

ARTIGO DE REVISÃO

REVISÃO/REVIEW

PAPEL DO FOSFATO NA DOENÇA CARDIOVASCULAR: MARCADOR OU CAUSADOR DE LESÃO?

ROLE OF PHOSPHATE IN CARDIOVASCULAR DISEASE: BIOMARKER OR CAUSE OF INJURY?

DOI: 10.5380/rmu.v2i1.40669

Tammy V. R. Almeida¹, Ana Ludmila Cancela ², Rosa M. A. Moyses², Fellype de Carvalho Barreto^{1,3}, Daniela Veit Barreto^{1,3}

RESUMO

O fosfato (Pi) é um mineral essencial que participa de diversos processos metabólicos, como produção de energia e sinalização intracelular, além de ser um importante constituinte de diversos elementos celulares. A homeostase do Pi, estritamente regulada pelo paratormônio, pela vitamina D e pelo fator de crescimento fibroblástico – 23, sofre um grande desequilíbrio com a perda da função renal, culminando com o desenvolvimento de hiperfosfatemia. Nessa revisão abordaremos a fisiologia do Pi e o seu desequilíbrio causado pela disfunção renal, que se revela através do desenvolvimento da sobrecarga de Pi e da própria hiperfosfatemia. Discutiremos ainda as principais evidências clínicas e experimentais que apontam para o Pi como o mais novo vilão das doenças cardiovasculares tanto na população renal crônica quanto na geral. As estratégias terapêuticas devem ser voltadas sobretudo para a redução da ingestão de Pi, que encontra-se aumentada nos dias atuais devido a presença de conservantes à base desse elemento utilizados nos alimentos industrializados. Estudos populacionais são urgentemente necessários para testar de modo mais amplo os possíveis efeitos benéficos do controle da sobrecarga de Pi sobre o sistema cardiovascular.

Palavras chave: Fosfato; Doença Cardiovascular

ABSTRACT

Phosphate is an essential intracellular mineral that plays its role in a variety of metabolic pathways, like energy production and intracellular synthesis, apart from being an important block to various intracellular elements. Homeostasis of Pi, strictly regulated by parathormone, vitamin D and fibroblast growth factor 23, suffers greatly by the decline of renal function, as seen when phosphate overload and hyperphosphatemia takes its place. We will discuss the major clinical and experimental evidence that points to Pi as the newest villain of cardiovascular disease in the chronic renal disease population, as well as the population in general. Therapeutic strategies should be directed mainly in the reduction of Pi intake, that finds itself increased nowadays due to the presence of food preservatives based on this element in industrialized food. Populational studies are urgently needed to test in a more broad way the possible beneficial effects of Pi overload control on cardiovascular system.

Key-Words: Phosphate; Cardiovascular Disease.

1- Santa Casa de Misericórdia de Curitiba, Curitiba – PR

2- Universidade de São Paulo, São Paulo – SP.

3- Escola de Medicina, Pontifícia Universidade Católica do Paraná - PUCPR, Curitiba – PR.

Contato / Mail to

Fellype de Carvalho Barreto - fellype_barreto@hotmail.com

Rua Imaculada Conceição, 1155 - Prado Velho, Curitiba - PR, CEP 80215-901

INTRODUÇÃO

O fósforo é um mineral essencial que participa de diversos processos metabólicos, como produção de energia e sinalização intracelular, além de ser um importante constituinte da membrana celular, do DNA e RNA.¹ Em relação à distribuição do fósforo no nosso organismo, um indivíduo adulto de 70 kg tem aproximadamente 700g de fósforo, que estão distribuídos no esqueleto (85%), dentes (0,4%), tecidos moles (14%), sangue (0,3%) e líquido extracelular (0,3%).

O fósforo é um elemento químico não-metal, multivalente, de número atômico 15, com massa atômica de 30,97 g/mol e pertencente ao grupo 15 da tabela periódica. Devido às suas características físico-químicas, o fósforo é altamente reativo, de forma que não existe em sua forma pura na natureza, e sim, tipicamente, como fosfatos, os quais ocorrem nos organismos tanto na forma orgânica com inorgânica. As formas orgânicas incluem os fosfolípidos, considerados os principais componentes estruturais das membranas celulares e de vários ésteres orgânicos. A fração inorgânica pode ocorrer como íons livres (85%), ligada a proteínas (10%) ou complexada com cálcio, magnésio ou sódio (5%). Nas soluções biológicas, o fósforo existe na forma de íons fosfato livre, conhecidos como fosfato inorgânico, que, geralmente, existe em duas formas em um equilíbrio dependente do pH, a forma monovalente ($\text{H}_2\text{PO}_4^{-1}$) e a divalente (HPO_4^{-2}). Os métodos de análise laboratorial utilizados para medir o fósforo sérico medem, na verdade, fosfato inorgânico (Pi).

Desta forma, apesar de, cientificamente, o termo “*homeostase do fósforo*” não seja errado uma vez que o fósforo está presente em cada molécula de fosfato, o termo *fósforo* deve, idealmente, ser substituído por *fosfato*, uma vez que é este que de fato participa dos processos do metabolismo corporal.²

HOMEOSTASE DO FOSFATO

Os níveis séricos de Pi são o resultado de uma complexa interação entre intestino, ossos, paratireoides, espaço intracelular e rins. Os principais hormônios que participam dessa regulação são a 1,25(OH)₂-vitamina D, o hormônio paratireoideano (PTH) e o fator de crescimento de fibroblasto-23 (FGF-23). (Figura 1)

Normalmente, a quantidade total excretada de Pi , isto é, excreção intestinal mais urinária, de aproximadamente 150 e 800 mg/dia, respectivamente, é igual àquela absorvida pelo intestino. Aproximadamente, 60 – 70% do Pi da dieta é absorvido pelo intestino delgado através do cotransportador de

sódio-fosfato do tipo 2b (NPT2b). O intestino só absorve Pi e a origem dietética influencia sua absorção intestinal. Uma vez que o trato gastrointestinal humano não possui a enzima fitase, admite-se que a proteína proveniente de uma dieta vegetariana, mesmo que rica em Pi , não seja adequadamente absorvida.

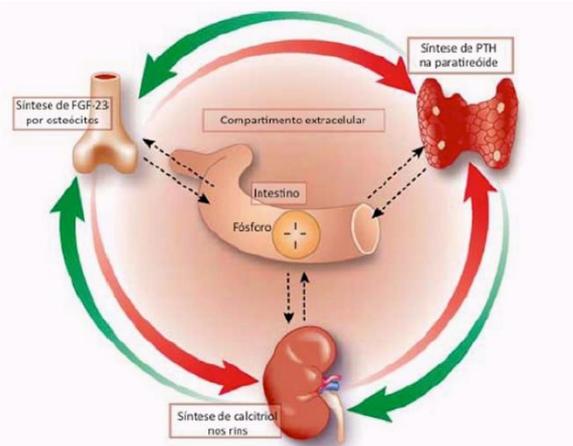


Figura 1. Homeostase de fósforo

Nos rins, 70% da reabsorção de Pi o ocorre no túbulo contorcido proximal através do NPT2a e NPT2c. As fosfatoninas, peptídeos circulantes que promovem a fosfatúria, como o PTH e o FGF-23, atuam inibindo a expressão desses cotransportadores na borda luminal das células epiteliais tubulares. Os níveis de PTH, polipeptídeo secretado pelas glândulas paratireoides, aumentam em resposta a elevações do Pi , porém sua meia-vida é curta e seu principal fator regulador é o cálcio. Além de sua ação nos rins, o PTH também estimula a reabsorção óssea, o que pode resultar em um aumento dos níveis séricos de Pi . Todavia, em indivíduos normais, o efeito fosfatúrico do PTH prevalece.

O FGF-23 é uma proteína de 251 aminoácidos secretada por osteócitos e osteoblastos, considerada como o principal hormônio fosfatúrico responsável pela regulação dos níveis séricos de Pi . Além de inibir a expressão do NPT2a e 2c no lúmen tubular renal, o FGF-23 interfere com os níveis de Pi ao reduzir a produção da 1,25(OH)₂-vitamina D através (i) da inibição da 1 α -hidroxilase presente no túbulo proximal e (ii) do aumento da atividade da enzima que degrada o calcitriol, a 24-hidroxilase.³ A redução do calcitriol leva a uma menor absorção intestinal de Pi e aumento do PTH, o que contribui ainda mais para reduzir os níveis de Pi ao diminuir sua absorção intestinal e aumentar sua excreção urinária. Nas paratireoides, o FGF-23 inibe a síntese e secreção do PTH. Para agir, o FGF-23 precisa da presença do co-fator, α -Klotho, para ativar o receptor (FGFR1).⁴ Atualmente, sugere-se que o próprio α -Klotho possa ter um efeito fosfatúrico independente do FGF-23.⁵

METABOLISMO DO FOSFATO NA DRC

Na DRC, a redução inicial da taxa filtração glomerular (TFG) é acompanhada de uma menor excreção de P_i devido à diminuição do número de néfrons. Há um aumento do P_i filtrado pelos néfrons remanescentes, isto é, ocorre um aumento da excreção de fosfato por néfron, à custa do aumento dos hormônios fosfatúricos, PTH e FGF-23. De fato, esses hormônios se elevam precocemente no curso da DRC, impedindo que apareça a hiperfosfatemia; sendo que os níveis de FGF-23 aumentam antes dos do PTH.⁶ Esse mecanismo compensatório consegue manter os níveis de fosfato dentro do normal até que a TFG caia abaixo de 30 ml/min. Este fato evidencia que a medição do nível sérico de P_i não é um bom marcador de sua sobrecarga, ao contrário dos níveis de FGF-23 que, por se elevarem mais precocemente, podem ser um marcador melhor da sobrecarga desse íon.⁴

Em conjunto com a perda da massa renal e do número de néfrons, a própria uremia induz a alterações dos mecanismos regulatórios da homeostasia do P_i , como menor expressão de FGFR1 e klotho, que limitam a ação das fosfatoninas e contribuem para o desenvolvimento da hiperfosfatemia.

Com a progressão da DRC (TFG < 10 ml/min) e necessidade do tratamento dialítico, o balanço positivo de P_i e a hiperfosfatemia se tornam ainda mais pronunciados. Vários fatores podem contribuir para esse fato: (i) a baixa eficiência das terapias dialíticas (hemodiálise convencional e diálise peritoneal) para remover P_i ; (ii) impossibilidade de restrição dietética adequada pelo risco de desnutrição; (iii) consumo de alimentos ricos em conservantes à base de P_i ; (iv) uso de calcitriol, que induz a um aumento da absorção intestinal de P_i ; e (v) relativa baixa eficiência dos quelantes disponíveis.

Além disso, as alterações do metabolismo ósseo comumente observadas na DRC, isto é as doenças de alta e de baixa remodelação óssea, podem levar, respectivamente, a um maior efluxo e a um menor influxo de P_i no tecido ósseo contribuindo para o desenvolvimento da hiperfosfatemia.

FOSFATO – MARCADOR OU CAUSADOR DE DOENÇA CARDIOVASCULAR?

Ao longo dos últimos anos, inúmeros estudos epidemiológicos evidenciaram uma associação entre níveis elevados de P_i e desfechos cardiovasculares, tanto na população renal crônica quanto na geral. Estudos experimentais, *in vivo* e *in vitro*, vieram, por sua vez, elucidar os mecanismos fisiopatológicos por trás dessa associação. Discutiremos a seguir os principais

estudos clínicos e experimentais que contribuíram para o desenvolvimento desse conhecimento e transformaram o P_i em fator de risco e efetor de doença cardiovascular, sendo considerado por alguns como o novo colesterol.⁷

Associação entre fosfato e doenças cardiovasculares – evidências clínicas

A associação entre P_i e morbimortalidade foi demonstrada há alguns anos, inicialmente na população de portadores de DRC em hemodiálise no clássico estudo de Block e cols.⁸, e, posteriormente, confirmada em diversas outras coortes tanto em indivíduos com DRC quanto naqueles com função renal preservada⁹⁻¹². Análise dos dados de pacientes originários de 12 países participantes do DOPPS (*Dialysis Outcomes and Practice Pattern Study*) mostrou que níveis séricos de P_i entre 6,1 e 7,0 mg/dL e acima de 7,1 mg/dL no início do estudo conferiam um aumento no risco de morte por qualquer causa de 18% e 43%, respectivamente, quando comparados a níveis de P_i na faixa de referência (entre 3,6-5,0 mg/dL). Em relação à morte por causas cardiovasculares, o aumento de risco foi de 61% e 81%, respectivamente.⁹ Níveis muito reduzidos de P_i também foram associados à mortalidade aumentada, refletindo talvez o pior estado nutricional destes pacientes.⁹ Sabe-se ainda que concentrações elevadas de P_i estão associadas à presença de calcificações vasculares, valvares e de tecidos moles nesta população¹³ e em fases mais precoces da DRC.¹⁴

Posteriormente, estas observações foram estendidas à população geral e, surpreendentemente, níveis de P_i ainda nos limites superiores da normalidade mostraram-se associados à maior morbimortalidade. Um dos primeiros estudos a replicar estes achados na população sem DRC foi uma análise *post hoc* do estudo CARE (*Cholesterol And Recurrent Event*), cujo objetivo original era avaliar o benefício do tratamento com pravastatina em pacientes com história prévia de infarto do miocárdio. Através dessa análise, mostrou-se que, após 5 anos de seguimento, havia uma associação positiva e gradual entre o P_i sérico basal e mortalidade por qualquer causa, conferindo um aumento de 27% no risco de morte a cada incremento de 1 mg/dL no P_i sérico. Curiosamente, apenas 5,2% dos pacientes apresentavam hiperfosfatemia, de acordo com a faixa de referência de normalidade.¹⁰ As associações permaneceram inalteradas após a exclusão de pacientes com TFG estimada inferior a 60 ml/min/1,73m². Uma análise derivada da coorte de Framingham, incluindo mais de 3000 pacientes livres de doenças cardiovasculares e função renal preservada, com tempo médio de seguimento de 16 anos, demonstrou a associação entre P_i sérico basal >3,5 mg/dL e aumento de 55% no risco de eventos cardiovasculares.¹¹ No

estudo *Atherosclerosis Risk in Communities* (ARIC) ($n=15.732$), o risco relativo de morte ajustado após análise multivariada foi aumentado em 14% na presença de níveis mais elevados de Pi .¹² Estes dois últimos estudos chamam a atenção pelo fato de que os níveis séricos de Pi onde foi observada maior mortalidade encontram-se ainda dentro da faixa da normalidade, abrindo duas possibilidades: este é um achado apenas de associação, sem nenhuma relação causal específica, onde o Pi é apenas um marcador de risco; ou a faixa de referência por nós utilizada é equivocada e, em alguns indivíduos com outros fatores de risco, Pi sérico acima de 3,5 mg/dL pode levar a maior risco de morte. Se a segunda hipótese estiver correta, é fundamental ampliar o conhecimento sobre este elemento patogênico e quais são os seus mecanismos de ação para podermos propor ações de prevenção e intervenção, sejam em pacientes portadores de DRC, sejam na população geral.

Pelo menos dois estudos demonstraram associação entre Pi e gravidade das lesões coronarianas à angiografia. Estudo de 1997, realizado em indivíduos com função renal normal e suspeita de doença coronariana, mostrou uma correlação positiva entre os níveis de Pi e o número de vasos acometidos observados na angiografia.¹⁵ Neste estudo, um aumento de 0,5 mmol/L no Pi sérico implicou em um aumento da razão de chances de 3,01 para doença coronariana significativa, superior até ao conferido por outros fatores de risco clássicos, como hipercolesterolemia e tabagismo, com razões de chance de 2,69 e 2,29, respectivamente.¹⁵ Em outra publicação, observou-se correlação não só entre Pi e gravidade das lesões coronarianas, como também entre o grau de lesão arterial e as concentrações de cálcio e produto cálcio x Pi .¹⁶

O Pi também parece ser fator de risco para o surgimento de calcificações vasculares na população geral. Em uma coorte de 3015 pacientes adultos jovens, seguidos durante 15 anos, houve uma associação entre o nível sérico basal de Pi e o aparecimento de calcificações coronarianas avaliadas por tomografia computadorizada.¹⁷ Em outra coorte, que incluiu pacientes com média de idade mais elevada (48 anos), seguidos por 6 anos, o Pi sérico na primeira avaliação foi preditor tanto do surgimento de calcificação coronariana quanto da sua progressão (razão de chance: 1,54, $p=0,002$), embora não tenha havido correlação entre os dois parâmetros basais.¹⁸

Recentemente, estudo realizado na Universidade de São Paulo avaliou a associação entre vários marcadores e a presença de doença coronariana em 290 pacientes clinicamente estáveis, com suspeita de doença arterial coronariana e TFG estimada superior a 60 ml/min.¹⁹ Esta avaliação foi realizada tanto através da quantificação da calcificação coronariana através de tomografia computadorizada quanto pela presença de

lesões obstrutivas à cineangiocoronariografia. Este foi o primeiro estudo a avaliar simultaneamente as relações entre marcadores bioquímicos do metabolismo mineral e as diversas formas de doença aterosclerótica. Encontramos, nesta população, associações positivas entre o Pi sérico e a presença de doença coronariana, demonstrada tanto através da presença de calcificação mensurada através do Escore de Agatston (Figura 2) quanto pela presença de lesões obstrutivas à cineangiocoronariografia. Esta informação enfatiza o possível papel relevante do Pi nos processos de calcificação e aterogênese. É interessante observar que outros autores também demonstraram que o Pi também foi preditor de aterosclerose em outros sítios, como as artérias carótidas,^{20,21} e ainda de hipertrofia ventricular esquerda (HVE)²² na população geral.

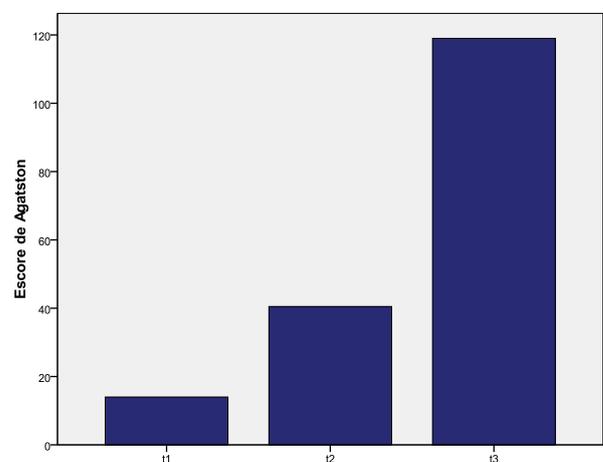


Figura 2 – Escore de Agatston de acordo com os tercis de fosfato. Representação em mediana do escore de Agatston. $p = 0,01$. Adaptado de Cancela e cols¹⁹

Os mecanismos através dos quais o Pi aumenta a mortalidade e a incidência de eventos cardiovasculares ainda não estão bem estabelecidos, mas parece provável que contribua de maneira direta, como consequência de sua participação na patogênese da calcificação vascular e do processo de aterosclerose,^{23,24} e de forma indireta, através da elevação dos níveis de FGF-23.

A associação entre os níveis séricos de FGF-23 e a ocorrência de eventos clínicos relevantes foi estabelecida inicialmente em pacientes portadores de DRC em hemodiálise.²⁵ Ainda na população de renais crônicos, o FGF-23 foi associado com HVE,²⁶ inclusive em estágios precoces de DRC,²⁷ e com doença arterial coronariana obstrutiva.²⁸ Com relação ao possível envolvimento do FGF-23 na calcificação vascular em pacientes com DRC, os resultados são controversos. Na população pré-diálise, um único estudo falhou em estabelecer tal associação²⁶, enquanto em pacientes em

terapia renal substitutiva o FGF-23 foi preditor da presença de calcificação coronariana²⁹ e de calcificação periférica, mas não de calcificação aórtica avaliadas através de radiografias das mãos e abdome.³⁰

Os estudos disponíveis que avaliaram FGF-23 e alterações cardiovasculares ou eventos na população geral sofrem de uma séria limitação, que é a inclusão de indivíduos com DRC. Considerando-se este fato, já foram encontradas associações entre FGF-23 e HVE,³¹ disfunção endotelial³² e aterosclerose corporal total avaliada através de ressonância magnética³³ na comunidade. Recentemente, análise da coorte participante do estudo *Heart and Soul*, que incluiu 833 pacientes portadores de doença arterial coronariana seguidos por cerca de 6 anos, estabeleceu o FGF-23 como preditor de eventos nesta população.³⁴ Este estudo incluiu pacientes com DRC, mas os resultados se mantiveram após ajuste para esta variável.

Além das hipóteses acima, a hiperfosfatemia induz a elevação de PTH, que tem efeito deletério sobre os cardiomiócitos³⁵ e participa da regulação da calcificação vascular.³⁶ Este mecanismo explicaria a relação entre calcificação vascular e *Pi* sérico na vigência de hiperfosfatemia, como, por exemplo, na população portadora de DRC. Entretanto, a transposição destes achados para a população geral que, habitualmente, possui fosfatemia dentro dos limites de referência implicaria no envolvimento dos outros mecanismos de regulação e uma possível supressão dos inibidores da calcificação vascular.

Mecanismos de lesão cardiovascular pelo fosfato – lições de estudos experimentais

A calcificação vascular é um dos mecanismos propostos de injúria cardiovascular relacionada ao *Pi*. Estudos *in vitro* demonstraram que o *Pi* participa ativamente do processo de calcificação vascular. Células musculares lisas cultivadas em meio rico em *Pi* sofrem transdiferenciação em células semelhantes a osteoblastos. Demonstrou-se que o *Pi* é capaz de entrar na célula muscular lisa através do cotransportador de sódio-fosfato do tipo III (PiT-1), ativar um fator de transcrição nuclear, denominado Cbfa-1/RUNX-2, e promover a transdiferenciação celular.²⁴ As células musculares lisas adquirem características fenotípicas semelhantes a osteoblastos, passam a expressar osteopontina, osteocalcina, fosfatase alcalina e colágeno do tipo I, promovendo uma verdadeira "ossificação" do tecido vascular.³⁷

Estudos experimentais mais recentes elucidaram ainda mais os mecanismos através dos quais o *Pi* pode agir com uma toxina cardiovascular. Camundongos ApoE^{-/-}, alimentados com uma dieta aterogênica, rica em *Pi* (1,6%), desenvolveram significativamente mais placa aterosclerótica na raiz da

aorta que aqueles animais alimentados com dieta aterogênica contendo menor quantidade de *Pi*, 0,2% (baixa) ou 0,6% (padrão), sem alterações no perfil lipídico e/ou pressão sanguínea.³⁸ Em um outro estudo com camundongos selvagens, que são resistentes ao desenvolvimento de calcificação vascular, nos quais a DRC foi criada através de eletrocauterização do rim direito e nefrectomia esquerda, a dieta com alto teor de *Pi* (1,6%) levou ao desenvolvimento de disfunção endotelial, caracterizada por aumento da contração induzida pela norepinefrina, e descolamento da célula endotelial da parede do vaso, independente da presença de disfunção renal.³⁹ Shuto e cols. demonstraram que a exposição de células endoteliais aórticas bovinas à sobrecarga de *Pi* leva a um aumento da produção de espécies reativas de oxigênio, dependente do influxo intra-celular de *Pi* via PiT-1, causando uma diminuição de produção de óxido nítrico pela fosforilação inibitória da óxido nítrico sintetase.⁴⁰ Di Marco e cols. demonstraram através de cultura de células endoteliais o impacto negativo do meio rico em *Pi* na angiogênese, na migração endotelial e sobrevida dessa células, efeitos relacionados a supressão da expressão da anexina II.⁴¹ Além disso, o *Pi* pode induzir a apoptose de células endoteliais através do aumento do estresse oxidativo.⁴²

Uma das maiores dificuldades em interpretar os efeitos deletérios do *Pi in vivo* é determinar se eles são resultado de sua ação direta ou de mecanismos indiretos, por exemplo, via aumento de FGF-23 e PTH. Através de estudos em modelo animal (ratos) de DRC, nos quais os animais foram submetidos a paratireoidectomia e, posteriormente, à infusão contínua controlada de PTH, Neves e cols. foram capazes de demonstrar o efeito direto do *Pi* no coração, incluindo hipertrofia miocárdica, hiperplasia de cardiomiócitos e fibrose intersticial, na ausência de mudanças na concentração sérica de PTH.^{43,44}

Outra forma de demonstrar o papel do *Pi* como indutor de doença cardiovascular é investigar se a redução de seus níveis interfere positivamente no desenvolvimento dessa condição. Nesse interim, estudos *in vivo*, que utilizaram modelos animais de DRC em camundongos *knock-out* para apolipoproteína E (ApoE^{-/-}) e para receptor LDL (LDLR^{-/-}) demonstraram que a redução do *Pi* sérico pode diminuir a progressão de calcificação vascular.⁴⁵⁻⁴⁷ De modo semelhante, a redução dos níveis séricos de *Pi* em modelo animal (camundongo selvagem) de DRC, através do uso de hidróxido de sevelamer, um quelante de *Pi* que não contém cálcio nem metal, melhorou a disfunção endotelial, a rigidez aórtica, a disfunção diastólica e a HVE.⁴⁸ Corroborando com esses achados, outro estudo utilizando modelo animal (rato) de DRC, induzida por adenina, demonstrou que a diminuição do *Pi* sérico através de restrição dietética também é capaz de melhorar a disfunção endotelial.⁴⁹ Mais recentemente,

demonstrou-se que o controle do *Pi*, através de restrição dietética ou de sevelamer, foi capaz de reduzir significativamente a mortalidade em ratos urêmicos com calcificação vascular estabelecida.⁵⁰

Embora estudos experimentais sugiram que o melhor controle dos níveis de *Pi* relaciona-se a um efeito benéfico sobre o sistema cardiovascular, inclusive de mortalidade, a translação desses achados ainda é controversa. Não obstante, tais achados são consideradas uma forte evidência para implicar o *Pi* como agente promotor de doença cardiovascular e, consequentemente, como importante alvo-terapêutico. Abordaremos no próximo tópico os principais estudos clínicos que investigaram se o controle do *Pi* se associa a uma melhora de lesão cardiovascular, ou de seus marcadores, e a uma maior sobrevida.

Possíveis efeitos do controle da hiperfosfatemia sobre a doença cardiovascular

Diante da forte associação entre mortalidade e *Pi* sérico, consensos de especialistas, como o KDIGO (*Kidney Disease Improving Global Outcomes*),⁵¹ recomendam que os níveis séricos de *Pi* sejam mantidos dentro da faixa de referência da normalidade em portadores de DRC estágios de 3-5. O controle dos níveis séricos de *Pi* em portadores de DRC em terapia renal substitutiva habitualmente necessita de uma abordagem que envolve diferentes estratégias, desde a restrição dietética, passando pela diálise e uso de quelantes. É importante destacar que o benefício de qualquer uma destas estratégias deve idealmente ir além do simples controle dos níveis séricos de *Pi*, com efeitos também sobre os eventos cardiovasculares e sobrevida destes pacientes.⁵² Embora todas as diretrizes de tratamento clínico recomendem o uso de dieta pobre em *Pi*, não há qualquer estudo prospectivo e randomizado que tenha sido realizado para confirmar o benefício de tal estratégia sobre a alta mortalidade dos pacientes com DRC⁵³ e, em pelo menos um estudo clínico, não houve associação entre a ingestão de *Pi* e mortalidade.⁵⁴

Dois estudos avaliaram a associação entre uso de quelantes de *Pi* e mortalidade em pacientes com DRC em terapia renal substitutiva. O primeiro comparou a mortalidade no primeiro ano de hemodiálise de dois grupos: pacientes que usaram quelantes de *Pi* de qualquer tipo, durante os primeiros 90 dias de hemodiálise (n=3.555), e pacientes que não receberam o tratamento (n=5.055).⁵⁵ O grupo tratado apresentou menor taxa de mortalidade ao longo do primeiro ano, sendo observado efeito benéfico do quelante mesmo em indivíduos com *Pi* sérico dentro da faixa de referência. Em outro estudo que incluiu pacientes em hemodiálise (n=23.898), aqueles que usavam quelantes de *Pi* apresentaram uma mortalidade 25% menor que

aqueles que não utilizavam este tipo de medicação, mesmo após o ajuste para variáveis como o *Pi* sérico. Este efeito, no entanto, foi minimizado quando os fatores nutricionais eram incluídos na análise, o que sugere que a menor mortalidade no grupo tratado pode ser em parte explicada por seu melhor status nutricional.⁵⁶ Recentemente, um estudo piloto com um número relativamente pequeno de pacientes (n=148), portadores de DRC moderada, revelou um resultado surpreendente: os pacientes que utilizaram quelantes de *Pi* apresentaram progressão mais acentuada da calcificação vascular quando comparados aos que receberam placebo após 9 meses de tratamento.⁵⁷ A progressão foi maior no grupo que usou quelantes à base de cálcio. Este estudo, no entanto, apresenta uma série de limitações e seus resultados devem ser analisados com cautela.

Se parece haver benefício no uso dos quelantes de forma geral, dados que comprovem o benefício a longo prazo dos diferentes tipos de quelantes sobre eventos clínicos ainda são escassos e até mesmo contraditórios. Em 2002, o estudo *Treat to Goal* mostrou que o sevelamer era capaz de atenuar a progressão da calcificação vascular em pacientes em hemodiálise, quando comparado à administração de outro grupo de quelantes à base de cálcio.⁵⁸ É interessante notar que o *Pi* sérico foi semelhantes nos dois grupos e, portanto, não se pode afirmar que os resultados decorram de um maior efeito quelante do sevelamer. Alinhado a este resultado, o estudo *Renagel In New Dialysis*,⁵⁹ que avaliou 148 pacientes incidentes em hemodiálise, randomizados para receber sevelamer ou quelantes à base de cálcio, mostrou que, após 18 meses, o escore de calcificação coronariana aumentou em ambos os grupos, porém foi significativamente maior no grupo que utilizou os quelantes à base de cálcio,⁵⁹ assim como a mortalidade após 44 meses de seguimento.⁶⁰

Estes resultados, no entanto, contrastam com os de dois outros estudos. O estudo BRIC (*Phosphate Binder Impact on Bone Remodeling and Coronary Calcification*) avaliou 101 pacientes portadores de DRC assintomáticos, com níveis séricos de *Pi* acima de 5,5 mg/dL, randomizados para tratamento com acetato de Ca ou sevelamer, sendo submetidos à tomografia coronariana, no início do estudo e ao final de um ano.⁶¹ O uso de sevelamer não foi capaz de atenuar a progressão da calcificação vascular, diferentemente dos outros estudos anteriormente publicados.⁵⁸ No estudo randomizado *Dialysis Clinical Outcomes Revisited* (DCOR) envolvendo 2103 pacientes em hemodiálise, não houve diferença de mortalidade por todas as causas entre os grupos tratados com sevelamer e com quelantes à base de cálcio, apesar de ter sido constatado benefício no subgrupo dos pacientes com idade ≥ 65 anos recebendo sevelamer.⁶²

Os resultados descritos acima suscitam a preocupação de que o efeito da combinação entre as alterações do metabolismo mineral presentes na DRC e o uso de quelantes que contenham cálcio possa contribuir para uma sobrecarga deste elemento, que favoreça a ocorrência de calcificações vasculares⁵² e, conseqüentemente, contribua para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares nesta população. Vale destacar que tais evidências não são definitivas e que mais estudos são necessários para embasar tais conclusões.

HETEROGENEIDADE

Um componente importante de revisões sistemáticas é a investigação de um efeito consistente entre os estudos. Estudos clínicos nem sempre serão conduzidos sob o mesmo protocolo e estudos observacionais envolvem contextos distintos uns dos outros. Além disso, diferentes populações, regiões geográficas, níveis socioeconômicos, comorbidades, gênero, idade, tempo e intensidade de exposição são exemplos comuns de causas de variações entre os resultados. O teste de homogeneidade avaliará em quanto os resultados diferem entre si além do que se espera pelo acaso. A esta variação excedente, dá-se o nome de heterogeneidade. Caso a heterogeneidade seja considerada alta e não explicável, não se recomenda que a revisão sistemática seja acompanhada de metanálise.

CONCLUSÃO

Marcadores bioquímicos do metabolismo mineral e ósseo, principalmente o fosfato sérico, foram associados já há algum tempo à morbimortalidade cardiovascular na população de portadores de DRC⁸ e, mais recentemente, na população geral.¹¹ O mecanismo fisiopatológico subjacente a estas associações provavelmente vão além do envolvimento do fosfato no processo de calcificação vascular e envolvem a promoção de disfunção endotelial, aterosclerose e HVE (Figura 3). Estudos observacionais mostram que a ingestão de *Pi* é superior aos níveis recomendados pelos órgãos reguladores e tende a aumentar proporcionalmente ao uso de produtos industrializados que contêm conservantes fosfatados.⁶³ Os efeitos deletérios dessa ingestão abusiva sobre diversos sistemas começam a ser estudados e possuem uma dimensão ainda desconhecida, que envolve não apenas os pacientes renais crônicos, mas a população geral.

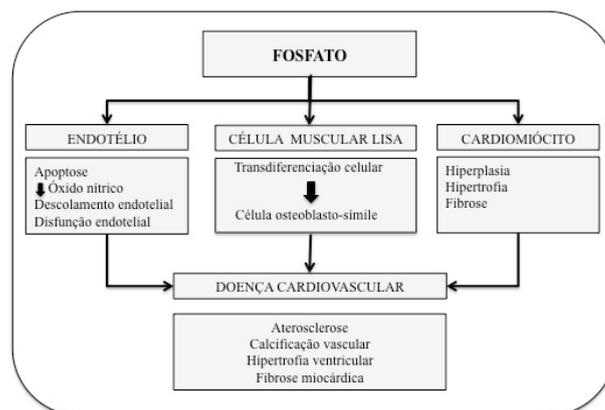


Figura 3 - Mecanismos de lesão cardiovascular induzida pelo fosfato

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Weisinger JR, Bellorín-Font E. Magnesium and phosphorus. *Lancet*. 1998; 352:391-6.
- Iheagwara OS, Ing TS, Kjellstrand CM, Lew SQ. Phosphorus, phosphorous, and phosphate. *Hemodial Int*. 2013;17:479-82.
- Gutierrez O, Isakova T, Rhee E, Shah A, Holmes J, Collerone G, Jüppner H, Wolf M. Fibroblast growth factor-23 mitigates hyperphosphatemia but accentuates calcitriol deficiency in chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol*. 2005;16:2205-15.
- Wolf M. Forging forward with 10 burning questions on FGF23 in kidney disease. *J Am Soc Nephrol*. 2010;21:1427-35.
- Huang CL, Moe OW. Klotho: a novel regulator of calcium and phosphorus homeostasis. *Pflugers Arch*. 2011; 462:185-93.
- Stubbs J, Liu S, Quarles LD. Role of fibroblast growth factor 23 in phosphate homeostasis and pathogenesis of disordered mineral metabolism in chronic kidney disease. *Semin Dial*. 2007;20:302-8.
- Ellam TJ, Chico TJ. Phosphate: the new cholesterol? The role of the phosphate axis in non-uremic vascular disease. *Atherosclerosis*. 2012;220:310-8.
- Block G A, Hulbert-Shearon TE, Levin NW, Port FK. Association of serum phosphorus and calcium x phosphorus product with mortality risk in chronic hemodialysis patients: A national study. *Am J Kidney Dis* 1998;31:607-17.
- Tentori F, Blayney MJ, Albert JM et al. Mortality risk for dialysis patients with different levels of serum calcium, phosphorus, and PTH: The Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Am J Kidney Dis* 2008; 52:519-30.
- Tonelli M, Sacks F, Pfeffer M et al. Relation between serum phosphate level and cardiovascular event rate in people with coronary disease. *Circulation* 2005; 112;2627-33.
- Dhingra R, Sullivan LM, Fox CS et al. Relations of serum phosphorus and calcium levels to the incidence of cardiovascular disease in the community. *Arch Inter Med* 2007; 167:879-85.
- Foley RN, Collins AJ, Ishani A et al. Calcium-phosphate levels and cardiovascular disease in community-dwelling adults: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Am Heart J* 2008; 156:556-63.
- Jung HH, Kim SW, Han H. Inflammation, mineral metabolism and progressive coronary artery calcification in patients on haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21:1915-20.
- Adeney KL, Siscovick DS, Ix JH et al. Association of serum phosphate with vascular and valvular calcification in moderate CKD. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20:381-7.
- Narang R, Ridout D, Nonis C, Kooner JS. Serum calcium, phosphorus and albumin levels in relation to the angiographic severity of coronary artery disease. *Int J Cardiol* 1997; 60:73-9.
- Rasouli M, Kiasari AM. Serum calcium and phosphorus associate with the occurrence and severity of angiographically documented coronary heart disease, possibly through correlation

- with atherogenic (apo)lipoproteins. *Clin Chem Lab Med* 2006; 44:43–50.
17. Foley RJ, Collins AJ, Herzog CA et al. Serum phosphorus levels associate with coronary atherosclerosis in young adults. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20:397–404.
 18. Tuttle KR, Short RA. Longitudinal relationships among coronary artery calcification, serum phosphorus and kidney function. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009; 4:1968–73.
 19. Cancela AL, Santos RD, Titan SM, et al. Phosphorus is associated with coronary artery disease in patients with preserved renal function. *PLoS One* 2012; 7(5):e36883.
 20. Onufrak SJ, Bellasi A, Shaw LJ et al. Phosphorus levels are associated with subclinical atherosclerosis in the general population. *Atherosclerosis* 2008; 199:424–31.
 21. Ruan L, Chen W, Srinivasan SR et al. Relation of serum phosphorus levels to carotid intima-media thickness in asymptomatic young adults (from the Bogalusa Heart Study). *Am J Cardiol* 2010; 106(6):793–7.
 22. Saab G, Whooley MA, Schiller NB, Ix JH. Association of serum phosphorus with left ventricular mass in men and women with stable cardiovascular disease: data from the Heart and Soul Study. *Am J Kidney Dis* 2010; 56: 496–505.
 23. Giachelli CM, Jono S, Shioi A et al. Vascular calcification and inorganic phosphate. *Am J Kidney Dis* 2001; 38(Suppl 1):S34–S37.
 24. Giachelli CM. Vascular calcification: in vitro evidence for the role of inorganic phosphate. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14:S300–4.
 25. Gutiérrez OM, Mannstadt M, Isakova T et al. Fibroblast Growth Factor 23 and mortality among patients undergoing hemodialysis. *N Engl J Med* 2008; 359:584–92.
 26. Gutiérrez OM, Januzzi JL, Isakova T et al. Fibroblast Growth Factor-23 and left ventricular hypertrophy in chronic kidney disease. *Circulation* 2009;119: 2545–52.
 27. Canziani ME, Tomiyama C, Higa A et al. Fibroblast growth factor 23 in chronic kidney disease: bridging the gap between bone mineral metabolism and left ventricular hypertrophy. *Blood Purif* 2011;31:26–32.
 28. Kanbay M, Nicoleta M, Selcoki Y et al. Fibroblast Growth Factor 23 and Fetuin A are independent predictors for the coronary artery disease extent in mild chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010; 5:1780–6.
 29. Cancela AL, Oliveira RB, Gracioli FG et al. Fibroblast Growth Factor 23 in Hemodialysis Patients: Effects of Phosphate Binder, Calcitriol and Calcium Concentration in the Dialysate. *Nephron Clin Pract* 2010; 117:74–82
 30. Inaba M, Okuno S, Imanishi Y et al. Role of fibroblast growth factor-23 in peripheral vascular calcification in non-diabetic and diabetic hemodialysis patients. *Osteoporos Int* 2006; 17:1506–13.
 31. Mirza MA, Larsson A, Melhus H et al. Serum intact FGF-23 associate with left ventricular mass, hypertrophy and geometry in an elderly population. *Atherosclerosis* 2009; 207:546–51.
 32. Mirza MA, Larsson A, Lind L, Larsson TE. Circulating fibroblast growth factor-23 is associated with vascular dysfunction in the community. *Atherosclerosis* 2009; 205:385–90.
 33. Mirza MA, Hansen T, Johansson L et al. Relationship between circulating FGF-23 and total body atherosclerosis in the community. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24:3125–31.
 34. Parker BD, Schurgers LJ, Brandenburg VM et al. The associations of Fibroblast Growth Factor 23 and uncarboxylated Matrix Gla Protein with mortality in coronary artery disease: The Heart and Soul Study. *Ann Intern Med* 2010; 152:640–8.
 35. Amann K, Ritz E, Wiest G et al. A role of parathyroid hormone for the activation of cardiac fibroblasts in uremia. *J Am Soc Nephrol* 1994; 4:1814–9.
 36. Jono S, Nishizawa Y, Shioi A, Morii H. Parathyroid Hormone-Related Peptide as a local regulator of vascular calcification: its inhibitory action on in vitro calcification by bovine vascular smooth muscle cells. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* 1997; 17:1135–42.
 37. Moe SM, O'Neill KD, Duan D, Ahmed S, Chen NX, Leapman SB, Fineberg N, Kopecky K. Medial artery calcification in ESRD patients is associated with deposition of bone matrix proteins. *Kidney Int.* 2002;61:638–47.
 38. Ellam T, Wilkie M, Chamberlain J, et al. Dietary phosphate modulates atherogenesis and insulin resistance in apolipoprotein knockout mice--brief report. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2011; 31:1988–90.
 39. Six I, Maizel J, Barreto FC, et al. Effects of phosphate on vascular function under normal conditions and influence of the uremic state. *Cardiovasc Res.* 2012; 96:130–9.
 40. Shuto E, Taketani Y, Tanaka R, et al. Dietary phosphorus acutely impairs endothelial function. *J Am Soc Nephrol.* 2009; 20:1504–12.
 41. Di Marco GS, König M, Stock C, et al.. High phosphate directly affects endothelial function by downregulating annexin II. *Kidney Int.* 2013; 83:213–22.
 42. Di Marco GS, Hausberg M, Hillebrand U, et al. Increased inorganic phosphate induces human endothelial cell apoptosis in vitro. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2008; 294:F1381–7.
 43. Neves KR, Gracioli FG, dos Reis LM, Pasqualucci CA, Moysés RM, Jorgetti V. Adverse effects of hyperphosphatemia on myocardial hypertrophy, renal function, and bone in rats with renal failure. *Kidney Int.* 2004; 66:2237–44.
 44. Custódio MR, Koike MK, Neves KR, et al. dos Reis LM, Gracioli FG, Neves CL, Batista DG, Magalhães AO, Hawlitschek P. Parathyroid hormone and phosphorus overload in uremia: impact on cardiovascular system. *Nephrol Dial Transplant.* 2012; 27:1437–45.
 45. Phan O, Ivanovski O, Nguyen-Khoa T, et al. Sevelamer prevents uremia-enhanced atherosclerosis progression in apolipoprotein E-deficient mice. *Circulation.* 2005; 112:2875–82.
 46. Phan O, Ivanovski O, Nikolov IG, al. Effect of oral calcium carbonate on aortic calcification in apolipoprotein E-deficient (apoE-/-) mice with chronic renal failure. *Nephrol Dial Transplant.* 2008;23:82–90.
 47. Mathew S, Lund RJ, Strebeck F, Tustison KS, Geurs T, Hruska KA. Reversal of the adynamic bone disorder and decreased vascular calcification in chronic kidney disease by sevelamer carbonate therapy. *J Am Soc Nephrol.* 2007;18:122–30.
 48. Maizel J, Six I, Dupont S, et al. Effects of sevelamer treatment on cardiovascular abnormalities in mice with chronic renal failure. *Kidney Int.* 2013; 84:491–500.
 49. Van TV, Watari E, Taketani Y, et al. Dietary phosphate restriction ameliorates endothelial dysfunction in adenine-induced kidney disease rats. *J Clin Biochem Nutr.* 2012;51:27–32.
 50. Finch JL, Lee DH, Liapis H, Ritter C, Zhang S, Suarez E, Ferder L, Slatopolsky E. Phosphate restriction significantly reduces mortality in uremic rats with established vascular calcification. *Kidney Int.* 2013; 84:1145–53.
 51. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD-MBD Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Kidney Int Suppl* 2009; 113: S1–130.
 52. Covic A, Rastogi A. Hyperphosphatemia in patients with ESRD: assessing the current evidence linking outcomes with treatment adherence. *BMC Nephrology* 2013; 14:153.
 53. Menon MC, Ix JH. Dietary phosphorus, serum phosphorus, and cardiovascular disease. *Ann N Y Acad Sci* 2013. [Epub ahead of print]
 54. Murtaugh MA, Filipowicz R, Baird BC, Wei G, Greene T, Beddhu S. Dietary phosphorus intake and mortality in moderate chronic kidney disease: NHANES III. *Nephrol Dial Transplant.* 2012;27:990–6.
 55. *Nephrol Dial Transplant.* 2012 Mar;27(3):990–6. Isakova T, Gutiérrez OM, Chang Y et al. Phosphorus binders and survival on hemodialysis. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20: 388–96.
 56. Lopes AA, Tong L, Thumma J et al. Phosphate binder use and mortality among hemodialysis patients in the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS): evaluation of possible confounding by nutritional status. *Am J Kidney Dis* 2012; 60:90–101.

57. Block GA, Wheeler DC, Persky MS et al. Effects of phosphate binders in moderate CKD. *J Am Soc Nephrol* 2012; 23(8):1407–1415.
58. Chertow GM, Burke SK, Raggi P, Treat to Goal Working Group. Sevelamer attenuates the progression of coronary and aortic calcification in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2002; 62, 1: 245-52.
59. Block GA, Spiegel DM, Ehrlich J et al. Effects of sevelamer and calcium on coronary artery calcification in patients new to hemodialysis. *Kidney Int* 2005; 68(4): 1815-24.
60. Block GA, Raggi P, Bellasi A et al. Mortality effect of coronary calcification and phosphate binder choice in incident hemodialysis patients. *Kidney Int* 2007; 71:438–441.
61. Barreto DV, Barreto F de C, de Carvalho AB et al. Phosphate binder impact on bone remodeling and coronary calcification--results from the BRiC study. *Nephron Clin Pract* 2008; 110, 4: c273-83.
62. Suki WN, Zabaneh R, Cangiano JL et al. Effects of sevelamer and calcium-based phosphate binders on mortality in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2007; 72:1130–1137.
63. Calvo MS, Yoangmeek PJ. Changing phosphorus content of the U.S. Diet: Potential for adverse effects on bone. *J Nutr* 1996; 126: 1168S-05.