

## FGF-23: estado da arte

FGF-23: state of the art

### Autores

Rodrigo Bueno de Oliveira<sup>1</sup>

Rosa Maria Affonso Moysés<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – HCFMUSP, Disciplina de Nefrologia da Universidade de Santo Amaro – UNISA

<sup>2</sup>Laboratório de Investigação Médica de Fisiopatologia Renal - LIM16, Disciplina de Nefrologia – HCFMUSP

### RESUMO

Há aproximadamente 10 anos descobriu-se um hormônio denominado FGF-23 (fator de crescimento de fibroblastos 23), um membro da família dos fatores de crescimento de fibroblastos, cujas funções atualmente conhecidas envolvem o metabolismo do fósforo (P) e a inibição da 1 $\alpha$  hidroxilase, enzima responsável pela síntese de calcitriol. Tal descoberta possibilitou um novo entendimento sobre os mecanismos de controle do P, um elemento associado com mortalidade, especialmente na doença renal crônica (DRC). Nesta revisão descreveremos diversos aspectos deste hormônio, desde a sua descoberta, função, produção, mecanismo de ação, até os últimos estudos clínicos envolvendo o mesmo. Posteriormente, abordaremos as possíveis repercussões destes estudos na prática clínica.

**Palavras-chave:** insuficiência renal crônica, fósforo, hormônio paratireóideo, receptores de fator de crescimento de fibroblastos.

[J Bras Nefrol 2010;32(3):323-331]©Elsevier Editora Ltda.

### ABSTRACT

Approximately 10 years ago, a member of the family of the fibroblast growth factors, the hormone FGF-23 (fibroblast growth factor 23) was discovered. Its currently known functions involve phosphorus (P) metabolism and inhibition of 1 $\alpha$  hydroxylase, the enzyme responsible for the synthesis of calcitriol. That discovery led to a better understanding of the mechanisms of P control, an element associated with mortality, especially in chronic kidney disease. This study reviews several aspects of that hormone, such as its discovery, function, production, mechanism of action, and the most recent clinical studies about it. Afterwards, a discussion about the possible effects of those studies on clinical practice will be presented.

**Keywords:** chronic kidney failure; phosphorus; parathyroid hormone; fibroblast growth factor receptors.

Recebido em: 10/07/2010

Aprovado em: 11/07/2010

### Correspondência para:

Rodrigo Bueno de Oliveira  
R. Santo Aristides, 182, ap 2.  
Santo Amaro – São Paulo –  
São Paulo  
CEP: 04747-110  
E-mail: buenomed@gmail.com

O referido estudo foi realizado no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – HCFMUSP.

Declaramos a inexistência de conflitos de interesse.

## INTRODUÇÃO

Há aproximadamente 10 anos<sup>1</sup> descobriu-se um hormônio denominado FGF-23 (fator de crescimento de fibroblastos 23), um membro da família dos fatores de crescimento de fibroblastos, cujas funções atualmente conhecidas envolvem o metabolismo do fósforo (P) e inibição da  $1\alpha$  hidroxilase, enzima responsável pela síntese de calcitriol.<sup>2</sup> Tal descoberta possibilitou um novo entendimento sobre os mecanismos de controle do P, um elemento associado à mortalidade, especialmente na doença renal crônica (DRC).

Nas últimas duas décadas, o papel do P no organismo ganhou destaque e inúmeros estudos mostraram a associação entre P e mortalidade,<sup>3-9</sup> sugerindo que o P seria um elemento tóxico em determinadas circunstâncias. Entretanto, durante, muitos anos, acreditou-se que o P não seria um fator deletério nos pacientes com DRC, pois se encontra dentro da faixa de referência durante longo período no curso desta doença.<sup>10</sup> Uma possível explicação para o fenômeno do aumento do P ser observado em estágios tardios da DRC era a teoria do *trade off*,<sup>11,12</sup> que se valia do fato que a perda da função renal levaria à retenção de P, seguida de hipocalcemia, e consequente elevação do PTH sérico. Entretanto, os críticos dessa teoria argumentavam à elevação do PTH antecede a hiperfosfatemia e, portanto, não seria possível que esse fenômeno fosse desencadeado devido à hiperfosfatemia.

A descoberta do FGF-23 contribuiu para melhor compreensão dessa teoria, aplicada ao metabolismo do P. Se substituirmos o termo hiperfosfatemia por sobrecarga de P, seria possível que o organismo, através da ação do PTH e do FGF-23, aumentasse a excreção de P, mantendo os níveis séricos deste elemento da faixa de referência por longos períodos durante o curso da DRC. O preço dessa adaptação seria a elevação do PTH e do FGF-23, além da redução dos níveis de calcitriol.

Com base neste conceito, diversas implicações clínicas podem ser especuladas e relacionadas com os distúrbios do metabolismo mineral e ósseo na DRC (DMO-DRC). Nas próximas sessões, descreveremos uma revisão sobre diversos aspectos deste hormônio, desde a sua descoberta, função, produção, mecanismo de ação, até os últimos estudos clínicos envolvendo o mesmo. Posteriormente, faremos uma discussão sobre as repercussões desses estudos na prática clínica.

## DESCOBERTA DO FGF-23

As primeiras descrições sobre as fosfatoninas datam de 1994,<sup>13,14</sup> em estudos de pacientes com osteomalacia

induzida por tumor. Culturas de células tumorais revelaram a presença de um fator termosensível de 10 a 30 kDa que inibia o transporte tubular de P dependente de Na, mas não o de outras substâncias, como glicose e aminoácidos. Esse fator termosensível foi cunhado pelo nome de fosfatonina. O resultado desse fenômeno era o fenótipo bioquímico de hipofosfatemia, aumento da excreção renal de P e baixas concentrações de calcitriol ( $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ ), consistentes com as alterações observadas em pacientes com raquitismo hipofosfatêmico autossômico dominante e osteomalacia induzida por tumor.

Passaram-se 6 anos até que essa fosfatonina fosse identificada como sendo um membro da família dos fatores de crescimento de fibroblastos (FGF).<sup>1</sup> O primeiro membro dessa família, FGF-1, foi identificado em 1989,<sup>15</sup> isolado de fibroblastos do cérebro e glândula pituitária. Até o ano de 2000, 22 membros dessa família já haviam sido identificados e suas funções, incluíam: angiogênese, mitogênese, diferenciação celular, reparo tecidual e regulação metabólica.<sup>16,17</sup>

Em 2000<sup>1</sup>, investigadores japoneses identificaram, através da pesquisa por homologia entre o fator de crescimento de fibroblastos 15 (FGF-15) de um embrião de camundongo e uma base de dados genéticos (*GenBank Nucleotide Sequence Database*), um novo fator na família dos fatores de crescimento de fibroblastos, designado FGF-23.<sup>1</sup> Também, através de pesquisa por homologia entre a sequência de aminoácidos do FGF-23 do camundongo e o DNA humano, foi possível localizar o FGF-23 humano. Nessa ocasião, demonstrou-se que o FGF-23 de camundongos era expresso principalmente no núcleo talâmico ventrolateral do cérebro. Não se sabia quais eram as funções do FGF-23, mas acreditava-se que era importante para as funções do núcleo talâmico ventrolateral.<sup>1</sup>

No mesmo ano, um grupo de investigadores demonstrou que pacientes com raquitismo hipofosfatêmico autossômico dominante possuíam mutação do gene que produzia o fator de crescimento de fibroblastos 23, sendo que essa mutação seria a provável causa da hipofosfatemia, aumento da excreção renal de P e das baixas concentrações de  $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ .<sup>18</sup>

No ano seguinte, obteve a clonagem de sequências de DNA que eram abundantemente expressas em pacientes com osteomalacia induzida por tumor. Essas sequências foram comparadas com sequências disponíveis em uma base de dados genéticos (*GenBank Nucleotide Sequence Database*). Uma sequência de DNA, longa e bastante frequente, codificava uma proteína constituída de 251 aminoácidos e peso molecular de 28 kDa que possuía a mesma homologia

da família dos fatores de crescimento de fibroblastos, com uma região N-terminal e outra região C-terminal, idêntica ao FGF-23.<sup>1,19</sup> Dessa forma, o FGF-23 foi caracterizado como fator causal da osteomalacia induzida por tumor.<sup>19</sup>

## FUNÇÕES DO FGF-23

Uma das primeiras demonstrações *in vivo* das ações do FGF-23 ocorreu em camundongos que receberam esse hormônio por via intraperitoneal. Os animais apresentavam redução do P sérico e aumento da excreção renal de P, sem alteração na excreção urinária de aminoácidos ou Ca.<sup>19</sup> Portanto, o FGF-23 parecia atuar especificamente sobre o metabolismo do P. Evidência adicional revelou que camundongos que receberam implante de células tumorais produtoras de FGF-23, derivadas de ovário de *hamsters* chineses, apresentavam retardo do crescimento, hipofosfatemia, aumento da excreção renal de P e redução dos níveis de  $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ , com redução da expressão de  $1\alpha$  hidroxilase.<sup>19</sup>

Em 2002,<sup>20</sup> o mesmo grupo de pesquisadores demonstrou que a mutação do gene do FGF-23 resultava na modificação do sítio da proconvertase (176 *RHTR* 179) em uma região terminal COOH, codificadora do peptídeo. A troca de resíduos de arginina da posição 176 ou 179 eliminava o sítio de clivagem do peptídeo. A presença dessa forma mutante de FGF-23 possuía uma meia-vida mais longa, persistindo por mais tempo na circulação, e resultava em hipofosfatemia, aumento da excreção renal de P e baixas concentrações de  $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ .

Demonstrou-se também que o aumento da excreção de P causado pelo FGF-23 estava ligado a inibição da reabsorção de P Na-dependente (cotransportadores Na-P IIa e IIc),<sup>21,22</sup> através da via da proteína quinase ativada.<sup>23</sup>

O papel fisiológico do FGF-23 no metabolismo do P e da  $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  ficou mais claro estudando-se camundongos com ablação do gene do FGF-23. Esses animais tinham retardo do crescimento, morriam com 10 a 14 semanas de vida e tinham níveis elevados de P sérico.<sup>24</sup> De maneira oposta, camundongos transgênicos que apresentavam aumento da expressão de FGF-23 tinham redução do P sérico, aumento da excreção de P urinário e redução dos cotransportadores Na-P.<sup>25,26</sup>

Posteriormente, estudos avaliaram o papel da sobrecarga de P na regulação dos níveis de FGF-23. Estudo *in vitro* com células *osteoblasto-like* demonstrou que a sobrecarga de P estimulava a síntese de FGF-23 por essas células.<sup>27</sup> Estudo com homens jovens

saudáveis mostrou que os níveis séricos de FGF-23 são regulados não só pelo nível sérico de P, mas também pela carga de P proveniente da dieta.<sup>28</sup> Neste estudo, após 5 dias de dieta rica em fósforo, observou-se que as mudanças nos níveis de FGF-23 correlacionaram-se positivamente com a excreção renal de P e negativamente com os níveis de  $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ . O nível de P sérico não se alterou, provavelmente devido ao efeito fosfatúrico do FGF-23.

Com base nestes resultados, concluiu-se que o FGF-23 possui função distinta dos outros membros da família dos FGF, agindo principalmente como fator fosfatúrico. Ao contrário do PTH, o FGF-23 não só aumenta a excreção de P urinário como também reduz a síntese de  $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ , levando a um balanço negativo de P.<sup>29</sup>

## PRODUÇÃO E MECANISMOS DE AÇÃO DO FGF-23

Diversos tecidos expressam o FGF-23, como tecido ósseo, vasos na medula óssea, núcleo talâmico ventrolateral, timo e linfonodos.<sup>30</sup> A contribuição relativa desses tecidos na expressão do FGF-23 não é conhecida, mas os altos níveis de expressão pelos osteócitos sugerem que o tecido ósseo é a principal fonte de FGF-23.<sup>2</sup>

Para que o FGF-23 exerça seu efeito fosfatúrico e redução dos níveis de  $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  é necessário que se ligue com um dos quatro receptores da família de receptores dos FGF (FGFR).<sup>2</sup> Nessa ligação, atuam como cofatores os proteoglicanos heparan-sulfato e a proteína *Klotho*. A proteína *Klotho* é uma proteína de membrana tipo I que contém 1.014 aminoácidos e que se expressa principalmente nos túbulos proximais renais, glândula paratireoide, e no plexo coroide do cérebro.<sup>31</sup>

Após a ligação do *Klotho* com os FGFR, ocorre uma conversão desses receptores no sentido de aumentar a sua afinidade para a ligação com o FGF-23, em detrimento da ligação com outros membros da família dos FGF. Portanto, a interação do *Klotho* com os FGFR (FGFR 1c, 3c, 4c) faz com que exista uma ação renotrópica do FGF-23 para com estes receptores, principalmente expressos no tecido renal. O complexo FGF-23/*Klotho*/FGFR leva à fosforilação da proteína quinase regulada por sinal extracelular (EKR) e à ativação do fator de resposta rápida ao crescimento 1 (Egr-1).<sup>32</sup> Esses fenômenos reduzem a expressão dos cotransportadores Na-P, desencadeando fosfatúria. A ação do FGF-23 não é bloqueada por antagonistas do receptor do PTH, sugerindo que a sua atuação ocorre de maneira independente do AMP cíclico.<sup>13,14,33,34</sup>

A inativação da proteína *Klotho* está ligada a inúmeros fenômenos de senescência, como atrofia do timo, esterilidade, enfisema pulmonar, ataxia, atrofia da pele, perda muscular, osteopenia, entre outros.<sup>35</sup> Dados recentes também apontam para uma relação entre a proteína *Klotho* e o metabolismo mineral, vitamina D, insulina/glicose, estresse oxidativo e calcificações vasculares.<sup>36</sup> Sabe-se que a proteína *Klotho* inibe a sinalização insulina/fator de crescimento derivado da insulina (IGF1)<sup>37</sup> e aumenta a resistência ao estresse oxidativo através do aumento da superóxido desmutase, enzima que facilita a remoção de espécies reativas do oxigênio.<sup>38</sup>

Na última década, inúmeros trabalhos têm mostrado que o FGF-23, mais especificamente o eixo *Klotho*-FGF-23, está profundamente envolvido nos sistemas regulatórios do metabolismo de P, assumindo um papel central na sua regulação. Paralelamente a este sistema principal, foram descritas outras fosfatoninas, como, o FGF-7, a *secreted frizzled related protein-4* (sFRP-4) e a *matrix extracellular phosphoglycoprotein* (MEPE), cujas funções ainda não foram completamente esclarecidas.<sup>29</sup>

### FGF-23 E ESTUDOS CLÍNICOS E EXPERIMENTAIS

Há algum tempo, especula-se sobre os mecanismos pelos quais o FGF-23 atuaria no metabolismo do P na DRC. Assim, a hipótese de que a síntese de FGF-23 fosse induzida pela retenção de P é bastante atraente.<sup>39</sup>

Diversos estudos mostram correlações entre os níveis de FGF-23 e creatinina, P e PTH séricos em pacientes com DRC não dialítica.<sup>40-43</sup> Os níveis desse hormônio aumentam conforme a função renal diminui.<sup>41</sup> Mesmo em pacientes com ritmo de filtração glomerular maior do que 80 mL/min, níveis de FGF-23 correlacionam-se negativamente com a  $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  e a reabsorção tubular de P.

Estudo em 80 pacientes com DRC não dialítica revelou que o FGF-23 e o PTH correlacionavam-se inversamente com o ritmo de filtração glomerular, sendo que os níveis de FGF-23 elevaram-se precocemente, independentemente dos níveis de P, da fração de excreção de P e da deficiência de  $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ . Além disso, o FGF-23 foi um forte preditor da redução dos níveis de  $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ . Os autores concluíram que o aumento do FGF-23 pode contribuir para manter os níveis de P dentro da faixa de referência mesmo em fases avançadas da DRC, mas pode piorar a deficiência de  $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ , fenômeno que pode ser o evento central na patogênese do hiperparatireoidismo secundário. Outro resultado interessante é que hiperfosfatemia

ocorreu somente em 12% dos pacientes, todos com ritmo de filtração glomerular inferior a 30 mL/min.<sup>44</sup>

Estudos clínicos mostraram associação dos níveis elevados de FGF-23 e progressão de DRC,<sup>45,46</sup> desenvolvimento de hiperparatireoidismo secundário grave,<sup>47</sup> hipertrofia de ventrículo esquerdo<sup>48</sup> e mortalidade.<sup>49</sup>

Recentemente estudo com 177 pacientes não diabéticos, com creatinina sérica variando de 0,9 mg/dL a 4,9 mg/dL, seguidos por um tempo médio de 53 meses, mostrou que o FGF-23 foi um preditor de progressão de doença renal tão importante quanto o ritmo de filtração glomerular.<sup>45</sup> Em outro estudo com 55 pacientes com nefropatia diabética estágio III com macroalbuminúria seguidos por um período médio de 30,7 meses, o nível de FGF-23 também foi um fator preditivo isolado para pior evolução da nefropatia diabética, independente dos níveis de P, Ca, PTH e  $25(\text{OH})_2\text{D}_3$ .<sup>46</sup>

A hipótese de que níveis elevados de FGF-23 estão associados com hiperparatireoidismo secundário foi demonstrada em um estudo com 103 pacientes em hemodiálise. Ao final de 2 anos, observou-se que os pacientes que no início do estudo tinham níveis elevados de FGF-23, desenvolviam formas mais graves de hiperparatireoidismo secundário, independentemente dos níveis iniciais de PTH.<sup>47</sup>

Gutierrez *et. al* demonstraram que os níveis de FGF-23 foram independentemente associados ao índice de massa do ventrículo esquerdo e hipertrofia do ventrículo esquerdo em um grupo de 162 pacientes com DRC não dialítica.<sup>48</sup> No entanto, mais estudos parecem ser necessários para esclarecer se o aumento do FGF-23 é apenas um marcador de hipertrofia ventricular ou se é deletério para o tecido cardíaco.

Investigadores examinando prospectivamente uma coorte de 10.044 pacientes incidentes em hemodiálise observaram que o aumento dos níveis de FGF-23 no início da diálise associava-se a maior taxa de mortalidade, independente do nível sérico de P e de outros fatores de risco conhecidos. A magnitude do risco de mortalidade associado ao FGF-23 foi superior quando comparada ao risco atribuído ao P sérico.<sup>49</sup>

Além das possíveis relações entre FGF-23, progressão de DRC, hiperparatireoidismo, hipertrofia ventricular e mortalidade, acredita-se que níveis elevados de FGF-23 correlacionam-se com calcificação vascular.<sup>50,51</sup> Nosso grupo estudou, durante 1 ano, 72 pacientes em hemodiálise e encontrou uma correlação positiva entre os níveis de FGF-23 e o escore de calcificação vascular avaliado por tomografia de coronária, no grupo de pacientes tratado com hidrocloreto de sevelamer.<sup>52</sup>

## DISCUSSÃO

Uma importante questão que permanece sem resposta até o momento é saber se existem outras ações do FGF-23 no organismo, se este hormônio seria somente um marcador indireto da toxicidade de outros fatores, como o P, ou ainda se teria efeito tóxico direto no endotélio vascular e no tecido renal. É possível que níveis persistentemente elevados de FGF-23 propiciem uma ligação de alta afinidade com o receptor de FGF, de maneira independente do cofator *Klotho*, estimulando a produção de fatores implicados no desenvolvimento de doença vascular. Talvez, o aumento dos níveis de FGF-23 reflita somente à exposição prolongada a dietas com alto conteúdo de P. Além do excesso dos níveis de FGF-23, parece que sua combinação com a deficiência de  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  teria um maior efeito adverso e estaria associada à maior mortalidade nos seres humanos.<sup>49</sup>

Retornando a teoria do *trade off*, se substituíssemos o termo hiperfosfatemia por retenção de P, essa teoria seria mais plausível do ponto de vista biológico. A evolução dos processos biológicos relacionados com o metabolismo do P parece ter criado dois sistemas para evitar o acúmulo de P no organismo, o eixo FGF-23/*Klotho* e o eixo PTH, sendo este último claramente demonstrado pela teoria do *trade off*. Dessa forma, no decorrer da DRC, os níveis de P seriam mantidos dentro da faixa de referência por longos períodos devido à ação do PTH e do FGF-23. O gatilho para desencadear os dois sistemas e evitar a retenção de P seria a própria carga de P.

Outro ponto interessante é a possibilidade do FGF-23 ser um marcador dos DMO-DRC. Até o momento, não se sabe qual marcador dos distúrbios do metabolismo mineral e ósseo seria o melhor para analisar desfechos clínicos, como progressão da DRC e mortalidade. Provavelmente, PTH, vitamina D, *Klotho* e FGF-23 são marcadores distintos da sobrecarga de P no organismo, prestando-se, portanto, como marcadores do metabolismo ósseo e mineral.

No caso do FGF-23, uma característica especial poderia favorecer o seu uso como marcador dos DMO-DRC: o fato do mesmo ter as suas concentrações estáveis ao longo do dia nos pacientes com DRC,<sup>53,54</sup> ao contrário do que ocorre com o PTH que varia no período pós-prandial<sup>53</sup> e sofre influência dos níveis séricos de  $25(\text{OH})_2\text{D}_3$ .<sup>55</sup>

Outra questão que até o momento não tem resposta é se os níveis de FGF-23 poderiam ser modulados por quelantes de P como o acetato de cálcio ou o hidrócloro de sevelamer. Caso esta estratégia

terapêutica se revele factível, provavelmente traria benefícios aos pacientes com DRC, principalmente em estágios mais precoces.

Até o momento, apenas cinco estudos, um em animal e outros quatro em humanos, mostraram os efeitos de quelantes de fósforo nos níveis séricos de FGF-23. O primeiro estudo mostrou uma redução nos níveis de FGF-23, P e PTH com o uso de hidrócloro de sevelamer em animais com DRC. Essa redução era revertida com a suspensão da droga.<sup>56</sup>

Outro estudo envolvendo seis pacientes em diálise demonstrou que a suspensão de quelantes de P aumentava os níveis de FGF-23, embora de maneira não significativa.<sup>57</sup> Nosso grupo estudou prospectivamente os efeitos de quelantes de P, acetato de cálcio e hidrócloro de sevelamer, em pacientes em hemodiálise e observou que houve redução significativa dos níveis de FGF-23 após 1 ano de tratamento, sendo que os pacientes tratados com hidrócloro de sevelamer tiveram redução mais importante que os tratados com acetato de cálcio.<sup>52</sup>

Outro estudo avaliou os efeitos do carbonato de cálcio associado ao hidrócloro de sevelamer comparado ao uso isolado de carbonato de cálcio, em 46 pacientes de hemodiálise seguidos por 4 semanas. Os resultados demonstraram redução do P e do FGF-23 somente nos pacientes tratados com a associação de drogas.<sup>58</sup>

Nosso grupo estudou 42 pacientes com DRC estágios III e IV normofosfatêmicos em tratamento conservador para DRC. Esses pacientes foram randomizados em dois grupos para receber durante 6 semanas doses progressivas de acetato de cálcio ou hidrócloro de sevelamer. No início do estudo, a maioria dos pacientes apresentava elevação dos níveis séricos de PTH e FGF-23, com níveis normais de P e cálcio. Após 6 semanas de tratamento, observamos uma redução nos níveis séricos de PTH e na fração de excreção de P, sem alteração nos níveis de P ou cálcio. Somente no grupo sevelamer houve redução dos níveis séricos de FGF-23.<sup>59</sup> Esse resultado tem importantes implicações clínicas. De maneira similar, a teoria do *trade off*<sup>13,14</sup> proposta para o PTH, pequenas elevações de FGF-23 poderiam prevenir a hiperfosfatemia nos estágios iniciais da DRC. No entanto, a longo prazo, o excesso de FGF-23 poderia favorecer desfechos clínicos negativos, como o desenvolvimento de hiperparatiroidismo secundário, progressão rápida da DRC e maior taxa de mortalidade.<sup>45-50</sup> Dessa forma, modular os níveis séricos de FGF-23 pode ser benéfico aos pacientes, reduzindo eventos adversos especialmente os relacionados aos distúrbios do metabolismo ósseo e mineral.

Com base na possibilidade de quelantes de P modularem os níveis séricos de FGF-23, estaríamos diante de uma nova perspectiva em relação ao uso precoce de quelantes de P na DRC em pacientes normofosfatêmicos. Atualmente, a recomendação para esses pacientes é somente restrição dietética de P para pacientes com hiperfosfatemia. No entanto, se considerarmos que a elevação de P ocorre somente em fases tardias da DRC, e que o gatilho para elevação dos níveis de PTH, FGF-23 seja a sobrecarga de P, é plausível que o foco não deve ser dirigido à fosfatemia e sim à sobrecarga desse elemento no organismo, expressa através da elevação dos níveis de FGF-23.

Essa abordagem direcionada à redução da sobrecarga de P poderia contribuir para o controle precoce dos níveis de PTH. O controle dos níveis de PTH, desde os estágios iniciais da DRC, provavelmente é benéfico para os pacientes, uma vez que estudos demonstraram associação entre níveis elevados PTH e doença óssea, além de doença cardiovascular, uma das principais causas de morte nessa população. Estudo com indivíduos normais mostrou que a infusão contínua de 1-34 PTH por 12 dias associou-se a aumento da pressão arterial.<sup>60</sup> Outro estudo com 1.784 indivíduos seguidos por 7 anos, revelou que os níveis de PTH foram preditores de hipertensão arterial sistólica em homens, mesmo após correção para fatores como idade, índice de massa corporal e tabagismo.<sup>61</sup> Em uma análise de 2.040 indivíduos para se examinar a relação entre PTH e hipertrofia do ventrículo esquerdo, observou-se que em homens com mais de 59 anos e mulheres com menos de 60 anos, o PTH foi um preditor significativo de hipertrofia do ventrículo esquerdo.<sup>62</sup> Estudo com uma população de 958 indivíduos, sendo 617 deles sem doença cardiovascular prévia, com média de idade de 71 anos, o nível sérico de PTH foi preditor de mortalidade cardiovascular, mesmo naqueles com valores de PTH dentro da faixa de referência.<sup>6</sup> Além desses efeitos sobre o sistema cardiovascular, o PTH contribui para o desenvolvimento de calcificação vascular. Estudo experimental mostrou que células endoteliais vasculares quando estimuladas com PTH apresentavam redução da expressão do RNA mensageiro de osteoprotegerina, um conhecido fator de proteção do endotélio vascular.<sup>63</sup>

Não se sabe qual o mecanismo envolvido na redução dos níveis de FGF-23 devido ao uso de quelantes de P, especificamente o sevelamer.<sup>59</sup> Acredita-se que o sevelamer diminua o estresse oxidativo e marcadores inflamatórios pelos seus efeitos pleotróficos sobre o endotélio vascular de pacientes com DRC.<sup>64,65</sup> Tal efeito poderia ocorrer através da propriedade do

sevelamer de quelar endotoxinas no intestino, prevenindo, assim, a absorção intestinal de substâncias estimulantes da resposta inflamatória.<sup>64</sup> Um estudo com 31 pacientes em hemodiálise observou redução nos parâmetros de estresse oxidativo e marcadores inflamatórios em pacientes tratados por 1 ano com sevelamer quando comparados ao grupo de pacientes que recebeu acetato de cálcio.<sup>65</sup> Achado semelhante foi observado em outro estudo com 23 pacientes em hemodiálise. Após a troca de carbonato de cálcio por sevelamer, esses pacientes foram seguidos por 6 meses e os níveis de PCR e endotoxinas reduziram significativamente, com queda do PCR de  $4,8 \pm 1,2$  mg/L para  $0,44 \pm 0,12$  mg/L e de endotoxinas de  $3,6 \pm 0,8$  mg/L para  $1,2 \pm 0,6$  EU/mL.<sup>66</sup>

Outra questão ainda sem resposta na literatura é sobre o papel do Ca na regulação do FGF-23, além dos outros dois conhecidos reguladores deste hormônio (P e calcitriol). Estudo realizado em pacientes com hiperparatireoidismo primário submetidos à paratireoidectomia revelou que os níveis séricos de FGF-23 correlacionavam-se com os níveis séricos de Ca, independente do P sérico.<sup>67</sup> Outro estudo em camundongos sem receptores para vitamina D mostrou que o cálcio pode ser um outro determinante da produção de FGF-23. Nesses animais, os níveis de FGF-23 eram praticamente indetectáveis. A administração intravenosa de FGF-23 recombinante reduziu o nível sérico de P, por mecanismos independentes da via calcitriol/receptor de vitamina D. Quando esses animais receberam dieta suplementada com Ca, observou-se aumento significativo da expressão do RNA mensageiro de FGF-23 no tecido ósseo, indicando, assim, que o Ca pode ser outro determinante da produção de FGF-23.<sup>68</sup> Recentemente, nosso grupo estudou 72 pacientes em hemodiálise, em que avaliamos a remodelação óssea e os efeitos da carga de Ca no organismo desses pacientes. No início do estudo, após um período sem o uso de quelantes de P ou uso de calcitriol, os pacientes foram submetidos a biópsia óssea, tomografia computadorizada de coronárias para avaliação do escore de Ca, além da dosagem de marcadores bioquímicos da remodelação óssea. Os pacientes foram, então, randomizados em dois grupos, tratados com acetato de cálcio ou hidróclorato de sevelamer. Após 1 ano, realizaram nova biópsia óssea e tomografia computadorizada de coronárias. Durante o seguimento, a prescrição de calcitriol e a concentração de Ca no banho de diálise foram ajustadas de acordo com os níveis de Ca, P, PTH e de acordo com o tipo de remodelação óssea detectada na biópsia óssea do início do estudo. Os resultados

revelaram que os pacientes tratados com calcitriol, ou acetato de cálcio, e cujo banho do dialisato continha mais Ca ( $\text{Ca}^{++} = 3,5 \text{ mEq/L}$ ) apresentavam níveis mais elevados de FGF-23 ao final de 1 ano.<sup>52</sup> A constatação de que a sobrecarga de Ca influencia os níveis de FGF-23 pode ter implicações com desfechos clínicos importantes, como mortalidade e doença cardiovascular, uma vez que diversos estudos mostraram a associação entre níveis elevados de FGF-23 e esses desfechos clínicos.<sup>45-50</sup>

Considerando todas essas questões sem uma clara resposta na literatura, uma recente revisão sobre o tema chama atenção para a melhor compreensão do papel do P e do FGF-23 na DRC, propondo a comunidade nefrológica um estudo randomizado, controlado e de longa duração com uso de quelantes de P em fases iniciais da DRC, analisando desfechos clínicos, como calcificação vascular, saúde óssea e progressão da DRC.<sup>69</sup>

## CONCLUSÕES

Nos últimos anos, diversos estudos consolidaram o papel do P como elemento potencialmente tóxico ao organismo, associando este elemento ao aumento das taxas de mortalidade. A descoberta do FGF-23 tornou mais clara a compreensão do metabolismo do P e suas diversas implicações clínicas relacionadas aos DMO-DRC.

Mais estudos são necessários para definir a utilidade do FGF-23 como marcador nos DMO-DRC, ou até mesmo como alvo terapêutico. O papel do uso de quelantes de P sobre os níveis de FGF-23 e sua repercussão clínica em desfechos como mortalidade e progressão da DRC precisam ser esclarecidos em futuros estudos controlados e randomizados com número significativo de participantes.

## REFERÊNCIAS

1. Yamashita T, Yoshioka M, Itoh N. Identification of a novel fibroblast growth factor, FGF-23, preferentially expressed in the ventro-lateral thalamic nucleus of the brain. *Biochem Biophys Res Commun* 2000; 277:494-8.
2. Liu S, Quarles LD. How fibroblast growth factor 23 works. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18:1637-47.
3. Block GA, Cunningham J. Morbidity and mortality associated with abnormalities in bone and mineral metabolism in CKD. In: Olgard K (ed). *Clinical guidelines to the basics of bone and mineral metabolism in CKD*. Chapter 4, National kidney foundation: New York, 2006, pp. 77-92.
4. Block GA, Klassen PS, Lazarus JM, Ofsthun N, Lowrie EG, Chertow GM. Mineral metabolism, mortality, and morbidity in maintenance hemodialysis. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15:2208-18.
5. Kestenbaum B, Sampson JN, Rudser KD *et al*. Serum phosphate levels and mortality risk among people with chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16:520-8.
6. Hagstrom E, Hellman P, Larsson TE *et al*. Plasma parathyroid hormone and the risk of cardiovascular mortality in the community. *Circulation* 2009; 119:2765-71.
7. Foley RN. Phosphate levels and cardiovascular disease in the general population. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009; 4:1136-9.
8. 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 Intern Med* 2007; 167:879-85.
9. Tonelli M, Sacks F, Pfeffer M, Gao Z, Curhan G. Relation between serum phosphate level and cardiovascular event rate in people with coronary disease. *Circulation* 2005; 112:2627-33.
10. Levin A, Bakris GL, Molitch M *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; 71:31-8.
11. Slatopolsky E, Gradwska A, Kashemsant C, Keltner R, Manley C, Bricker NS. The control of phosphate excretion in uremia. *J Clin Invest* 1966; 45:672-7.
12. Slatopolsky E, Caglar S, Pennell JP *et al*. On the pathogenesis of hyperparathyroidism in chronic experimental renal insufficiency in the dog. *J Clin Invest* 1971; 50:492-9.
13. Cai Q, Hodgson SF, Kao PC *et al*. Brief report: inhibition of renal phosphate transport by a tumor product in a patient with oncogenic osteomalacia. *N Engl J Med* 1994; 330:1645-9.
14. Econs MJ, Drezner MK. Tumor-induced osteomalacia – unveiling a new hormone. *New Engl J Med* 1994; 330:1679-81.
15. Burgess WH, Maciag T. The heparin-binding (fibroblast) growth factor family of proteins. *Annu Rev Biochem* 1989; 58:575-606.
16. Mckeehan WL, Wang F, Kan M. The heparan sulfate-fibroblast growth factor family: diversity of structure and function. *Prog Nucleic Acid Res Mol Biol* 1998; 59:135-76.
17. Martin GR. The roles of FGFs in the early development of vertebrate limbs. *Genes Dev* 1998; 12:1571-86.
18. ADHR Consortium. Autosomal dominant hypophosphataemic rickets is associated with mutations in FGF-23. *Nat Genet* 2000; 26:345-8.
19. Shimada T, Mizutani S, Muto T *et al*. Cloning and characterization of FGF-23 as a causative factor of tumor-induced osteomalacia. *Proc Natl Acad Sci* 2001; 98:6500-5.
20. Shimada T, Muto T, Urakawa I *et al*. Mutant FGF-23 responsible for autosomal dominant hypophosphatemic rickets is resistant to proteolytic cleavage and causes hypophosphatemia in vivo. *Endocrinology* 2002; 143:3179-82.
21. Bowe AE, Finnegan R, Jan de Beur SM *et al*. FGF-23 inhibits renal tubular phosphate transport and is a PHEX substrate. *Biochem Biophys Res Commun* 2001; 284:977-81.

22. Murer H, Hernando N, Foster I, Biber J. Regulation of Na/Pi transporter in the proximal tubule. *Annu Rev Physiol* 2003; 65:531-42.
23. Yamashita T, Konishi M, Miyake A, Inui K, Itoh N. Fibroblast growth factor (FGF)-23 inhibits renal phosphate reabsorption by activation of the mitogen-activated protein kinase pathway. *J Biol Chem* 2002; 277:28265-70.
24. Shimada T, Kakitani M, Yamazaki Y *et al*. Targeted ablation of FGF-23 demonstrates an essential physiological role of FGF-23 in phosphate and vitamin D metabolism. *J Clin Invest* 2004; 113:561-8.
25. Larsson T, Marsell R, Schipani E *et al*. Transgenic mice expressing fibroblast growth factor 23 under the control of the  $\alpha 1(I)$  collagen promoter exhibit growth retardation, osteomalacia, and disturbed phosphate homeostasis. *Endocrinology* 2004; 145:3087-94.
26. Shimada T, Urakawa I, Yamazaki Y *et al*. FGF-23 transgenic mice demonstrate hypophosphatemic rickets with reduced expression of sodium phosphate cotransporter type IIa. *Biochem Biophys Res Commun* 2004; 314:409-14.
27. Mirams M, Robinson BG, Mason RS, Nelson AE. Bone as a source of FGF-23: regulation by phosphate? *Bone* 2004; 35:1192-9.
28. Ferrari SL, Bonjour JP, Rizzoli R. Fibroblast growth factor 23 relationship to dietary phosphate and renal phosphate handling in healthy young men. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90:1519-24.
29. Berndt T, Schiavi S, Kumar R. "Phosphatonins" and the regulation of phosphorus homeostasis. *Am J Renal Physiol* 2005; 289:F1170-82.
30. Liu S, Guo R, Simpson LG, Xiao ZS, Burnham CE, Quarles LD. Regulation of fibroblast growth factor 23 expression but not degradation by PHEX. *J Biol Chem* 2003; 278:37419-26.
31. Matsumara Y, Aizawa H, Shiraki-Iida T, Nagai R, Kuro-o M, Nabeshima Y. Identification of the human Klotho gene and its two transcripts encoding membrane and secreted Klotho protein. *Biochem and Biophys Res Commun* 1998; 242:626-30.
32. Urakawa I, Yamazaki Y, Shimada T *et al*. Klotho converts canonical FGF receptor into a specific receptor for FGF-23. *Nature* 2006; 444:770-4.
33. Kumar R. Phosphatonin – a new phosphaturic hormone? (lessons from tumor- induced osteomalacia and X-linked hypophosphataemia). *Nephrol Dial transplant* 1997; 12:11-13.
34. Kumar R. Tumor-induced osteomalacia and the regulation of phosphate homeostasis. *Bone* 2000; 27:333-8.
35. Kuro-o M, Matsumara Y, Aizawa H *et al*. Mutation of the mouse Klotho gene leads to a syndrome resembling ageing. *Nature* 1997; 390:45-51.
36. Torres PU, Prié D, Molina-Blétry V, Beck L, Silve C, Friedlander G. Klotho: an antiaging protein involved in mineral and vitamin D metabolism. *Kidney Int* 2007; 71:730-7.
37. Kurosu H, Yamamoto M, Clark JD *et al*. Suppression of aging in mice by the hormone Klotho. *Science* 2005; 309:1829-33.
38. Yamamoto M, Clark JD, Pastor JV *et al*. Regulation of oxidative stress by the anti-aging hormone Klotho. *J Biol Chem* 2005; 280:38029-34.
39. Fukagawa M, Nii-Kono T, Kazama JJ. Role of fibroblast growth factor 23 in health and in chronic kidney disease. *Curr Opin Nephrol Hypert* 2005; 14:325-9.
40. Weber TJ, Liu S, Indridason OS, Quarles LD. Serum FGF-23 levels in normal and disordered phosphorus homeostasis. *J Bone Min Res* 2003; 18:1227-34.
41. Larsson T, Nisbeth U, Ljunggren O, Jüppner H, Jonsson KB. Circulating concentration of FGF-23 increases as a renal function declines in patients with chronic kidney disease, but does not change in response to variation in phosphate intake in healthy volunteers. *Kidney Int* 2003; 64:2272-9.
42. Imanishi Y, Inaba M, Nakatsuka K *et al*. FGF-23 in patients with end-stage renal disease on hemodialysis. *Kidney Int* 2004; 65:1943-6.
43. Shigematsu T, Kazama JJ, Yamashita T *et al*. Possible involvement of circulating fibroblast growth factor 23 in the development of secondary hyperparathyroidism associated with renal insufficiency. *Am J Kidney Dis* 2004; 44:250-6.
44. Gutierrez O, Isakova T, Rhee E *et al*. Fibroblast growth factor 23 mitigates hyperphosphatemia but accentuates calcitriol deficiency in chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16:2205-15.
45. Fliser D, Kollerits B, Neyer U *et al*. Fibroblast growth factor 23 (FGF-23) predicts progression of chronic kidney disease: the Mild to Moderate Kidney Disease (MMKD) Study. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18:2600-8.
46. Titan SM, Zatz R, Jorgetti V, Gracioli FG, dos Reis LM, Moysés RMA. FGF-23 as a predictor of renal outcome in diabetic nephropathy [abstract]. *J Am Soc Nephrol* 2009; PO1872.
47. Nakanishi S, Kazama JJ, Nii-Kono T *et al*. Serum fibroblast growth factor-23 levels predict the future refractory hyperparathyroidism in dialysis patients. *Kidney Int* 2005; 67:1171-8.
48. 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.
49. 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.
50. Jean G, Terrat JC, Vanel T *et al*. High levels of serum fibroblast growth factor (FGF)-23 are associated with increased mortality in long hemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24:2792-6.
51. Jean G, Bresson E, Terrat JC *et al*. Peripheral vascular calcification in long-haemodialysis patients: associated factors and survival consequences. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24:948-55.
52. Cancela ALE, 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* [in press].
53. Isakova T, Gutierrez O, Shah A *et al*. Postprandial mineral metabolism and secondary hyperparathyroidism in early CKD. *J Am Soc Nephrol* 2008; 19:615-23.
54. Nishida Y, Taketani Y, Yamanaka-Okumura H *et al*. Acute effect of oral phosphate loading on serum fibroblast growth factor 23 levels in healthy men. *Kidney Int* 2006; 70:2141-7.

55. Gonzalez EA, Sachdeva A, Oliver DA, Martin KJ. Vitamin D insufficiency and deficiency in chronic kidney disease. A single center observational study. *Am J Nephrol* 2004; 24:503-10.
56. Nagano N, Miyata S, Abe M *et al.* Effect of manipulating serum phosphorus with phosphate binder on circulating PTH and FGF12 in renal failure rats. *Kidney Int* 2006; 69:531-7.
57. Pande S, Ritter CS, Rothstein M *et al.* FGF-23 and sFRP in chronic kidney disease and post-renal transplantation. *Nephron Physiol* 2006; 104:23-32.
58. Koiwa F, Kazama J, Tokumoto A *et al.* Sevelamer hydrochloride and calcium bicarbonate reduce serum fibroblast growth factor 23 levels in dialysis patients. *Ther Apher Dial* 2005; 9:336-9.
59. Oliveira RB, Cancela ALE, Gracioli FG *et al.* Early control of PTH and FGF-23 in normophosphatemic CKD patients: a new target in CKD-MBD therapy? *Clin J Am Soc Nephrol* 2010; 5:286-291.
60. Hulter HN, Melby JC, Peterson JC, Cooke CR. Chronic continuous PTH infusion results in hypertension in normal subjects. *J Clin Hypertens* 1986; 2:360-70.
61. Jorde R, Svartberg J, Sundsfjord J. Serum parathyroid hormone as a predictor of increase in systolic blood pressure in men. *J Hypertens* 2005; 23:1639-44.
62. Saleh FN, Schirmer H, Sundsfjord J, Jorde R. Parathyroid hormone and left ventricular hypertrophy. *Eur Heart J* 2003; 24:2054-60.
63. Rashid G, Plotkin E, Klein O, Green J, Bernheim J, Benchetrit S. Parathyroid hormone decreases endothelial osteoprotegerin secretion: role of protein kinase A and C. *Am J Physiol Renal Physiol* 2009; 296:F60-6.
64. Peres AT, Dalboni MA, Canziani ME *et al.* Effect of phosphate binders on oxidative stress and inflammation markers in hemodialysis patients. *Hemodial Int* 2009; 13:271-7.
65. Sun PP, Perianayagam MC, Jaber BL. Endotoxin-binding affinity of sevelamer: a potential novel anti-inflammatory mechanism. *Kidney Int* 2009; 76:S20-5.
66. Stinghen AEM, Gonçalves SM, Hauser AB, Branco F, Gruber B, Pecoits-Filho R. Sevelamer decreases systemic inflammation in dialysis patients through its endotoxin binding effects [abstract]. *In: Renal Week 2009. Am Soc Nephrol* 2009; 20:FC384.
67. Kobayashi K, Imanishi Y, Miyauchi A *et al.* Regulation of plasma fibroblast growth factor 23 by calcium in primary hyperparathyroidism. *Eur J Endocrinol* 2006; 154:93-9.
68. Shimada T, Yamazaki Y, Takahashi M *et al.* Vitamin D receptor independent FGF23 actions in regulating phosphate and vitamin D metabolism. *Am J Physiol Renal Physiol* 2005; 289:F1088-F1095.
69. Isakova T, Gutiérrez OM, Wolf M. A blueprint for randomized trials targeting phosphorus metabolism in chronic kidney disease. *Kidney Int* 2009; 76:705-16.