

U. PORTO



INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOMÉDICAS ABEL SALAZAR
UNIVERSIDADE DO PORTO

**DEFICIÊNCIA DE VITAMINA D NA POPULAÇÃO INSUFICIENTE
RENAL CRÓNICA: IMPACTO CLÍNICO E INTERVENÇÃO
TERAPÊUTICA**

MARIA ALEXANDRA LOURENÇO MARTINS

Dissertação de Mestrado Integrado em Medicina

Artigo de Revisão Bibliográfica

PORTO, 2011

MARIA ALEXANDRA LOURENÇO MARTINS

**DEFICIÊNCIA DE VITAMINA D NA POPULAÇÃO INSUFICIENTE RENAL CRÓNICA:
IMPACTO CLÍNICO E INTERVENÇÃO TERAPÊUTICA**

Dissertação de Mestrado Integrado em Medicina
submetida no Instituto de Ciências Biomédicas Abel
Salazar

Orientador: Professora Anabela Soares Rodrigues

Grau académico: Doutorada

Título profissional: Consultora de Nefrologia

Afiliação: Instituto de Ciências Biomédicas Abel
Salazar, Largo Prof. Abel Salazar, 2. 4099-003 Porto

AGRADECIMENTOS

As minhas palavras de agradecimento vão para todos aqueles que contribuíram directa ou indirectamente para a elaboração da tese de Mestrado.

À Professora Anabela Rodrigues pelo incentivo, apoio e orientação prestados.

Por fim, mas não menos importante, aos meus pais Joaquim e Maria Olímpia, aos meus irmãos Isabel e Pedro e à minha tia e amiga Rosário por toda a paciência, ajuda e apoio durante o curso, particularmente nesta etapa final.

LISTA DE ABREVIATURAS

- 25(OH)D₃ - 25-hidroxivitamina D₃ (calcidiol)
- 1,25(OH)₂D₃ - 1,25-diidroxivitamina D₃ (calcitriol)
- CARI - Caring for Australasians with Renal Impairment
- CSN - Canadian Society of Nephrology
- DCV – Doença Cardiovascular
- DRC – Doença Renal Crónica
- EAM – Enfarte Agudo do Miocárdio
- ERBP - European Renal Best Practice
- FGF-23 – Factor de Crescimento de Fibroblastos 23
- HVE – Hipertrofia Ventricular Esquerda
- ICC – Insuficiência Cardíaca Congestiva
- KDIGO - Kidney Disease Improving Global Outcomes
- MMP- Metaloproteinases da matriz
- NFκB – Factor Nuclear κB
- NHANES – National Health and Nutrition Examination Survey
- NT-proANP – Péptido Natriurético Proauricular N-terminal
- PCR – Proteína C Reactiva
- PTH – Hormona Paratiroideia
- PTVD - Proteína Transportadora da Vitamina D
- RAA – Renina-angiotensina-aldosterona
- RDV – Receptor da Vitamina D
- TFG – Taxa de Filtração Glomerular
- TIMP-1 – Inibidor Tecidual de Metaloproteinases

ÍNDICE

1.	RESUMO	1
2.	ABSTRACT	2
3.	VITAMINA D	3
	3.1. vitamina D no individuo são e os seus efeitos pleomórficos	3
	3.2. A vitamina D na patologia imune e oncológica	4
	3.3. Diminuição da produção de 1,25(OH) ₂ D ₃ em doentes renais crónicos (DRC)	4
	3.4. Os níveis de vitamina D	5
4.	A DOENÇA CARDIOVASCULAR (DCV) EM PACIENTES COM DRC	5
	4.1. DRC como factor de risco independente para DCV	6
	4.2. Morte cardíaca súbita em DRc	6
5.	A VITAMINA D E A DCV NA DOENÇA URÉMICA	7
	5.1. A vitamina D e o processo aterosclerótico	8
	5.2. Efeitos da vitamina D na insuficiência cardíaca congestiva	9
	5.3. O Sistema renina-angiotensina-aldosterona e o seu controle pela vitamina D	10
6.	EVIDÊNCIA DE REPERCUSSÕES CLÍNICAS DO DÉFICE DE VITAMINA D	11
7.	INTERVENÇÃO FARMACOLÓGICA – A VITAMINA D E SEUS DERIVADOS	13
	7.1. Que recomendações clínicas?	15
8.	CONCLUSÃO	16
9.	BIBLIOGRAFIA	18
10.	ANEXOS	24

1. RESUMO

A deficiência de Vitamina D afecta a grande maioria dos pacientes com doença renal crónica através de vários mecanismos relacionados directa e indirectamente com a sua doença. Assim, estes pacientes irão ter distúrbios não só a nível do metabolismo do cálcio e do fósforo, mas também relacionados com patologia endócrina, infecciosa e cardiovascular.

A síntese da forma activa da vitamina D é um processo composto por várias etapas, tendo início na pele, a nível das membranas celulares dos queratinócitos. Este produto é então transportado até ao fígado, onde, por hidroxilação, é convertido em 25-hidroxivitamina D₃ (25(OH)D₃). A forma activa da vitamina D, a 1,25(OH)₂D₃, é formada nos túbulos proximais do rim através da enzima 1 α -hidroxilase.

Além da sua grande importância no metabolismo do cálcio, vários estudos demonstraram que a vitamina D exerce funções muito mais vastas no organismo devido às diferentes localizações do seu receptor, assim como pela expressão extra-renal da 1 α -hidroxilase. Assim, é de esperar que o seu défice tenha repercussões a nível de outros órgãos e sistemas, nomeadamente do sistema cardiovascular, grande responsável pela mortalidade de doentes com doença renal crónica. A vitamina D afecta o sistema cardiovascular através de mecanismos, tais como o processo aterosclerótico e o sistema renina-angiotensina-aldosterona, e pode ser responsável pelo desenvolvimento de patologias como a insuficiência cardíaca congestiva e a hipertensão.

Sabendo-se que o défice de vitamina D e a doença cardiovascular são muito prevalentes nos doentes renais crónicos é de extrema importância ter conhecimento das vantagens da suplementação com vitamina D nestes doentes, de modo a obter um esquema terapêutico optimizado que lhes permita uma melhoria no seu quadro clínico. Apesar da evidência clara dos efeitos benéficos da suplementação, há ainda pouca informação relativamente aos resultados na mortalidade e morbilidade desta população, sendo assim necessário que se realizem estudos prospectivos que abordem esta questão.

Palavras – chave: Vitamina D, doença renal crónica, doença cardiovascular, calciferol, paricalcitol

2. ABSTRACT

Vitamin D deficiency affects the vast majority of patients with chronic kidney disease through various mechanisms related directly and indirectly to their disease. Thus, these patients will experience disorders not only related to their calcium and phosphorus metabolism, but also in their endocrine, immune and cardiovascular systems.

The synthesis of the active form of Vitamin D is a process which consists of several stages, starting in the skin, in the cell membranes of keratinocytes. This product is then carried to the liver, where, by hydroxylation, is converted into 25-hydroxyvitamin D₃. The active form of vitamin D, 1,25 (OH)₂D₃ (calcitriol), is formed in the proximal tubules of the kidney by the enzyme 1 α -hydroxylase.

In addition to its great importance in calcium metabolism, several studies have shown that vitamin D has much broader functions in the organism due to the different locations of the vitamin D receptor and the extrarenal expression of 1 α -hydroxylase. Therefore, it is expected that the deficiency of vitamin D has repercussions on other organs and systems, particularly in the cardiovascular system, largely responsible for the mortality of patients with chronic kidney disease. Vitamin D affects the cardiovascular system through mechanisms such as the atherosclerotic process and the renin-angiotensin-aldosterone system, and may be responsible for developing diseases such as congestive heart failure and hypertension.

Knowing that the deficit of vitamin D and cardiovascular disease are highly prevalent in patients with chronic renal failure, it is extremely important to know the benefits of vitamin D supplementation in these patients, in order to obtain an optimal therapeutic regimen which allows them to improve their clinical condition. Despite the clear evidence of the beneficial effects of supplementation, there is little information regarding the results on mortality and morbidity in this population, being therefore necessary to perform prospective studies that address this issue.

Keywords: Vitamin D, chronic kidney disease, cardiovascular disease, calciferol, paricalcitol

3. VITAMINA D

3.1 A vitamina D num indivíduo são e os seus efeitos pleomórficos

A vitamina D tem duas possíveis fontes: a exposição da pele aos raios ultravioleta-B solares, onde é produzida como vitamina D₃, e a dieta, na forma de vitamina D₂ (ergocalciferol) ou vitamina D₃ (colecalfiferol). Após a sua entrada no corpo, a vitamina D circula ligada a uma proteína específica e no fígado é rapidamente convertida na sua forma circulante predominante, a 25-hidroxivitamina D₃ (25(OH)D₃) através de um processo de hidroxilação pela enzima 25-hidroxilase. Nos túbulos proximais do rim, dá-se a endocitose mediada pela megalina e, através da acção da enzima 1 α -hidroxilase, dá-se a conversão da 25(OH)D₃ na sua forma activa, a 1,25-diidroxivitamina D₃ (1,25(OH)₂D₃), também denominada calcitriol. Esta enzima, a 1 α -hidroxilase, pode ser encontrada em outros tecidos do organismo, tendo também a capacidade de converter a 25(OH)D₃ em 1,25(OH)₂D₃. No entanto, apenas a produção a nível renal contribui de forma significativa para os níveis circulantes de 1,25(OH)₂D₃(1).

Ao entrar na célula alvo, a 1,25(OH)₂D₃ liga-se ao seu receptor citoplasmático, o receptor da vitamina D (RVD), ocorrendo então uma translocação para o núcleo onde se dá a transcrição dos genes regulados pela vitamina D. A afinidade da 1,25(OH)₂D₃ pelo RDV é muito superior à da 25(OH)D₃(1).

O receptor da vitamina D tem uma ampla distribuição em diferentes tecidos, órgãos e sistemas, permitindo à vitamina D exercer a sua acção a vários níveis no organismo. A homeostasia do cálcio é realizada através de diferentes sistemas fisiológicos: a nível intestinal ela faz aumentar a absorção do cálcio e do fósforo; no osso, leva a um aumento do *turnover* ósseo e, conseqüentemente, da calcemia; no rim, faz aumentar a reabsorção do cálcio e de fósforo, diminuindo a sua excreção urinária; por fim, faz diminuir a libertação da hormona paratiroideia (PTH). No entanto, os efeitos da vitamina D são muito amplos (figura 1), existindo várias acções biológicas não-clássicas, envolvendo vários órgãos e sistemas, tais como, o sistema endócrino e o sistema imune (2, 3). A nível renal, por exemplo, além dos efeitos clássicos já referidos, a 1,25(OH)₂D₃ exerce um controle apertado da sua homeostase ao suprimir a 1 α -hidroxilase e ao aumentar a expressão de megalina nas células dos túbulos proximais. Esta expressão aumentada parece estar relacionada com o efeito antiproteinúrico da vitamina D (4). Também o metabolismo da glucose é influenciado pela vitamina D, induzindo um perfil glicémico mais adequado. Por fim, é também possível verificar um efeito imunomodulador da vitamina D, ao interferir com vários compostos envolvidos na resposta imune.

3.2 A vitamina D na patologia imune e oncológica

Estudos observacionais mostraram haver associações significativas entre níveis baixos de vitamina D e um risco acrescido de doenças metabólicas, neoplásicas e imunológicas, tais como, diabetes mellitus tipo 1 e esclerose múltipla (5-8). A aterosclerose e a diabetes mellitus foram as duas condições mais frequentemente associadas ao défice de vitamina D (9, 10), havendo relato por *Chiu et al*,(11) de uma relação directa entre os níveis séricos de vitamina D e a sensibilidade à insulina, assim como uma relação inversa entre a concentração sérica de vitamina D e a glicemia. Resultados experimentais demonstraram que a $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ tem a capacidade de prevenir ou suprimir a encefalite auto-imune, a artrite reumatóide, o lúpus eritematoso sistémico, a diabetes mellitus tipo I e a doença inflamatória intestinal (12). Patologias neoplásicas diversificadas têm também sido associadas a deficiência de vitamina D.

3.3 Diminuição da produção de $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ em doentes renais crónicos

Uma vez que o rim é o principal responsável pela síntese de vitamina D, é de esperar que a produção desta diminua à medida que a função renal se deteriora (13). Um possível mecanismo para a referida diminuição é a perda progressiva de nefrónios, mais precisamente dos túbulos proximais, embora este seja um mecanismo que intervém somente mais tarde na evolução das nefropatias. Muitos outros mecanismos parecem desempenhar um papel muito antes da destruição física dos locais de produção. Aportes insuficientes ou uma produção diminuída através da pele da vitamina D estão muitas vezes na origem do défice de substrato, sabendo-se que existe uma relação directa entre as taxas séricas de $25(\text{OH})\text{D}_3$ e de $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ nas doenças urémicas, contrariamente à situação das pessoas saudáveis nas quais tal associação não é observada. Além disso uma diminuição da produção hepática de $25(\text{OH})\text{D}_3$ poderá também ser observada nos estádios avançados da doença renal crónica (DRC) associada à acumulação de toxinas urémicas ou de outras causas(14). A acumulação de fosfatos no interior do epitélio tubular, exercendo uma acção de inibição da 1α -hidroxilase foi durante muito tempo considerado como um dos acontecimentos mais precoces da diminuição da $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ sérica. Um outro mecanismo precoce seria uma diminuição da endocitose da $25(\text{OH})\text{D}_3$ para o citosol do epitélio tubular proximal depois da sua ultrafiltração glomerular, devido a uma redução da expressão da megalina nesta membrana em determinadas doenças renais (15). Outro mecanismo possível é o aumento da concentração sérica do factor de crescimento dos fibroblastos (FGF-23) com a progressão da doença renal, uma vez que este diminui a produção de calcitriol através da inibição da 1α -hidroxilase. Além destes processos, o défice de vitamina pode também ser explicado por outros factos relacionados com a DRC tais

como, a menor exposição solar, menor ingestão de alimentos contendo vitamina D e perda urinária de 25(OH)D₃ e da proteína transportadora da vitamina D (PTVD)(16).

3.4 Os níveis de vitamina D

Para determinar o nível de vitamina D no organismo é utilizada a 25(OH)D₃ e não 1,25(OH)₂D₃ por diferentes razões: tem uma semi-vida na circulação mais longa (3 semanas versus 8 horas); a concentração de 25(OH)D₃ na circulação é 1000x mais alta do que a de 1,25(OH)₂D₃ (ng/mL versus pg/mL); e a produção de 1,25(OH)₂D₃ é maioritariamente influenciada pela PTH, a qual regula com precisão os níveis de cálcio, ou seja, seria possível que os níveis de 1,25(OH)₂D₃ estivessem bastante elevados num indivíduo com deficiência de vitamina D de modo a manter os níveis de cálcio normais. A recente descoberta da 1 α -hidroxilase em localizações extra-renais contribui como mais uma razão para a determinação preferencial da 25(OH)D₃, uma vez que a sua hidroxilação não se dá apenas no rim podendo, assim, ser usada como substrato noutros locais do organismo (1).

Os valores de cut-off utilizados nos diferentes estudos são apenas arbitrários, não havendo sequer evidência de uma relação linear entre os níveis de vitamina D e o risco de morte global ou cardiovascular. A grande maioria dos estudos, nomeadamente o de *Anand et al (17)*, utiliza a seguinte classificação: >30 ng/mL é considerado normal, ≥ 15 e <30 ng/mL é insuficiente e <15 ng/mL considera-se deficiente (tabela 1).

4. DOENÇA CARDIOVASCULAR EM PACIENTES COM DRC

A doença cardiovascular é mais prevalente em pacientes com DRC do que na população em geral e é a principal causa de morte em urémicos (18), seja por arritmia, taquicardia ventricular sustentada, fibrilação ventricular ou paragem cardíaca (19), eventos frequentemente finais de um processo de aterosclerose e coronariopatia. A morte por doença cardiovascular foi estimada como sendo 10-20 vezes superior à da população em geral (20), sendo recomendado pela National Kidney Foundation Task Force on Cardiovascular Disease que se considere os pacientes com DRC como o grupo de maior risco de desenvolver doença cardiovascular(21).

4.1 DRC como factor de risco independente para doença cardiovascular

Os pacientes com DRC têm vários factores de risco tradicionais para doença cardiovascular, definidos no Framingham Heart Study, tais como, idade avançada, hipertensão, diabetes, hipertrigliceridemia e baixa HDL (22). No entanto, foi demonstrado que a equação de risco de Framingham, a qual prediz o risco cardiovascular baseado em factores de risco tradicionais, não explica todo o risco de doença cardiovascular em pacientes com DRC (20, 22, 23). Estudos recentes demonstram que uma baixa taxa de filtração glomerular (TFG) constitui, por si só, um factor de risco de doença cardiovascular (24). Enquanto algumas revisões sistemáticas concluíram que os achados de estudos observacionais foram equívocos (25), outros estudos observacionais de longo termo em diferentes grupos etários (26, 27) mostraram evidências de que uma TFG reduzida é um predictor independente de morte e de doença cardiovascular. A *Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure Seventh Report* afirmou que uma TFG < 60 mL/min constitui um factor de risco major para doença cardiovascular (26, 28). Porém, estão ainda por definir as alterações específicas associadas a uma TFG reduzida, que contribuem para um risco de doença cardiovascular aumentado.

4.2 Morte cardíaca súbita em doentes renais crónicos

A morte cardíaca súbita (MCS) é a causa major de mortalidade em doentes a realizar hemodiálise, contribuindo em 22% para todas as mortes (29). Este facto pode ser explicado pela morbilidade e mortalidade cardiovascular derivadas da doença renal crónica. Vários factores foram implicados nesta relação, nomeadamente: doença coronária, hipertrofia ventricular esquerda, variações electrolíticas rápidas causadas pela hemodiálise, e anormalidades na estrutura e função miocárdicas, incluindo disfunção endotelial, fibrose intersticial, perfusão comprometida e tolerância à isquemia diminuída (30-33). *Bleyer AJ et al* (34) reportaram que o facto de a hemodiálise ser realizada três vezes por semana aumenta a propensão à MCS por se tratar de um processo não-fisiológico: existe um aumento da frequência de morte cardíaca súbita em 50% à segunda-feira (em doentes que fazem diálise à segunda, quarta e sexta) e uma frequência similar à terça-feira (em pacientes que fazem diálise à terça, quinta e sábado). Embora a hipercalemia possa ser um factor determinante para MCS (principalmente em doentes que não cumprem as ordens médicas de restrição dietética), também a diminuição abrupta do nível plasmático de potássio durante a hemodiálise convencional pode despoletar uma arritmia cardíaca fatal (35).

Paoletti et al(36) indicaram que a hipertrofia do ventrículo esquerdo, e especificamente o agravamento da sua severidade, é o factor predictivo mais forte de morte súbita em pacientes urémicos(36).

Genovesi et al (29) realizaram um estudo de follow-up prospectivo de 3 anos com 476 doentes em hemodiálise e concluíram que a MCS é alta e independentemente associada à presença de fibrilação auricular, diabetes mellitus e hipercalemia predialítica, sendo os dois primeiros factores os mais fortemente associados. A fibrilação auricular é um sinal de gravidade na maioria das doenças cardíacas e está associada a mortalidade aumentada tanto em pacientes com insuficiência cardíaca como nos doentes com doença cardíaca isquémica e na população em geral em doentes com fibrilação auricular isolada. A diabetes mellitus está frequentemente relacionada com doença cardíaca, tal como a doença isquémica coronária, sendo assim compreensível que esta condição possa estar associada a MCS. Neste mesmo estudo é referido que pacientes a realizar hemodiálise têm vários factores que os predis põem a uma arritmia potencialmente fatal. Estes factores podem ser devidos a uma doença cardíaca urémica (hipertrofia cardíaca, fibrose e calcificação miocárdica, alterações electrolíticas e acidose, hiperactividade simpática) ou estarem directamente associados à sessão de hemodiálise (alterações agudas no volume extracelular e nas concentrações electrolíticas plasmáticas e alterações intradialíticas no balanço simpático-vagal).

Embora não haja evidência directa e causal de deficiência de vitamina D e morte súbita por DCV, muitos dos mecanismos responsáveis pela morte súbita podem ser modulados pelo metabolismo da vitamina D.

5. A VITAMINA D E A DOENÇA CARDIOVASCULAR

Vários estudos demonstraram, no decorrer dos últimos anos, que existe uma relação entre os níveis de vitamina D e a doença cardiovascular. O metabolismo anormal desta vitamina, seja por deficiência da sua forma activa de $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ (37), seja por resistência adquirida à vitamina D devido ao estado urémico (38, 39), tem um papel primordial na saúde cardiovascular em doentes com DRC. Sabe-se que a deficiência da vitamina D é responsável por afectar a contractilidade cardíaca, o tonus vascular, o colagénio cardíaco e a maturação do tecido cardíaco (40). Além disso, o efeito da vitamina D sobre o sistema renina-angiotensina-aldosterona é também de extrema importância para a homeostasia do sistema cardiovascular (esquema 1). Todas estas acções da vitamina D são possíveis pelas diversas localizações do VDR, incluindo no coração, paredes vasculares, no rim e nas células imunes (41-43). Assim,

este receptor, e a própria vitamina D, são responsáveis pela regulação de um grande número de genes envolvidos no metabolismo do cálcio, do fósforo e de muitos outros processos fisiológicos, nomeadamente a homeostasia do sistema cardiovascular.

A associação da deficiência da vitamina D à doença cardiovascular é evidente, uma vez que existe uma relação inversa entre muitos factores de risco major para doença cardiovasculares e os níveis de vitamina D. São factores de risco, tais como: pressão arterial sistólica(44), resistência à insulina(44, 45), marcadores inflamatórios e de actividade de doença(46), diabetes(47), índice de massa corporal e obesidade(48) e o síndrome metabólico(49).

Existem vários potenciais mecanismos através dos quais a vitamina D exerce um efeito protector contra doenças cardiovasculares. Primeiro, ela inibe várias etapas da inflamação, sendo esta uma causa considerável da patogénese da aterosclerose (50). Segundo, a vitamina D exerce um efeito antiproliferativo e antihipertrófico das células miocárdicas, responsáveis pela insuficiência cardíaca congestiva. Terceiro, a vitamina D funciona como regulador da resposta à lesão endotelial. Quarto, ela actua também como um regulador endócrino negativo no sistema renina-angiotensina-aldosterona, o qual é de extrema importância na hipertensão e sistema cardiovascular (51). Quinto, ao proteger contra a disfunção das células β pancreáticas e ao manter a sensibilidade à insulina, a vitamina D contribui para a homeostase cardiovascular. Sexto, a vitamina D parece estar envolvida na regulação da coagulação ao diminuir a formação de trombos e a actividade do factor tecidual (52).

5.1 Vitamina D e o processo aterosclerótico

A vitamina D possui actividades imunorreguladoras, sendo os seus efeitos imunomoduladores mediados pelo receptor da Vitamina D presente na maioria das células imunes (53). A vitamina D parece inibir a maturação das células apresentadoras de antígenos (54, 55), assim como a angiogénese e a proliferação das células musculares lisas (56). A vitamina D também diminui a actividade do factor nuclear kb (NF-kB), aumenta a produção de IL-10 e diminui a produção de IL-6, IL-12, IFN- γ e TNF- α , levando a um perfil de citocinas que favorece uma menor inflamação(53).

Sendo a inflamação considerada um mecanismo patogénico de importância major no desenvolvimento de aterosclerose, considera-se a possibilidade de a vitamina D exercer um papel protector contra esta patologia. Ela tem a capacidade de modular a expressão das metaloproteinases da matriz (MMPs) nos tecidos (50), sendo estas enzimas do tecido conjuntivo secretadas pelos macrófagos durante as respostas inflamatórias, que estão

envolvidas na remodelação das paredes vasculares e do miocárdio. As MMPs têm também a capacidade de quebrar o colagénio dentro da lesão aterosclerótica, levando à sua ruptura e a trombose (57-59). *Timms et al* (50) analisaram a relação entre os níveis plasmáticos da proteína C-reativa (PCR) (envolvida no processo aterosclerótico), das MMPs, do inibidor tecidual de metaloproteinases (TIMP-1) (um inibidor específico das MMPs) e os níveis séricos da vitamina D numa população aparentemente saudável com propensão a deficiência de vitamina D (população indo-asiática), tendo encontrado uma relação inversa entre os níveis plasmáticos de MMPs e os níveis de vitamina D. Análises de regressão multilíneas indicaram que o nível de vitamina D era o único determinante independente dos níveis de PCR e MMPs. Quando pacientes foram tratados com injeções de colecalciferol (vitamina D₃) a cada 3 meses e avaliadas após 1 ano, os níveis médios de MMP-9, TIMP-1 e PCR estavam significativamente diminuídos, em relação aos mesmos no início da terapia. Estes resultados sugerem que a vitamina D pode inibir vários aspectos da resposta inflamatória da lesão cardiovascular, e que, na presença da deficiência de vitamina D, a terapia com vitamina D pode reduzir a progressão das placas ateroscleróticas assim como a sua ruptura. Consistente com estes dados, *Watson et al* (60) demonstraram uma relação inversa entre os níveis séricos de vitamina D e a calcificação coronária, a qual sugere também que a vitamina D tem um papel protector na aterogénese.

5.2 Efeitos da vitamina d na insuficiência cardíaca congestiva

A insuficiência cardíaca congestiva (ICC) tem um papel primordial na mortalidade de doentes com DRC em hemodiálise, levando a um risco relativo de morte mais elevado do que a presença de doença arterial coronária (61). *Harnett et al* (3) apresentaram uma sobrevivência aos 5 anos de 20% em doentes que iniciaram hemodiálise com ICC comparativamente com uma sobrevivência de 50% nos doentes sem ICC.

A hipertrofia ventricular esquerda (HVE) é um factor de risco significativo para o aparecimento de ICC em pacientes a realizar hemodiálise, sendo os distúrbios do ventrículo esquerdo comumente encontrados entre este grupo de doentes. *Parfrey et al* (62) afirmaram que apenas 15,6% dos pacientes iniciam a hemodiálise apresentando um ecocardiograma normal, enquanto 40,7% iniciam a hemodiálise com HVE, 28% com dilatação do ventrículo esquerdo e 15,6% com disfunção sistólica. Num estudo realizado em doentes com DRC e a realizar hemodiálise, *Greaves et al* (63) relataram uma prevalência de 50% de HVE e de dilatação do ventrículo esquerdo no ecocardiograma. A presença destes dois distúrbios do ventrículo esquerdo estava fortemente associada ao aparecimento subsequente de ICC durante o tratamento dialítico. No estudo de *Harnett et al* (3), anteriormente referido, uma

massa ventricular esquerda e um diâmetro diastólico final do ventrículo esquerdo aumentados estavam associados a um desenvolvimento subsequente de ICC. Conclui-se, assim, que em doentes com DRC é de extrema importância uma atitude activa perante estes distúrbios do ventrículo esquerdo.

Estudos demonstraram que a vitamina D poderá ter impacto na patogénese da insuficiência cardíaca congestiva. *Zitterman et al* (64) avaliaram 54 doentes (20 com idade <50 anos e 34 doentes com idade ≥50 anos) com insuficiência cardíaca congestiva (*New York Heart Association* ≥2) e fizeram a comparação com uma população de 34 indivíduos saudáveis (≥50 anos). Neste estudo, os níveis do péptido natriurético proauricular N-terminal (NT-proANP), predictor de insuficiência cardíaca congestiva e de HVE severa, os metabolitos da vitamina D e os parâmetros do metabolismo do cálcio foram medidos nas amostras de sangue. Ambos os grupos dos doentes com insuficiência cardíaca congestiva tinham um aumento pronunciado dos níveis séricos de NT-proANP e níveis reduzidos de 25(OH)D₃ e calcitriol, indicando uma relação inversa entre os níveis de vitamina D e a insuficiência cardíaca congestiva. Verifica-se também, através de vários estudos, um impacto do tratamento com vitamina D na redução da HVE em pacientes a realizar hemodiálise crónica. *Park et al* (65) demonstraram que 15 semanas de terapia com calcitriol em doentes com DRC e hiperparatiroidismo secundário com HVE resultaram numa redução considerável da HVE.

5.3 O sistema renina-angiotensina-aldosterona e o seu controlo pela vitamina D

A renina é uma enzima proteolítica produzida pelas células do aparelho justaglomerular a nível do nefrónio, sendo a sua produção estimulada pela diminuição da perfusão da arteríola aferente, situação que acontece, por exemplo, na hipotensão arterial ou devido à estenose da artéria renal. A renina transforma o angiotensinogénico em angiotensina I e, esta última, através da enzima conversora da angiotensina (ECA), é convertida em angiotensina II. A angiotensina II é então responsável pelos efeitos deste sistema sobre a tensão arterial, através de dois mecanismos principais: primeiro, aumenta a reabsorção de sódio e água no túbulo proximal ao estimular a troca Na⁺/H⁺ e ao contrair a arteríola aferente com consequente diminuição da TFG; segundo, estimula a produção e libertação da aldosterona pela zona glomerulosa da suprarrenal, provocando um aumento na reabsorção de sódio e água pelo ducto colector (66).

Estudos comprovaram uma relação importante entre o sistema renina-angiotensina-aldosterona (RAA) e os níveis séricos de vitamina D, sendo a vitamina D considerada um regulador endócrino negativo deste sistema (51). A associação referida foi demonstrada pela relação inversa entre a vitamina D tanto com os valores da tensão arterial (67), como com a

actividade da renina plasmática (68). A própria exposição à luz ultravioleta, indispensável à síntese de vitamina D, está inversamente relacionada com o aumento da tensão arterial e com a prevalência de hipertensão na população em geral, além de ter sido demonstrado que esta exposição é capaz de baixar a tensão arterial (69). Foi também comprovado que a terapia com vitamina D reduz a tensão arterial em doentes com hipertensão essencial (70) e que a administração de $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ faz baixar a tensão arterial, a actividade da renina plasmática e os níveis da angiotensina II em doentes com hiperparatiroidismo.

6 EVIDÊNCIA DE REPERCUSSÕES CLÍNICAS DO DÉFICE DE VITAMINA D NA DRC

Foi documentado, em vários grupos populacionais com diferentes grupos etários, que o estado de défice de vitamina D se tem associado um risco aumentado de determinadas repercussões clínicas, tais como, mortalidade global, hipertensão, doença cardiovascular, enfarte agudo do miocárdio (EAM), doença arterial periférica e morte por neoplasia, mesmo em doentes sem DRC. Nestes estudos, por outro lado, foi também evidente o papel protector de níveis mais altos de vitamina D relativamente a eventos cardiovasculares fatais e não-fatais. *Wang et al* (9) realizaram um estudo numa população saudável, tendo concluído que o défice de vitamina D (<15 ng/mL) estava associado a um aumento do risco de morte por doença cardiovascular. Num outro estudo, de *Giovannucci et al* (71), foi relatado um aumento do risco de EAM com níveis de vitamina D <15 ng/mL (71). *Forman et al* analisaram esta mesma questão com voluntários saudáveis, e evidenciaram um maior risco de hipertensão para níveis de $25(\text{OH})\text{D}_3$ <15 ng/mL (72). Num estudo da National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) concluiu-se que existe uma relação inversa entre os níveis baixos de $25(\text{OH})\text{D}_3$ e o risco de mortalidade global, mortalidade por doença cardiovascular e por neoplasia, não sendo porém estes últimos dois resultados estatisticamente significativos (73).

O défice de vitamina D em doentes renais crónicos é já uma evidência hoje em dia. Várias razões contribuem para este facto, tais como, a pouca exposição solar, a dieta inadequada e, principalmente, o declínio da função renal, uma vez que é a este nível que se dá a conversão da $25(\text{OH})\text{D}_3$ na sua forma activa, a $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, através da acção da enzima 1α -hidroxilase.

O estado da vitamina D é avaliado através da medição dos níveis de $25(\text{OH})\text{D}_3$, não sendo, porém, esta avaliação feita por rotina nos pacientes com DRC. Apesar disso, 50 a 90% desta população sofre deste défice (74). Na população em geral são conhecidos factores de risco para um baixo nível de vitamina D, tais como, a idade, a raça, a estação do ano, o tabagismo e o índice de massa corporal (IMC) (75).

O estudo realizado por *Ishir et al (76)*, em 2010, avaliou os níveis de 25(OH)D₃ em doentes a realizar hemodiálise e analisou os principais factores responsáveis pelo défice de vitamina D. A raça e o sexo foram os predictores demográficos principais do défice de 25(OH)D₃. A raça, foi, de todos os factores de risco, o de maior evidência, uma vez que a melanina absorve os raios UV e diminui a energia disponível para a conversão do 7-deidrocolesterol em previtamina D. Também a estação do ano em que os doentes em diálise são avaliados é considerado um factor importante, sendo o inverno a estação na qual se verificam os valores mais baixos de vitamina D, devido à menor exposição solar a que os doentes se submetem nesta altura do ano. Nos doentes com DRC, os níveis de vitamina D são determinados maioritariamente pela quantidade ingerida, uma vez que estudos demonstraram que estes doentes têm a fotoprodução de vitamina D comprometida. A hipoalbuminemia foi também associada a um maior risco de desenvolver défice de vitamina D. De facto, a albumina reflecte o estado nutricional do doente, e uma albumina baixa pode significar que a ingestão de vitamina D é insuficiente, embora este seja um dado que necessita de mais investigação. Adicionalmente, a hipoalbuminemia pode representar uma diminuição na capacidade de transporte da vitamina D, que circula ligada a proteínas. Além disso, é possível que uma outra causa predisponha a hipoalbuminemia e a um défice de vitamina D, tal como, inflamação crónica, uma vez que esta se encontra associada a muitas doenças crónicas.

S. Pilz et al (77) demonstraram que os níveis baixos de 25(OH)D₃ estão fortemente associados à mortalidade total e cardiovascular em pacientes com DRC no estágio 3-5. No entanto, não há evidências de que o suplemento de vitamina D nestes doentes tenha vantagens evidentes sobre a sua sobrevivência, uma vez que outros factores podem estar implicados na sua mortalidade.

Um estudo da Nederlandse Coöperatieve Studie naar de Adequaatheid van Dialyse (NECOSAD) demonstrou um aumento considerável da mortalidade cardiovascular em doentes com défice severo de vitamina D. No entanto, não houve uma associação significativa do défice de vitamina D com a mortalidade não-cardiovascular. É referido que estes dados devem ser interpretados com cuidado devido ao reduzido número de eventos. Este estudo é de extrema importância, uma vez que avalia doentes em hemodiálise e em diálise peritoneal, assim como, associa o nível de vitamina D à mortalidade de curto e longo termo(78).

7 INTERVENÇÃO FARMACOLÓGICA – A VITAMINA D E SEUS DERIVADOS

O défice de vitamina D é um facto constatado em vários estudos ao longo dos anos, défice este com repercussões a nível de vários órgãos e sistemas, uma vez que o RVD se localiza em diferentes locais no organismo. No entanto, apesar desta evidência, a terapia com vitamina D não é uma rotina nos doentes com DRC.

Nos doentes renais crónicos, o metabolismo da vitamina D encontra-se comprometido, já que o rim é o principal órgão envolvido na síntese de vitamina D. Nestes doentes, a produção do metabolito activo da vitamina D, o $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, está diminuída devido à perda de função renal, sendo por isso, necessário recorrer à administração do próprio metabolito, o qual se encontra disponível em cápsulas de 0,25 a 0,5 microgramas de calcitriol. É necessário nestes casos ter atenção ao desenvolvimento de hipercalcemia e de hiperfosfatémia com a monitorização dos níveis de cálcio e de fosfato (79). Alguns estudos analisaram a associação entre o uso de vitamina e a mortalidade por DCV, sendo os estudos mencionados em seguida realizados com doentes em hemodiálise. Um estudo com 143 doentes espanhóis em hemodiálise reportou uma percentagem menor de tratamento com calcitriol nos doentes que morreram por DCV do que naqueles que não morreram por DCV (80). Num grande estudo nos Estados Unidos, com 51,037 doentes em hemodiálise, concluíram que os doentes que receberam injecções de vitamina D activa tiveram uma mortalidade por DCV menor, do que aqueles que não receberam a terapia (81). Um estudo de coorte de 16,004 doentes de 6 países da América Latina também reportaram uma mortalidade por DCV menor nos doentes que receberam vitamina D activa oral (82). Finalmente, num estudo de caso-controle nos Estados Unidos, em doentes a realizar hemodiálise, a probabilidade de morte por DCV entre os doentes que não receberam vitamina D foi estatisticamente maior do que entre os doentes que receberam, independentemente do nível sérico de $25(\text{OH})\text{D}_3$ (83).

Nos doentes com DRC é necessário administrar o metabolito activo da vitamina D, uma vez que o rim, o principal órgão responsável pela sua produção, se encontra deteriorado. No entanto, a descoberta da localização do VDR e da enzima 1α -hidroxilase em outros locais do organismo, demonstra que a administração de análogos da vitamina D pode ser benéfica para a saúde dos doentes, já que esta pode ser utilizada nesses mesmos locais. Existem pois 2 tipos de suplementos de vitamina D: a vitamina D2 (ergocalciferol) e a vitamina D3 (colecalciferol). Existe uma grande controvérsia relativamente à eficácia destas duas substâncias, uma vez que determinados estudos afirmam que a vitamina D3 é mais eficaz (84, 85), enquanto outros negam a existência desta discrepância (86). A variabilidade na eficácia

entre a vitamina D2 e D3 pode ser explicada pela diferença na semi-vida plasmática das duas. Uma única dose de 50,000 IU de D2 ou D3 produz um aumento semelhante nas concentrações séricas de 25(OH)D₃. Porém, a semi-vida mais longa da D3 permite que as doses sejam administradas em intervalos maiores de tempo (84).

Um pequeno estudo realizado por *Jones G.* (87) sugere o uso de uma terapia combinada com colecalciferol e análogos do calcitriol em doentes a realizar hemodiálise. O autor refere que o facto de vários tecidos terem a capacidade de activar a 25(OH)D₃ e o facto de haver um grande número de genes sob o seu controle, justifica a combinação de vitamina D3 (colecalciferol) ou vitamina D2 (ergocalciferol) com um análogo activo do calcitriol.

Vários estudos, analisaram o efeito do tratamento com calcitriol e paricalcitol em doentes em hemodiálise, comparando a eficácia dos dois relativamente aos seus efeitos na mortalidade (tabela 2) (81, 82, 88-91). Em todos os estudos, houve uma diminuição do risco da mortalidade nos doentes que receberam paricalcitol ou doxercalciferol comparativamente aos que receberam calcitriol. *Tentori et al* (88) concluíram também que não há diferenças significativas na mortalidade global nos doentes tratados com paricalcitol ou doxercalciferol. Neste mesmo estudo, verificou-se um risco de mortalidade global significativamente aumentado nos doentes que não receberam qualquer suplemento, relativamente aos quais foi administrado qualquer análogo da vitamina D.

Um estudo realizado em Portugal, por *Ferreira et al* (91), analisou 158 doentes com DRC em estágio 5D, que estavam a realizar hemodiálise, com o objectivo de avaliar os efeitos da suplementação com colecalciferol oral no metabolismo ósseo, marcadores inflamatórios e disfunção cardíaca. Administraram colecalciferol durante 6 meses, sendo a dose ajustada aos valores de 25(OH)D₃ de cada doente no início do estudo. Foi demonstrada a elevada incidência do défice de vitamina D nesta população de doentes, sendo que 80% destes apresentavam níveis de 25(OH)D₃ <30 ng/mL. Concluíram que a suplementação com colecalciferol parece ser segura e eficaz, tendo 86% dos doentes apresentado valores normais de 25(OH)D₃ (>30 ng/mL) após o tratamento. Verificou-se também uma melhoria do metabolismo ósseo com diminuição da dose de vitamina D activa, diminuição dos parâmetros inflamatórios e melhoria da disfunção cardíaca, demonstrada por valores mais baixos do peptídeo natriurético auricular e diminuição do índice de massa do ventrículo esquerdo. Como conclusão neste artigo, sugerem a suplementação com colecalciferol em doentes com DRC em estágio 5D, não desprezando, no entanto, a necessidade de mais estudos prospectivos que evidenciem as vantagens deste tratamento na morbidade e mortalidade dos doentes.

7.1. Que recomendações clínicas?

Nas recomendações da Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO)(92), para doentes em estagio 3-5 de DRC, sugerem que sejam medidos os níveis de 25(OH)D₃, e que os testes sejam repetidos de acordo com os valores basais do próprio doente e ajustados à intervenção terapêutica utilizada (nível de evidência 2C). Sugerem, também, que a deficiência de vitamina D seja corrigida utilizando os esquemas de tratamento recomendados para a população em geral (nível de evidência 2C).

A Canadian Society of Nephrology (CSN)(93) afirma não haver evidência suficiente para sugerir que os níveis séricos de 25(OH)D₃ devam ser pedidos na rotina dos doentes com DRC. Consideram, no entanto, a prescrição de análogos de vitamina D se os níveis de PTH forem >53 pmol/L, devendo a terapia ser descontinuada no caso de hipercalcemia, hiperfosfatemia ou se os níveis de PTH forem <10.6 pmol/L. A prescrição dos análogos de vitamina D deve ser realizada em conjunto com um especialista, com experiencia na prescrição destes agentes (nível de evidencia D, opinião).

A Caring for Australians with Renal Impairment (CARI)(94), devido à evidência insuficiente na literatura actual, é omissa quanto a indicações para suplementação com vit D dietética e faz apenas sugestões quanto aos cuidados clínicos relativos à terapêutica convencional com vitamina D activa:

- O tratamento com vitamina D deve ser evitado quando os níveis séricos de fosfato e/ou cálcio estiverem significativamente elevados, de modo a reduzir o risco de uma elevação do produto cálcio x fosfato com conseqüente calcificação vascular e extravascular excessiva.

- Os doentes a realizar tratamento com vitamina D devem ser monitorizados regularmente quanto aos níveis séricos de cálcio, fosfato e PTH.

- O tratamento com vitamina D mostrou ser eficaz na prevenção e tratamento do hiperparatiroidismo na maioria dos doentes em hemodiálise ou diálise peritoneal.

- O calcitriol oral pode ser eficaz tanto com a administração diária como pela administração em bólus, não havendo porem evidência suficiente para dizer qual das duas é mais eficaz, quer na capacidade de baixar o PTH como em reduzir o aparecimento de efeitos adversos.

- Calcitriol intravenoso poderá ser mais eficaz a fazer baixar os níveis de PTH e será menos provável que cause hipercalcemia. Faltam, no entanto, estudos que permitam uma afirmação mais definitiva. Pode-se considerar administrar calcitriol intravenoso perante uma situação de resistência ao calcitriol oral.

Finalmente e de forma mais inovadora, a European Renal Best Practice (ERBP)(95) faz a seguinte sugestão (esquema 2): devem ser medidos os níveis de 25(OH)D₃ em doentes com DRC em estadio 3-4 pelo menos uma vez. Valores >30 ng/mL, devem ser considerados normais não sendo necessária nova análise. Se os valores forem <30 ng/mL considera-se um estado de deficiência de vitamina D, devendo ser feita a suplementação com colecalciferol (ou outro análogo da vitamina D) e repetidas as análises após um período de 6 meses de tratamento. Durante a suplementação deverão ser sempre analisados os níveis de cálcio, fósforo e PTH, devendo ser parado o tratamento perante hipercalcemia ou hiperfosfatemia.

8. CONCLUSÃO

Foi demonstrado, ao longo dos últimos anos, que a vitamina D tem uma associação importante com a patologia cardiovascular. Sendo esta a principal causa de morte dos doentes com DRC, sobressai a importância do conhecimento dos mecanismos envolvidos nesta associação, assim como de evidenciar as vantagens da sua suplementação neste grupo específico de doentes. Os factores que contribuem para esta associação relacionam-se com patologias, tais como, a aterosclerose, a insuficiência cardíaca congestiva e alterações no sistema renina-angiotensina-aldosterona.

As recomendações mencionadas anteriormente referem todas sugestões relativamente à abordagem clínica de doentes com DRC e défice de vitamina D. A KDIGO é da opinião que os níveis de vitamina D devem ser medidos neste grupo de doentes, embora o mesmo não seja afirmado pelas duas outras sociedades. Relativamente à suplementação de vitamina D, têm as três uma opinião unânime: deve ser feita a suplementação. mas não é já consensual a forma preferencial ou sequencial de prescrição de vitamina D dietética e calcitriol A KDIGO sugere esta terapia com o objectivo de corrigir a própria deficiência de vitamina D, já a CSN e a CARI sugerem a administração de vitamina D apenas perante níveis elevados de PTH.

Existem realmente problemas relativamente às decisões a tomar uma vez que existem vários pontos importantes para os quais não há estudos conclusivos:

- Não estão claramente definidos os limites dos níveis de 25(OH)D₃, de modo a concluir uma classificação universal para a deficiência, insuficiência e níveis normais de 25(OH)D₃. Também a frequência com que se deve medir a 25(OH)D₃ sérica é ainda uma incógnita;
- Há que determinar qual o modo de administração mais eficaz (oral, intramuscular ou intravenoso);
- Faltam ainda evidências claras dos efeitos fisiológicos da suplementação relativamente a resultados clínicos importantes, tais como, melhoria da qualidade óssea, taxa de fracturas, calcificações cardiovasculares e mortalidade cardiovascular e geral;

Apesar destes factos, há que lembrar que a terapia com vitamina D não tem custos elevados, a sua janela terapêutica é relativamente grande permitindo uma administração segura, e os seus efeitos terapêuticos são bastante amplos, pelo que não deveria haver uma objecção grande à sua implementação.

As recomendações clínicas da ERBP parecem ser bastante adequadas aos doentes com DRC, no entanto, faltam estudos que evidenciem tanto os níveis de séricos de vitamina D ideais como os efeitos benéficos da sua suplementação. É de extrema importância que sejam feitos estudos prospectivos baseados nestas questões, de modo a melhorar o esquema terapêutico destes doentes, conferindo-lhes uma melhoria na sua condição de saúde e uma sobrevida maior.

9. BIBLIOGRAFIA

1. Judd SE, Tangpricha V. Vitamin D deficiency and risk for cardiovascular disease. *Am J Med Sci* 2009 Jul;338(1):40-4.
2. Rojas-Rivera J, De La Piedra C, Ramos A, Ortiz A, Egido J. The expanding spectrum of biological actions of vitamin D. *Nephrol Dial Transplant* 2010 Sep;25(9):2850-65.
3. Harnett JD, Foley RN, Kent GM, Barre PE, Murray D, Parfrey PS. Congestive heart failure in dialysis patients: prevalence, incidence, prognosis and risk factors. *Kidney Int* 1995 Mar;47(3):884-90.
4. Lambers Heerspink HJ, Agarwal R, Coyne DW, Parving HH, Ritz E, Remuzzi G, et al. The selective vitamin D receptor activator for albuminuria lowering (VITAL) study: study design and baseline characteristics. *Am J Nephrol* 2009;30(3):280-6.
5. Giovannucci E, Liu Y, Rimm EB, Hollis BW, Fuchs CS, Stampfer MJ, et al. Prospective study of predictors of vitamin D status and cancer incidence and mortality in men. *J Natl Cancer Inst* 2006 Apr 5;98(7):451-9.
6. Dobnig H, Pilz S, Scharnagl H, Renner W, Seelhorst U, Wellnitz B, et al. Independent association of low serum 25-hydroxyvitamin d and 1,25-dihydroxyvitamin d levels with all-cause and cardiovascular mortality. *Arch Intern Med* 2008 Jun 23;168(12):1340-9.
7. Hewison M. Vitamin D and innate immunity. *Curr Opin Investig Drugs* 2008 May;9(5):485-90.
8. Pittas AG, Lau J, Hu FB, Dawson-Hughes B. The role of vitamin D and calcium in type 2 diabetes. A systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2007 Jun;92(6):2017-29.
9. Wang TJ, Pencina MJ, Booth SL, Jacques PF, Ingelsson E, Lanier K, et al. Vitamin D deficiency and risk of cardiovascular disease. *Circulation* 2008 Jan 29;117(4):503-11.
10. Pittas AG, Harris SS, Stark PC, Dawson-Hughes B. The effects of calcium and vitamin D supplementation on blood glucose and markers of inflammation in nondiabetic adults. *Diabetes Care* 2007 Apr;30(4):980-6.
11. Chiu KC, Chu A, Go VL, Saad MF. Hypovitaminosis D is associated with insulin resistance and beta cell dysfunction. *The American journal of clinical nutrition* 2004 May;79(5):820-5.
12. Deluca HF, Cantorna MT. Vitamin D: its role and uses in immunology. *Faseb J* 2001 Dec;15(14):2579-85.
13. Slatopolsky E, Brown A, Dusso A. Calcium, phosphorus and vitamin D disorders in uremia. *Contrib Nephrol* 2005;149:261-71.
14. Hsu CH, Vanholder R, Patel S, De Smet RR, Sandra P, Ringoir SM. Subfractions in uremic plasma ultrafiltrate inhibit calcitriol metabolism. *Kidney Int* 1991 Nov;40(5):868-73.
15. Nykjaer A, Dragun D, Walther D, Vorum H, Jacobsen C, Herz J, et al. An endocytic pathway essential for renal uptake and activation of the steroid 25-(OH) vitamin D3. *Cell* 1999 Feb 19;96(4):507-15.
16. Wesseling-Perry K, Salusky IB. Is replacement therapy with nutritional and active forms of vitamin D required in chronic kidney disease mineral and bone disorder? *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2009 Jul;18(4):308-14.
17. Anand S, Kaysen GA, Chertow GM, Johansen KL, Grimes B, Dalrymple LS, et al. Vitamin D deficiency, self-reported physical activity and health-related quality of life: the Comprehensive Dialysis Study. *Nephrol Dial Transplant*. 2011 Mar 23.
18. Foley RN, Parfrey PS, Sarnak MJ. Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. *Am J Kidney Dis* 1998 Nov;32(5 Suppl 3):S112-9.

19. Priori SG, Aliot E, Blomstrom-Lundqvist C, Bossaert L, Breithardt G, Brugada P, et al. Task Force on Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2001 Aug;22(16):1374-450.
20. Sarnak MJ, Coronado BE, Greene T, Wang SR, Kusek JW, Beck GJ, et al. Cardiovascular disease risk factors in chronic renal insufficiency. *Clin Nephrol* 2002 May;57(5):327-35.
21. Levey AS. Controlling the epidemic of cardiovascular disease in chronic renal disease: where do we start? *Am J Kidney Dis* 1998 Nov;32(5 Suppl 3):S5-13.
22. Longenecker JC, Coresh J, Powe NR, Levey AS, Fink NE, Martin A, et al. Traditional cardiovascular disease risk factors in dialysis patients compared with the general population: the CHOICE Study. *J Am Soc Nephrol* 2002 Jul;13(7):1918-27.
23. Cheung AK, Sarnak MJ, Yan G, Dwyer JT, Heyka RJ, Rocco MV, et al. Atherosclerotic cardiovascular disease risks in chronic hemodialysis patients. *Kidney Int.* 2000 Jul;58(1):353-62.
24. Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu CY. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med.* 2004 Sep 23;351(13):1296-305.
25. Culleton BF, Hemmelgarn BR. Is chronic kidney disease a cardiovascular disease risk factor? *Semin Dial.* [Review]. 2003 Mar-Apr;16(2):95-100.
26. Levey AS, Coresh J, Balk E, Kausz AT, Levin A, Steffes MW, et al. National Kidney Foundation practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Ann Intern Med* 2003 Jul 15;139(2):137-47.
27. Manjunath G, Tighiouart H, Coresh J, Macleod B, Salem DN, Griffith JL, et al. Level of kidney function as a risk factor for cardiovascular outcomes in the elderly. *Kidney Int* 2003 Mar;63(3):1121-9.
28. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL, Jr., et al. Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension* 2003 Dec;42(6):1206-52.
29. Genovesi S, Valsecchi MG, Rossi E, Pogliani D, Acquistapace I, De Cristofaro V, et al. Sudden death and associated factors in a historical cohort of chronic haemodialysis patients. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association.* 2009 Aug;24(8):2529-36.
30. Amann K, Rychlik I, Miltenberger-Milteny G, Ritz E. Left ventricular hypertrophy in renal failure. *Kidney Int Suppl.* 1998 Dec;68:S78-85.
31. Amann K, Ritz E. Cardiac disease in chronic uremia: pathophysiology. *Adv Ren Replace Ther* 1997 Jul;4(3):212-24.
32. Amann K, Buzello M, Simonaviciene A, Miltenberger-Milteny G, Koch A, Nabokov A, et al. Capillary/myocyte mismatch in the heart in renal failure--a role for erythropoietin? *Nephrol Dial Transplant* 2000 Jul;15(7):964-9.
33. Ritz E, Amann K, Tornig J, Schwarz U, Stein G. Some cardiac abnormalities in renal failure. *Adv Nephrol Necker Hosp* 1997;27:85-103.
34. Bleyer AJ, Russell GB, Satko SG. Sudden and cardiac death rates in hemodialysis patients. *Kidney Int.* 1999 Apr;55(4):1553-9.
35. Herzog CA. Sudden cardiac death and acute myocardial infarction in dialysis patients: perspectives of a cardiologist. *Semin Nephrol* 2005 Nov;25(6):363-6.
36. Paoletti E, Specchia C, Di Maio G, Bellino D, Damasio B, Cassottana P, et al. The worsening of left ventricular hypertrophy is the strongest predictor of sudden cardiac death in haemodialysis patients: a 10 year survey. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association.* 2004 Jul;19(7):1829-34.
37. Pitts TO, Piraino BH, Mitro R, Chen TC, Segre GV, Greenberg A, et al. Hyperparathyroidism and 1,25-dihydroxyvitamin D deficiency in mild, moderate, and severe renal failure. *J Clin Endocrinol Metab* 1988 Nov;67(5):876-81.

38. Patel SR, Ke HQ, Vanholder R, Koenig RJ, Hsu CH. Inhibition of calcitriol receptor binding to vitamin D response elements by uremic toxins. *J Clin Invest* 1995 Jul;96(1):50-9.
39. Dusso AS. Vitamin D receptor: mechanisms for vitamin D resistance in renal failure. *Kidney Int Suppl* 2003 Jun(85):S6-9.
40. Drechsler C, Pilz S, Obermayer-Pietsch B, Verduijn M, Tomaschitz A, Krane V, et al. Vitamin D deficiency is associated with sudden cardiac death, combined cardiovascular events, and mortality in haemodialysis patients. *Eur Heart J* 2010 Sep;31(18):2253-61.
41. Haussler MR, Whitfield GK, Haussler CA, Hsieh JC, Thompson PD, Selznick SH, et al. The nuclear vitamin D receptor: biological and molecular regulatory properties revealed. *J Bone Miner Res* 1998 Mar;13(3):325-49.
42. O'Connell TD, Simpson RU. Immunochemical identification of the 1,25-dihydroxyvitamin D₃ receptor protein in human heart. *Cell Biol Int* 1996 Sep;20(9):621-4.
43. Sandgren ME, Bronnegard M, DeLuca HF. Tissue distribution of the 1,25-dihydroxyvitamin D₃ receptor in the male rat. *Biochem Biophys Res Commun* 1991 Dec 16;181(2):611-6.
44. Chonchol M, Scragg R. 25-Hydroxyvitamin D, insulin resistance, and kidney function in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Kidney Int.* 2007 Jan;71(2):134-9.
45. Liu E, Meigs JB, Pittas AG, McKeown NM, Economos CD, Booth SL, et al. Plasma 25-hydroxyvitamin d is associated with markers of the insulin resistant phenotype in nondiabetic adults. *J Nutr* 2009 Feb;139(2):329-34.
46. Patel S, Farragher T, Berry J, Bunn D, Silman A, Symmons D. Association between serum vitamin D metabolite levels and disease activity in patients with early inflammatory polyarthritis. *Arthritis Rheum* 2007 Jul;56(7):2143-9.
47. Martins D, Wolf M, Pan D, Zadshir A, Tareen N, Thadhani R, et al. Prevalence of cardiovascular risk factors and the serum levels of 25-hydroxyvitamin D in the United States: data from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Arch Intern Med* 2007 Jun 11;167(11):1159-65.
48. 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 Mar;89(3):1196-9.
49. Ford ES, Ajani UA, McGuire LC, Liu S. Concentrations of serum vitamin D and the metabolic syndrome among U.S. adults. *Diabetes Care* 2005 May;28(5):1228-30.
50. Timms PM, Mannan N, Hitman GA, Noonan K, Mills PG, Syndercombe-Court D, et al. Circulating MMP9, vitamin D and variation in the TIMP-1 response with VDR genotype: mechanisms for inflammatory damage in chronic disorders? *Qjm* 2002 Dec;95(12):787-96.
51. Li YC, Kong J, Wei M, Chen ZF, Liu SQ, Cao LP. 1,25-Dihydroxyvitamin D₃ is a negative endocrine regulator of the renin-angiotensin system. *J Clin Invest* 2002 Jul;110(2):229-38.
52. Aihara K, Azuma H, Akaike M, Ikeda Y, Yamashita M, Sudo T, et al. Disruption of nuclear vitamin D receptor gene causes enhanced thrombogenicity in mice. *J Biol Chem* 2004 Aug 20;279(34):35798-802.
53. Mathieu C, Adorini L. The coming of age of 1,25-dihydroxyvitamin D₃ analogs as immunomodulatory agents. *Trends Mol Med* 2002 Apr;8(4):174-9.
54. Xing N, ML LM, Bachman LA, McKean DJ, Kumar R, Griffin MD. Distinctive dendritic cell modulation by vitamin D₃ and glucocorticoid pathways. *Biochem Biophys Res Commun* 2002 Sep 27;297(3):645-52.
55. Griffin MD, Lutz W, Phan VA, Bachman LA, McKean DJ, Kumar R. Dendritic cell modulation by 1 α ,25 dihydroxyvitamin D₃ and its analogs: a vitamin D receptor-

dependent pathway that promotes a persistent state of immaturity in vitro and in vivo. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2001 Jun 5;98(12):6800-5.

56. Carthy EP, Yamashita W, Hsu A, Ooi BS. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 and rat vascular smooth muscle cell growth. *Hypertension* 1989 Jun;13(6 Pt 2):954-9.

57. Pearson TA, Mensah GA, Alexander RW, Anderson JL, Cannon RO, 3rd, Criqui M, et al. Markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice: A statement for healthcare professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association. *Circulation* 2003 Jan 28;107(3):499-511.

58. Ross R. Atherosclerosis--an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999 Jan 14;340(2):115-26.

59. Glass CK, Witztum JL. Atherosclerosis. the road ahead. *Cell* 2001 Feb 23;104(4):503-16.

60. Watson KE, Abrolat ML, Malone LL, Hoeg JM, Doherty T, Detrano R, et al. Active serum vitamin D levels are inversely correlated with coronary calcification. *Circulation* 1997 Sep 16;96(6):1755-60.

61. Ganesh SK, Hulbert-Shearon T, Port FK, Eagle K, Stack AG. Mortality differences by dialysis modality among incident ESRD patients with and without coronary artery disease. *J Am Soc Nephrol* 2003 Feb;14(2):415-24.

62. Parfrey PS, Foley RN, Harnett JD, Kent GM, Murray DC, Barre PE. Outcome and risk factors for left ventricular disorders in chronic uraemia. *Nephrol Dial Transplant* 1996 Jul;11(7):1277-85.

63. Greaves SC, Gamble GD, Collins JF, Whalley GA, Sharpe DN. Determinants of left ventricular hypertrophy and systolic dysfunction in chronic renal failure. *Am J Kidney Dis*. 1994 Nov;24(5):768-76.

64. Zittermann A, Schleithoff SS, Tenderich G, Berthold HK, Korfer R, Stehle P. Low vitamin D status: a contributing factor in the pathogenesis of congestive heart failure? *J Am Coll Cardiol* 2003 Jan 1;41(1):105-12.

65. Park CW, Oh YS, Shin YS, Kim CM, Kim YS, Kim SY, et al. Intravenous calcitriol regresses myocardial hypertrophy in hemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism. *Am J Kidney Dis* 1999 Jan;33(1):73-81.

66. Almirall J, Vaqueiro M, Bare ML, Anton E. Association of low serum 25-hydroxyvitamin D levels and high arterial blood pressure in the elderly. *Nephrol Dial Transplant*. 2010 Feb;25(2):503-9.

67. Kristal-Boneh E, Fromm P, Harari G, Ribak J. Association of calcitriol and blood pressure in normotensive men. *Hypertension* 1997 Nov;30(5):1289-94.

68. Burgess ED, Hawkins RG, Watanabe M. Interaction of 1,25-dihydroxyvitamin D and plasma renin activity in high renin essential hypertension. *Am J Hypertens* 1990 Dec;3(12 Pt 1):903-5.

69. Bell C. Ultraviolet light may contribute to geographic and racial blood pressure differences. *Hypertension* 1998 Feb;31(2):719.

70. Pfeifer M, Begerow B, Minne HW, Nachtigall D, Hansen C. Effects of a short-term vitamin D(3) and calcium supplementation on blood pressure and parathyroid hormone levels in elderly women. *J Clin Endocrinol Metab* 2001 Apr;86(4):1633-7.

71. Giovannucci E, Liu Y, Hollis BW, Rimm EB. 25-hydroxyvitamin D and risk of myocardial infarction in men: a prospective study. *Arch Intern Med* 2008 Jun 9;168(11):1174-80.

72. Forman JP, Giovannucci E, Holmes MD, Bischoff-Ferrari HA, Tworoger SS, Willett WC, et al. Plasma 25-hydroxyvitamin D levels and risk of incident hypertension. *Hypertension* 2007 May;49(5):1063-9.

73. Melamed ML, Michos ED, Post W, Astor B. 25-hydroxyvitamin D levels and the risk of mortality in the general population. *Arch Intern Med* 2008 Aug 11;168(15):1629-37.

74. Saab G, Young DO, Gincherman Y, Giles K, Norwood K, Coyne DW. Prevalence of vitamin D deficiency and the safety and effectiveness of monthly ergocalciferol in hemodialysis patients. *Nephron Clin Pract*. 2007;105(3):c132-8.
75. Benjamin A, Moriakova A, Akhter N, Rao D, Xie H, Kukreja S, et al. Determinants of 25-hydroxyvitamin D levels in African-American and Caucasian male veterans. *Osteoporos Int*. 2009 Oct;20(10):1795-803.
76. Bhan I, Burnett-Bowie SA, Ye J, Tonelli M, Thadhani R. Clinical measures identify vitamin D deficiency in dialysis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010 Mar;5(3):460-7.
77. Pilz S, Tomaschitz A, Friedl C, Amrein K, Drechsler C, Ritz E, et al. Vitamin D status and mortality in chronic kidney disease. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 2011 Mar 4.
78. Drechsler C, Verduijn M, Pilz S, Dekker FW, Krediet RT, Ritz E, et al. Vitamin D status and clinical outcomes in incident dialysis patients: results from the NECOSAD study. *Nephrol Dial Transplant* 2011 Mar;26(3):1024-32.
79. Panda DK, Miao D, Bolivar I, Li J, Huo R, Hendy GN, et al. Inactivation of the 25-hydroxyvitamin D 1alpha-hydroxylase and vitamin D receptor demonstrates independent and interdependent effects of calcium and vitamin D on skeletal and mineral homeostasis. *J Biol Chem* 2004 Apr 16;279(16):16754-66.
80. Marco MP, Craver L, Betriu A, Belart M, Fibla J, Fernandez E. Higher impact of mineral metabolism on cardiovascular mortality in a European hemodialysis population. *Kidney Int Suppl* 2003 Jun(85):S111-4.
81. Teng M, Wolf M, Ofsthun MN, Lazarus JM, Hernan MA, Camargo CA, Jr., et al. Activated injectable vitamin D and hemodialysis survival: a historical cohort study. *J Am Soc Nephrol* 2005 Apr;16(4):1115-25.
82. Naves-Diaz M, Alvarez-Hernandez D, Passlick-Deetjen J, Guinsburg A, Marelli C, Rodriguez-Puyol D, et al. Oral active vitamin D is associated with improved survival in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2008 Oct;74(8):1070-8.
83. 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*. [Research Support, N.I.H., Extramural 2007 Oct;72(8):1004-13.
84. Armas LA, Hollis BW, Heaney RP. Vitamin D2 is much less effective than vitamin D3 in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2004 Nov;89(11):5387-91.
85. Heaney RP, Recker RR, Grote J, Horst RL, Armas LA. Vitamin D(3) is more potent than vitamin D(2) in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2011 Mar;96(3):E447-52.
86. Holick MF, Biancuzzo RM, Chen TC, Klein EK, Young A, Bibuld D, et al. Vitamin D2 is as effective as vitamin D3 in maintaining circulating concentrations of 25-hydroxyvitamin D. *J Clin Endocrinol Metab* 2008 Mar;93(3):677-81.
87. Jones G. Why dialysis patients need combination therapy with both cholecalciferol and a calcitriol analogs. *Semin Dial* 2010 May-Jun;23(3):239-43.
88. Tentori F, Hunt WC, Stidley CA, Rohrscheib MR, Bedrick EJ, Meyer KB, et al. Mortality risk among hemodialysis patients receiving different vitamin D analogs. *Kidney Int* 2006 Nov;70(10):1858-65.
89. Teng M, Wolf M, Lowrie E, Ofsthun N, Lazarus JM, Thadhani R. Survival of patients undergoing hemodialysis with paricalcitol or calcitriol therapy. *N Engl J Med* 2003 Jul 31;349(5):446-56.
90. Shoben AB, Rudser KD, de Boer IH, Young B, Kestenbaum B. Association of oral calcitriol with improved survival in nondialyzed CKD. *J Am Soc Nephrol* 2008 Aug;19(8):1613-9.
91. Matias PJ, Jorge C, Ferreira C, Borges M, Aires I, Amaral T, et al. Cholecalciferol supplementation in hemodialysis patients: effects on mineral metabolism, inflammation, and cardiac dimension parameters. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2010 May;5(5):905-11.

92. 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 Aug(113):S1-130.
93. Levin A, Hemmelgarn B, Culeton B, Tobe S, McFarlane P, Ruzicka M, et al. Guidelines for the management of chronic kidney disease. *Cmaj* 2008 Nov 18;179(11):1154-62.
94. Elder G, Faul R, Branley P, Hawley C. The CARI guidelines. Management of bone disease, calcium, phosphate and parathyroid hormone. *Nephrology (Carlton)* 2006 Apr;11 Suppl 1:S230-61.
95. Goldsmith DJ, Covic A, Fouque D, Locatelli F, Olgaard K, Rodriguez M, et al. Endorsement of the Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD) Guidelines: a European Renal Best Practice (ERBP) commentary statement. *Nephrol Dial Transplant* 2010 Dec;25(12):3823-31.

10. ANEXOS

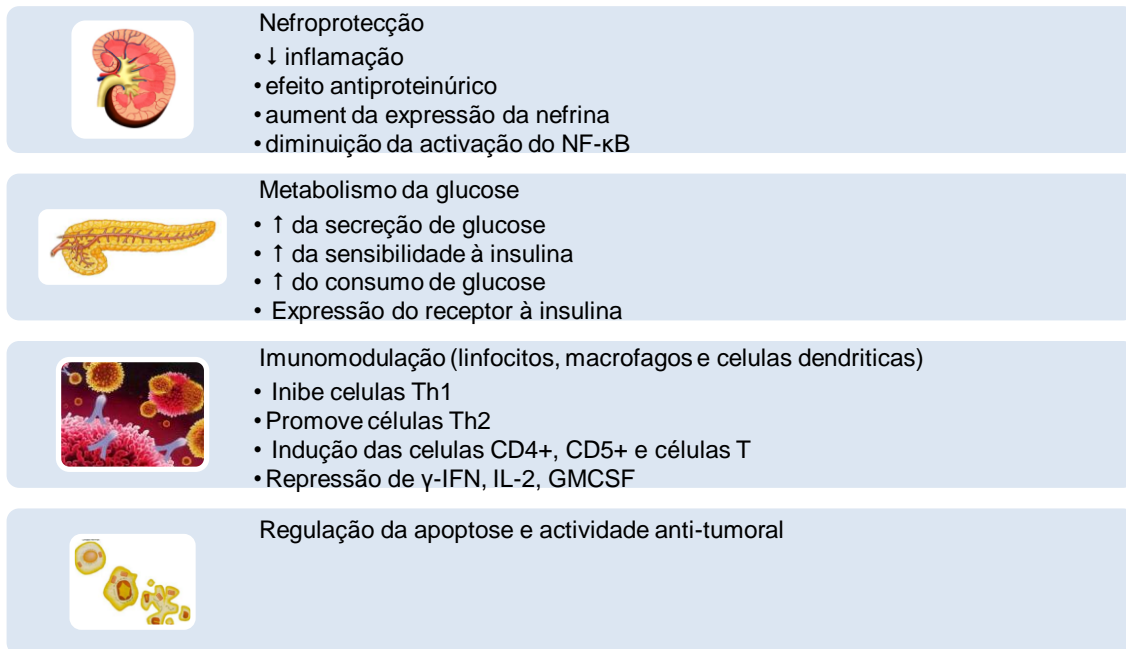
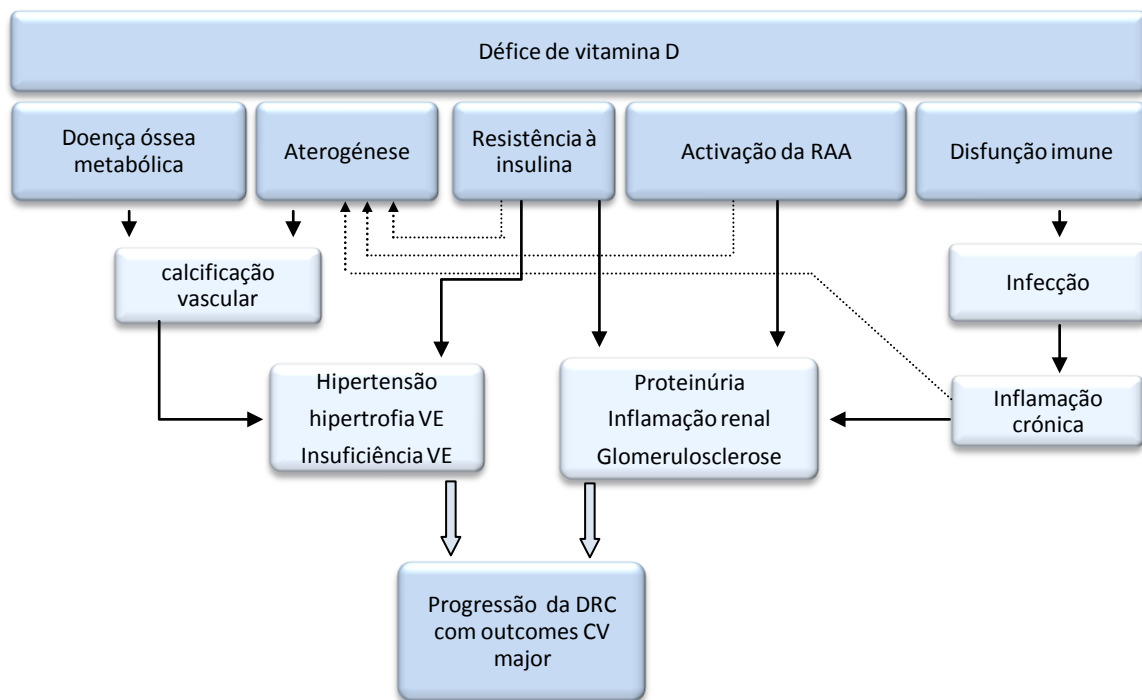
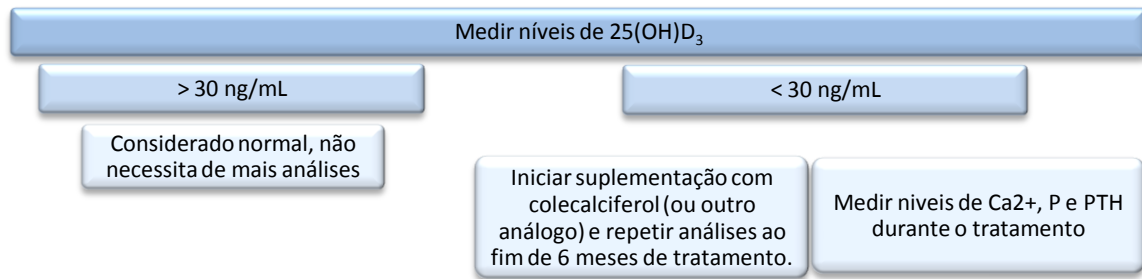


Figura 1. Efeitos da vitamina D não-clássicos. Adaptado da revisão de Rojas-Rivera(2)



Esquema 1. Esquema ilustrativo dos efeitos do défice de vitamina D.



Esquema 1. Esquema das recomendações clínicas da ERBP.

Tabela 1. Estado de repleção da vitamina D.

Nível normal	>30 ng/mL
Insuficiente	≥15 e <30 ng/mL
Deficiente	<15 ng/mL

Tabela 2. Estudos observacionais e clínicos sobre o efeito da suplementação de vitamina em doentes com DRC. Adaptada da revisão de Rojas-Rivera (2).

Estudo (ano)	População	Total doentes	Idade (anos)	Follow-up	Comparação	Outcome
Tentori (2006) (88)	HD incidente	7731	48.5	5.75 anos	Paricalcitol vs calcitriol Doxercalciferol vs calcitriol Paricalcitol vs Dxercalciferol Sem tratamento vs qualquer análogo	Mortalidade global Mortalidade global Mortalidade global Mortalidade global
Teng (2003) (89)	HD prevalente	67399	61.0	3 anos	Paricalcitol vs calcitriol	Mortalidade global
Teng (2005) (81)	HD incidente	51037	61.5	2 anos	Calcitriol ou agonistas (paricalcitol ou doxercalciferol) injectáveis vs sem tratamento	Mortalidade global
Naves-Diaz (2008) (82)	HD incidente e prevalente	16004	58.4	16 meses	Calcitriol ou alfacalcidol vs sem tratamento	Sobrevida do paciente
Shoben (2008) (90)	DRC 3-4	1418	69 ± 10.3	1.9 anos	Utilizadores vs não-utilizadores de calcitriol	Mortalidade
Ferreira (2010) (91)	HD prevalente	158	62.8 ±14.8	1 ano	Colecalciferol	Disfunção cardíaca