2007;7(3):309-15.
14. Tang JY, Fu T, Lau C, Oh DH, Bikle DD, Asgari MM. Vitamin D in cutaneous carcinogenesis: part I. *J Am Acad Dermatol.* 2012;67(5):803.e1-816.
15. Jorge AJL, Cordeiro JR, Rosa MLG, Bianchi DBC. Deficiência da Vitamina D e doenças cardiovasculares. *Int J Cardiovasc Sci.* 2018;31(4):422-32.
16. Holick MF, Frommer JE, McNeill SC, Richtand NM, Henley JW, Potts JT. Photometabolism of 7-dehydrocholesterol to previtamin D3 in skin. *Biochem Biophys Res Commun.* 1977;76(1):107-14.
17. Lensmeyer GL, Wiebe DA, Binkley N, Drezner MK. HPLC method for 25-hydroxyvitamin D measurement: comparison with contemporary assays. *Clin Chem.* 2006;52(6):1120-6.
18. Lopes MGG. Suplementação com colecalciferol em pacientes com doença renal crônica e hipovitaminose D [tese]. São Paulo: Universidade Federal de São Paulo; 2011.
19. Catarino AM, Claro C, Viana I. Vitamina D - perspectivas atuais. *Rev SPDV.* 2016;74(4):345-53.
20. Lichtenstein A, Ferreira-Júnior M, Sales MM, Aguiar FB, Fonseca LAM, Sumita NM, et al. Vitamina D: ações extraósseas e uso racional. *Rev Assoc Med Bras.* 2013;59(5):495-506.
21. Ribeiro Junior AL, Almeida Neto OP, Soares TAM, Cunha CM, Pedrosa LAK. Suplementação com vitamina D em pacientes com doença renal crônica associada à hipovitaminose D. *Arq Ciên Saúde.* 2017;24(3):3-7.
22. Equils O, Naiki Y, Shapiro AM, Michelsen K, Lu D, Adams J, et al. 1,25-dihydroxyvitamin D3 inhibits lipopolysaccharide-induced immune activation in human endothelial cells. *Clin Exp Immunol.* 2006;143(1):58-64.
23. Manson JE, Mayne ST, Clinton SK. Vitamin D and prevention of cancer - ready for prime time? *N Engl J Med.* 2011;364(15):1385-7.

24. Park S, Lee BK. Vitamin D deficiency is an independent risk factor for cardiovascular disease in Koreans aged ≥ 50 years: Results from the Korean National Health and Nutrition Examination Survey. *Nutr Res Pract*. 2012;6(2):162-8.
25. Pittas AG, Chung M, Trikalinos T, Mitri J, Brendel M, Patel K, Lichtenstein AH, et al. Systematic review: vitamin D and cardiometabolic outcomes. *Ann Intern Med*. 2010; 152(5):307-14.
26. Cuppari L, Carvalho AB, Draibe SA. Vitamin D status of chronic kidney disease patients living in a sunny country. *J Ren Nutr*. 2008;18(5):408-14.
27. Adams JS, Hewison M. Unexpected actions of vitamin D: new perspectives on the regulation of innate and adaptive immunity. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab*. 2008;4(2):80-90.
28. Quarles LD. Skeletal secretion of FGF-23 regulates phosphate and vitamin D metabolism. *Nat Rev Endocrinol*. 2012;8(5):276-86.
29. Shimada T, Hasegawa H, Yamazaki Y, Muto T, Hino R, Takeuchi Y, et al. FGF-23 is a potent regulator of vitamin D metabolism and phosphate homeostasis. *J Bone Miner Res*. 2003;19(3):429-35.
30. Giustina A, Adler RA, Binkley N, Bollerslev J, Bouillon R, Dawson-Hughes B, et al. Consensus statement from 2nd International Conference on Controversies in Vitamin D. *Rev Endocr Metab Disord*. 2020;21(1):89-116.
31. Institute of Medicine. Dietary reference intakes for calcium and vitamin D. Washington: The National Academies Press; 2011.
32. Maeda SS, Borba VZC, Camargo MBR, Silva DMW, Borges JLC, Bandeira F, et al. Recomendações da Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (SBEM) para o diagnóstico e tratamento da hipovitaminose D. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2014;58(5):411-33.
33. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(7):1911-30.
34. Smith LM, Gallagher JC. Dietary vitamin D intake for the elderly population. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2017;46(4):871-84.

35. Bandeira F, Griz L, Dreyer P, Eufrazino C, Bandeira C, Freese E. Vitamin D deficiency: a global perspective. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2006;50(4):640-6.
36. Palacios C, Gonzalez L. Is vitamin D deficiency a major global public health problem? *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2014;144(1):138-45.
37. Lips P, Duong T, Oleksik A, Black D, Cummings S, Cox D, et al. A global study of vitamin D status and parathyroid function in postmenopausal women with osteoporosis: baseline data from the multiple outcomes of raloxifene evaluation clinical trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86(3):1212-21.
38. Saraiva GL, Cendoroglo MS, Ramos LR, Araújo LMQ, Vieira JGH, Maeda SS, et al. Prevalência da deficiência, insuficiência de vitamina D e hiperparatireoidismo secundário em idosos institucionalizados e moradores na comunidade da cidade de São Paulo, Brasil. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2007;51(3):437-42.
39. Pfeifer M, Begerow B, Minne HW. Vitamin D and muscle function. *Osteoporos Int.* 2002;13(3):187-94.
40. Roth DE, Abrams SA, Aloia J, Bergeron G, Bourassa MW, Brown KH, et al. Global prevalence and disease burden of vitamin D deficiency: a roadmap for action in low- and middle-income countries. *Ann N Y Acad Sci.* 2018;1430(1):44-79.
41. Thomé FS, Sesso RC, Lopes AA, Lugon JR, Martins CT. Inquérito Brasileiro de Diálise Crônica 2017. *Braz J Nephrol.* 2019;41(2):208-14.
42. Maeda SS, Kunii IS, Hayashi L, Lazaretti-Castro M. The effect of sun exposure on 25-hydroxyvitamin D concentrations in young healthy subjects living in the city of São Paulo, Brazil. *Braz J Med Biol Res.* 2007;40(12):1653-9.
43. Peçanha MB, Freitas RDB, Moreira TR. Prevalência de deficiência de vitamina D e sua relação com fatores associados à sibilância recorrente. *J Bras Pneumol.* 2019;45(1):1-6.
44. Bogh MKB, Schmedes AV, Philipsen PA, Thieden E, Wulf HC. Vitamin D production after UVB exposure depends on baseline vitamin D and total cholesterol but not on skin pigmentation. *J Invest Dermatol.* 2010;130(2):546-53.
45. Sociedade Brasileira de Pediatria. Hipovitaminose D em pediatria: recomendações para o diagnóstico, tratamento e prevenção. Guia prático de atualização, 2016.

46. Figuiredo-Dias V, Cuppari L, Garcia-Lopes MG, Carvalho AB, Draibe SA, Kamimura MA. Risk factors for hypovitaminosis D in nondialyzed chronic kidney disease patients. *J Ren Nutr.* 2012;22(1):4-11.
47. Shah N, Bernardini J, Piraino B. Prevalence and correction of 25(OH) vitamin D deficiency in peritoneal dialysis patients. *Perit Dial Int.* 2005;25(4):362-6.
48. Mehrotra R, Kermah D, Budoff M, Salusky IB, Mao SS, Gao YL, et al. Hypovitaminosis D in chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2008;3(4):1144-51.
49. González EA, Sachdeva A, Oliver DA, Martin KJ. Vitamin D insufficiency and deficiency in chronic kidney disease. *Am J Nephrol.* 2004;24(5):503-10.
50. Valle ED, Negri AL, Aguirre C, Frandinger E, Zanchetta JR. Prevalence of 25(OH) vitamin D insufficiency and deficiency in chronic kidney disease stage 5 patients on hemodialysis. *Hemodial Int.* 2007;11(3):315-21.
51. Al-Badr W, Martin KJ. Vitamin D and kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2008;3(5):1555-60.
52. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for bone metabolism and disease in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis.* 2020;76(3 Supl 1):S1-66.
53. Pillar R, Garcia-Lopes MG, Rocha LA, Cuppari L, Carvalho AB, Draibe SA, et al. Severe hypovitaminosis D in chronic kidney disease: association with blood pressure and coronary artery calcification. *Hypertens Res.* 2013;36(5):428-32.
54. Molina P, Górriz JL, Molina MD, Beltrán S, Vizcaíno B, Escudero V, et al. What is the optimal level of vitamin D in non-dialysis chronic kidney disease population? *World J Nephrol.* 2016;5(5):471.
55. Heaney RP, Recker RR, Grote J, Horst RL, Armas LAG. Vitamin D₃ is more potent than vitamin D₂ in humans. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(3):E447-52.
56. Bergman RN, Stefanovski D, Buchanan TA, Sumner AE, Reynolds JC, Sebring NG, et al. A better index of body adiposity. *Obesity.* 2011;19(5):1083-9.
57. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Castro AF 3rd, Feldman HI, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med.* 2009;150(9):604-

12.

58. Molina MCB, Benseñor IM, Cardoso LO, Velasquez-Melendez G, Drehmer M, Pereira TSS, et al. Reprodutibilidade e validade relativa do questionário de frequência alimentar do ELSA-Brasil. *Cad Saude Publica*. 2013;29(2):379-89.
59. United States Department of Agriculture [internet]. USDA Food Composition Databases [acesso em 17 maio 2016]. Disponível em: <https://ndb.nal.usda.gov/ndb/>
60. Núcleo de Estudos e Pesquisas em Alimentação, Universidade Estadual de Campinas. Tabela Brasileira de Composição de Alimentos. 4.ed. Campinas: NEPA-UNICAMP; 2011.
61. Willett W, Stampfer MJ. Total energy intake: implications for epidemiologic analyses. *Am J Epidemiol*. 1986;124(1):17-27.
62. Nigwekar SU, Bhan I, Thadhani R. Ergocalciferol and cholecalciferol in CKD. *Am J Kidney Dis*. 2012;60(1):139-56.
63. Navaneethan SD, Schold JD, Arrigain S, Jolly SE, Jain A, Schreiber MJ, et al. Low 25-hydroxyvitamin D levels and mortality in nondialysis-dependent CKD. *Am J Kidney Dis*. 2011;58(4):536-43.
64. Judd SE, Tangpricha V. Vitamin D deficiency and risk for cardiovascular disease. *Am J Med Sci*. 2009;338(1):40-4.
65. Wolf M, Shah A, Gutierrez O, Ankers E, Monroy M, Tamez H, et al. Vitamin D levels and early mortality among incident hemodialysis patients. *Kidney Int*. 2007;72(8):1004-13.
66. Weber KT, Simpson RU, Carbone LD. Vitamin D and calcium dyshomoeostasis-associated heart failure. *Heart*. 2008;94(5):540-1.
67. Martin T, Campbell RK. Vitamin D and diabetes. *Diabetes Spectr*. 2011;24(2):113-8.
68. Parekh D, Sarathi V, Shivane V, Bandgar T, Menon P, Shah N. Pilot study to evaluate the effect of short-term improvement in vitamin D status on glucose tolerance in patients with type 2 diabetes mellitus. *Endocr Pract*. 2010;16(4):600-8.
69. von Hurst PR, Stonehouse W, Coad J. Vitamin D supplementation reduces insulin resistance in South Asian women living in New Zealand who are insulin resistant and

- vitamin D deficient - a randomised, placebo-controlled trial. *Br J Nutr.* 2010;103(4):549-55.
70. Vanlint S. Vitamin D and obesity. *Nutrients.* 2013;5(3):949-56.
 71. Parikh SJ, Edelman M, Uwaifo GI, Freedman RJ, Semega-Janneh M, Reynolds J, et al. The relationship between obesity and serum 1,25-dihydroxy vitamin D concentrations in healthy adults. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89(3):1196-9.
 72. Lagunova Z, Porojnicu LC, Lindberg F, Hexeberg S, Moan J. The dependency of vitamin D status on body mass index, gender, age and season. *Anticancer Res.* 2009;29(9):3713-20.
 73. Arunabh S, Pollack S, Yeh J, Aloia JF. Body fat content and 25-hydroxyvitamin D levels in healthy women. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88(1):157-61.
 74. Ravani P, Malberti F, Tripepi G, Pecchini P, Cutrupi S, Pizzini P, et al. Vitamin D levels and patient outcome in chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2009;75(1):88-95.
 75. Florez H, Martinez R, Chacra W, Strickman-Stein N, Levis S. Outdoor exercise reduces the risk of hypovitaminosis D in the obese. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2007;103(3-5):679-81.
 76. Walsh JS, Bowles S, Evans AL. Vitamin D in obesity. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2017;24(6):389-94.
 77. Bolland MJ, Chiu WW, Davidson JS, Grey A, Bacon C, Gamble GD, et al. The effects of seasonal variation of 25-hydroxyvitamin D on diagnosis of vitamin D insufficiency. *N Z Med J.* 2008;121(1286):63-74.
 78. Wortsman J, Matsuoka LY, Chen TC, Lu Z, Holick MF. Decreased bioavailability of vitamin D in obesity. *Am J Clin Nutr.* 2000;72(3):690-3.
 79. Forrest KYZ, Stuhldreher WL. Prevalence and correlates of vitamin D deficiency in US adults. *Nutr Res.* 2011;31(1):48-54.
 80. Fenina H, Chelli D, Fradj M, Feki M, Sfar E, Kaabachi N. Vitamin D deficiency is widespread in Tunisian pregnant women and inversely associated with the level of education. *Clin Lab.* 2016;62(5):801-6.
 81. Bjørgen K. Physical activity in light of affordances in outdoor environments:

- qualitative observation studies of 3–5 years olds in kindergarten. Springerplus. 2016;5(1):950.
82. Fernandes MR, Barreto Junior WR. Association between physical activity and vitamin D: a narrative literature review. *Rev Assoc Med Bras.* 2017;63(6):550–6.
 83. Kim SM, Choi HJ, Lee JP, Kim DK, Oh YK, Kim YS, et al. Prevalence of vitamin D deficiency and effects of supplementation with cholecalciferol in patients with chronic kidney disease. *J Ren Nutr.* 2014;24(1):20–5.
 84. Garcia-Lopes MG, Pillar R, Kamimura MA, Rocha LA, Canziani MEF, Carvalho AB, et al. Cholecalciferol supplementation in chronic kidney disease: restoration of vitamin D status and impact on parathyroid hormone. *Ann Nutr Metab.* 2012;61(1):74–82.

10. ANEXOS

ANEXO 1

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

CENTRO DE PESQUISA CLÍNICA – HOSPITAL UNIVERSITÁRIO

FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO-FMUSP

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL

1. NOME: :.....

DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº : SEXO : .M ☐ F ☐

DATA NASCIMENTO:/...../.....

ENDEREÇO Nº APTO:

BAIRRO: CIDADE

CEP:..... TELEFONE: DDD (.....)

2. RESPONSÁVEL LEGAL

NATUREZA (grau de parentesco, tutor, curador etc.)

DOCUMENTO DE IDENTIDADE : SEXO: M ☐ F ☐

DATA NASCIMENTO:/...../.....

ENDEREÇO: Nº APTO:

BAIRRO: CIDADE:

CEP: TELEFONE: DDD (.....)

DADOS SOBRE A PESQUISA

1. TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA.

Doença Renal Crônica: determinantes de progressão e de risco cardiovascular. Estudo de coorte em população brasileira.

.....
PESQUISADOR : .Silvia Maria de Oliveira Titan.....

CARGO/FUNÇÃO: ...médica – PI..... INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL Nº ..97475.....

UNIDADE DO HCFMUSP:Nefrologia - ICHC.....

3. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA:

RISCO MÍNIMO ☒ RISCO MÉDIO ☐

RISCO BAIXO ☐ RISCO MAIOR ☐

4. DURAÇÃO DA PESQUISA :24 meses.....

CENTRO DE PESQUISA CLÍNICA – HOSPITAL UNIVERSITÁRIO
FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO-FMUSP

O senhor (a) está sendo convidado a participar, como voluntário, de um estudo que será realizado no Centro de Pesquisa Clínica do Hospital Universitário, São Paulo, denominado: “Doença Renal Crônica: determinantes de progressão e de risco cardiovascular. Estudo de coorte em população brasileira”. Este é um estudo epidemiológico observacional e tem como objetivo avaliar os riscos cardiovasculares e de piora da função renal em pacientes que já apresentam doença renal crônica.

Os potenciais participantes, como o senhor (a), foram captados a partir de resultados alterados nos exames de creatinina (exame de sangue que avalia a função renal) realizados no Hospital das Clínicas de São Paulo.

O presente estudo consiste em: responder questionário de história médica pessoal e familiar, responder questionário nutricional, exame físico (peso, altura e medidas de pressão arterial), realização de coleta de sangue para exames laboratoriais de rotina através de punção de veia periférica, coleta de urina simples e de 24 horas, além da realização de eletrocardiograma, exames de ultrassom, de retina e tomografia computadorizada sem contraste. Estes procedimentos não acarretam riscos aos participantes e apresentam desconfortos mínimos como dor passageira no local da punção e/ou pequenos hematomas. Todas estas informações serão utilizadas apenas para pesquisa científica (não-comercial), sempre sob sigilo médico. Parte do sangue e urina coletados serão guardados em congelador para futuros exames, incluindo exames com material genético (DNA), no Centro de Pesquisa Clínica do HU da Faculdade de Medicina da USP e no Laboratório de Cardiologia Molecular do InCor, Faculdade de Medicina da USP. O armazenamento de fluidos é muito importante para a identificação de novos fatores relacionados às doenças que estamos estudando. Este material não será descartado, a não ser que o senhor (a) o solicite. Os estudos futuros envolvendo exames com o material biológico armazenado só ocorrerão após aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário da USP. Em relação aos futuros exames, você:

“Declaro concordar que não há necessidade de solicitar minha autorização cada vez que o material estocado for utilizado para análises futuras sobre as doenças crônicas em estudo”.

1. SIM [] NÃO []

O tempo total previsto para realização dos procedimentos é de um dia. Neste, o senhor (a) deverá permanecer aproximadamente 6-8 horas conosco, recebendo lanche e auxílio-transporte. O participante não terá nenhum gasto pessoal durante o período do estudo. No entanto, é importante que fique claro que não existe nenhuma outra forma de compensação financeira relacionada à sua participação, sendo o estudo de caráter totalmente voluntário (o estudo NÃO É OBRIGATÓRIO). Em caso de recusa sua em participar, não haverá nenhuma forma de penalização. É também garantida a sua liberdade da retirada do consentimento e interrupção da participação do estudo a qualquer momento, sem qualquer tipo de prejuízo.

O estudo também não deve ser confundido com atendimento médico. O senhor (a) deverá permanecer com o seu atendimento no hospital / serviço de origem. Não faremos qualquer tipo de intervenção terapêutica

(intervenção em seu tratamento). O senhor (a) receberá o resultado dos exames aqui realizados (impresso ou por email) e será encaminhado ao serviço médico do SUS caso identifiquemos algum problema de saúde que ainda não esteja em tratamento / acompanhamento médico. Em caso de dúvidas sobre a pesquisa ou resultados de exames, o participante terá acesso aos médicos responsáveis pelo estudo para esclarecimentos: Dra. Maria Alice Muniz Domingos e Dra Silvia Maria de Oliveira Titan, que poderão ser contactadas às terças e quartas, das 9-15h, no telefone 3091-9205/ 9207/ 9531/ 9533/ 9537 ou através dos emails marialiace.md@gmail.com e silviatitan@superig.com.br.

Após estes dois dias de participação, o senhor poderá ser contactado esporadicamente pela nossa equipe por telefone, email ou correio para estarmos a par de sua condição de saúde.

Desde já, firmamos nosso compromisso de manter em sigilo todas as informações obtidas ao longo do estudo, que serão utilizadas apenas para fins de pesquisa médica. Caso o senhor (a) concorde em participar, solicitamos que, após leitura e esclarecimento das informações acima descritas, assine o presente documento.

Comitê de Ética em Pesquisa do HU/USP

Av. Professor Lineu Prestes, 2565 – Butantã

CEP: 05508-000 - São Paulo – SP

Tel.: (11) 3091-9457

Fax: (11) 3091-9479

E-mail: cep@hu.usp.br

CENTRO DE PESQUISA CLÍNICA – HOSPITAL UNIVERSITÁRIO
FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO-FMUSP

Acredito ter sido suficientemente informado a respeito das informações que li ou que foram lidas para mim, descrevendo o estudo “Doença Renal Crônica: determinantes de progressão e de risco cardiovascular. Estudo de coorte em população brasileira.”

Eu discuti com a Dra. Silvia Maria de Oliveira Titan / Dra. Maria Alice Muniz Domingos sobre a minha decisão em participar nesse estudo. Ficaram claros para mim quais são os propósitos do estudo, os procedimentos a serem realizados, seus desconfortos e riscos, as garantias de confidencialidade e de esclarecimentos permanentes. Ficou claro também que minha participação é isenta de despesas e que não receberei nenhum retorno financeiro em função de minha participação. Concordo voluntariamente em participar deste estudo e poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento, antes ou durante o mesmo, sem penalidades ou prejuízo ou perda de qualquer benefício que eu possa ter adquirido no meu atendimento neste ou em outro Serviço.

Assinatura do participante ou responsável legal. Data____/____/____

Assinatura da testemunha. Data____/____/____

(PARA PESQUISADOR)

“Declaro que obtive de forma apropriada e voluntária o Consentimento Livre e Esclarecido deste paciente ou representante legal para a participação neste estudo.”

Médico responsável pelo estudo. Data____/____/____

ANEXO 2

Sugestão de folder desenvolvido para informar o paciente com doença renal crônica sobre a importância da vitamina D e seu controle (material produzido pela aluna).



Frente



A EXPOSIÇÃO SOLAR É A MELHOR FONTE DE VITAMINA D!

80% da vitamina D é sintetizada a partir da luz solar na pele.

APROVEITE O SOL DA MANHÃ

#SEM PROTETOR SOLAR NESSE PERÍODO PARA QUE A LUZ SOLAR CONSIGA PENETRAR NA PELE E

20 MIN POR DIA



Alguns alimentos como peixes, ovos, leite e manteiga também podem oferecer pequenas quantidades de vitamina D, além da suplementação por cápsulas ou gotas.



O RIM TAMBÉM TEM UM PAPEL IMPORTANTE!

É com a ajuda do rim que a vitamina D é transformada na forma ativa, para exercer todas as suas funções importantes.

POR ISSO, pacientes com doença renal crônica precisam sempre ficar de olho na concentração de vitamina D do organismo!



#Fale com seu médico e nutricionista!

Verso