

**A DEFICIÊNCIA DE SÍNTESE DE VITAMINA D NA INSUFICIÊNCIA RENAL  
CRÔNICA E A RELAÇÃO COM CARDIOPATIAS E PATOLOGIAS  
SECUNDÁRIAS**

**DEFICIENCY OF VITAMIN D SYNTHESIS IN CHRONIC KIDNEY DISEASE AND  
ITS RELATION WITH CARDIOPATHIES AND SECONDARY DISEASES**

**Jocelito Alves de Camargo<sup>1</sup>, Fabio Henrique R. Fagundes<sup>2</sup>**

<sup>1</sup> Graduando do curso de Biomedicina - Universidade Paulista – UNIP

<sup>2</sup> Biólogo – Mestre em Biologia Funcional e Molecular pela UNICAMP, professor da Universidade Paulista (UNIP) e Centro Universitário Padre Anchieta

Autor responsável:

Jocelito Alves de Camargo - e-mail: [jocelito.camargo@uol.com.br](mailto:jocelito.camargo@uol.com.br)

**Palavras-chave:** vitamina D, insuficiência renal crônica, coração, hiperparatireoidismo secundário

**Key words:** vitamin D, chronic kidney disease, heart, secondary hyperparathyroidism

**RESUMO**

A insuficiência renal crônica pode trazer diversos problemas aos seus portadores e, entre eles, a alteração do hormônio da paratireóide. Estudos mostram que a deficiência de vitamina D causa essa alteração e acarreta diretamente em cardiopatias, alterações imunológicas e desequilíbrio mineral. Desse modo, este artigo de revisão objetiva detalhar de forma sucinta os aspectos bioquímicos na síntese da vitamina D, além das diversas doenças relacionadas, ainda que as novas descobertas mostrem uma melhora significativa na sobrevida de pacientes tratados com a forma hidroxilada da vitamina D (1,25-(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>), em comparação com aqueles tratados anteriormente apenas com derivados de cálcio. Novos análogos de vitamina D vêm sendo testados, mas os resultados mostram que ainda não há substituto ideal para 1,25-(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> no que tange à correção de intermediários da resposta inflamatória e conseqüente placa de aterosclerose.

**ABSTRACT**

Chronic kidney disease may bring several problems to its carriers and, among these problems, the alteration in the parathyroid hormone. Studies have found out that the vitamin D deficiency causes this alteration and has a direct influence on cardiopathies, immunological alterations and mineral imbalance. Thus, the present review article aims at detailing succinctly biochemical aspects of vitamin D synthesis, as well as their several related illnesses, although

new findings show a meaningful improvement on patients' survival for those who were treated with the hydroxyl form of vitamin D (1,25-(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>), in comparison with those previously treated with derivatives of calcium only. New vitamin D analogs have been tested, but results show that there is no ideal substitute for 1,25 – (OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> regarding the correction of inflammatory response and subsequent atherosclerotic plaque.

## A SÍNTESE DE VITAMINA D

A vitamina D pode ser obtida pelos humanos por meio de duas formas: **vitamina D<sub>2</sub>** (ergocalciferol), encontrada em plantas e outros alimentos, geralmente enriquecidos através de irradiação com luz ultravioleta; **vitamina D<sub>3</sub>** (colecalfiferol), sintetizada na pele, onde 7-desidrocolesterol, um intermediário da via de síntese de colesterol, é convertido em pró-vitamina D<sub>3</sub>, por irradiação com raios UV do sol, ou encontrada em peixes de água salgada (especialmente salmão e sardinha), fígado e gema de ovo (Murray, 2002). Pelo fato dessa vitamina ser produzida na pele por radiação solar, podemos considerar, portanto, que enquanto o corpo for exposto adequadamente ao sol, não há nenhuma necessidade dietética de vitamina D. Apesar de apenas 10 minutos de exposição solar diária serem suficientes (Devlin, 2008), a exposição excessiva ao sol não causa toxicidade de vitamina D, pois o excesso dela o é convertido numa forma biologicamente inerte. Entretanto, doses orais excessivas podem causar toxicidade (Lee et al, 2008).

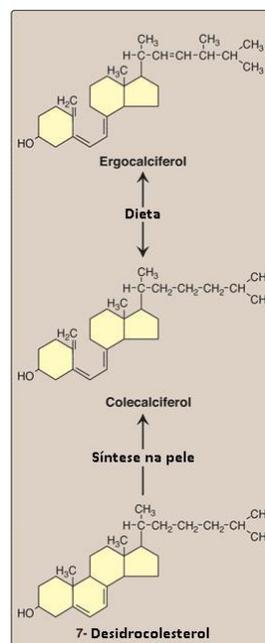


Figura 1 – Estrutura molecular das fontes de vitamina D. Fonte: Champe PC, 2009.

Tanto a forma  $D_2$  quanto a  $D_3$  são convertidas em uma série de derivados hidroxilados, em que ambas as formas são transportadas por uma globulina específica, chamada *proteína ligadora de vitamina D*, até o fígado e, na posição 25, é hidroxilada pela enzima vitamina- $D_3$ -25-hidroxilase e convertida para  $25(OH)D_3$ , sendo esta a forma predominante no plasma e a principal forma de armazenamento da vitamina D. Posteriormente, nos rins,  $25(OH)D_3$  sofre uma nova hidroxilação na posição 1 pela enzima  $1\alpha$ -hidroxilase e torna-se  $1\alpha,25$ -hidroxicolecalciferol, ou simplesmente  $1,25-(OH)_2D_3$  (calcitriol), biologicamente ativa nos túbulos contornados proximais (Figura 2). As duas hidroxilases, tanto no fígado quanto nos rins, utilizam citocromo P450, oxigênio molecular e NADPH (Champe, 2009). Segundo Devlin (2007), a vitamina D, na forma  $1,25-(OH)_2D_3$ , pode ser considerada um pró-hormônio, e não uma vitamina, por ser produzido primariamente em um órgão (rim) e depois atuar em todo o corpo, onde exerce amplos efeitos. Atualmente, observa-se uma evolução nos estudos que mostram a importância das funções dessa vitamina, pois muitas células e tecidos expressam receptores e apresentam fatores enzimáticos capazes de hidroxilar a vitamina D na sua forma ativa  $1,25-(OH)_2D_3$ , embora o rim ainda seja o seu maior produtor (Baynes, 2007).

A deficiência de vitamina D tem se tornado mais prevalente em países de latitudes norte, principalmente no inverno, quando ocorre menor exposição à luz solar. Na Escócia, por exemplo, o comprimento de onda ultravioleta correto ocorre apenas entre final de abril e o início de setembro, uma vez que quanto mais distante da linha do Equador, menor é a disponibilidade de luz. Outro fator que merece atenção é a questão religiosa, em que, por costumes tradicionais, mulheres de algumas etnias só saem ao ar livre se estiverem totalmente cobertas (Rucker, 2009; Poole et al, 2006).

A atuação de  $1,25-(OH)_2D_3$  no organismo ocorre no estímulo da absorção e transporte do cálcio e fosfato no intestino delgado para a circulação (Figura 2). Pesquisas mostraram que as células intestinais recebem um estímulo por meio de  $1,25-(OH)_2D_3$  à cromatina a fim de que esta forme um mRNA específico para transcrição de uma proteína ligadora de cálcio (CBP). Outras proteínas foram relatadas, mas esta em especial é classificada pela literatura como a principal responsável pelo transporte de  $Ca^{2+}$  na membrana da microvilosidade. Em pesquisas realizadas com ratos, não foi encontrada CBP naqueles com deficiência de vitamina D (Frolik, 1972).

Direta ou indiretamente, o  $1,25-(OH)_2D_3$  é responsável pela regulação de mais de 200 genes, incluindo aqueles envolvidos na produção de renina nos rins, de insulina no pâncreas,

liberação de citocinas pelos linfócitos, catelicidina pelos macrófagos, entre outros (Holick 2007). O sistema imunológico depende de calcitriol, sendo este um potente agente imunomodulador e responsável pela regulação de passos imunológicos importantes, como produção de interferon gama (INF- $\gamma$ ) e interleucina 2 (IL-2) (Bucharles, 2008).

## **A INSUFICIÊNCIA RENAL CRÔNICA E O HIPERPARATIREOIDISMO**

Segundo Draibe, (2002), a Insuficiência Renal Crônica (IRC) é uma síndrome metabólica decorrente de uma perda progressiva, geralmente lenta, da capacidade excretória renal. Dado que a função de excreção de catabólitos é resultante principalmente da filtração glomerular, a IRC consiste assim em uma perda progressiva da filtração glomerular que pode ser avaliada clinicamente pela medida do “clearance” de creatinina em urina de 24 horas. Em indivíduos normais a filtração glomerular é da ordem de 110 a 120 ml/min correspondente à função de filtração de cerca de 2.000.000 de néfrons (glomérulos e túbulos renais).

Os rins são parte fundamental na ativação da vitamina D, visto que a última hidroxilação para a forma ativa da vitamina D ocorre nos túbulos renais e o comprometimento destes acarretará em alterações na homeostase do indivíduo. Os rins são também responsáveis pela regulação das condições do fluido eletrolítico, equilíbrio ácido-base, eliminação dos produtos da degradação, além de sua função endócrina, produzindo eritropoetina, renina e 1,25-(OH) $_2$ D $_3$  (Henry, 2008). Com a deficiência de síntese de 1,25-(OH) $_2$ D $_3$  nos rins, a absorção de cálcio fica comprometida e os ossos tornam-se a única fonte de cálcio sérico. Tal situação desencadeia duas conhecidas consequências pela deficiência de vitamina D: raquitismo na infância e osteomalacia em adultos. Além da importância clara na mineralização do esqueleto, o cálcio exerce outras funções vitais em processos fisiológicos como coagulação sanguínea, neurotransmissão, atividade enzimática, manutenção do tono normal e excitabilidade dos músculos esqueléticos e cardíacos (Figura 2). Por esse motivo, pacientes em hemodiálise devem ser rapidamente tratados com calcitriol, antes que haja hiperplasia das glândulas paratireóides, uma vez que a regressão da hiperplasia após iniciada é discutível (Martins, 1995). Hoje, muitos centros indicam diretamente o transplante renal antes mesmo dos pacientes iniciarem a diálise, assim, fariam diálise apenas aqueles que não obtivessem sucesso com o transplante (Draibe, 2002).

As baixas concentrações de cálcio no organismo estimulam a hipertrofia das células paratireóideas, que produzem o hormônio da paratireóide (PTH). O PTH é responsável pela liberação de cálcio dos ossos no líquido extracelular e, ao mesmo tempo, atua nos rins (em condições normais) estimulando primariamente um aumento da secreção de fosfato e alguma

reabsorção de cálcio nos túbulos renais, além de acelerar a produção de  $1,25-(OH)_2D_3$  numa tentativa de que este possa elevar a absorção de cálcio no intestino. A IRC instaurada leva a um conflito hormonal, já que a produção de  $1,25-(OH)_2D_3$  está comprometida e os níveis de cálcio sérico tendem a diminuir cada vez mais.

O hiperparatireoidismo secundário é acusado por qualquer condição associada à depressão crônica dos níveis séricos de cálcio, além de ser comumente associado à IRC. De duas maneiras a atividade será estimulada. (1) a hiperfosfatemia, devido a incapacidade de excreção pelos rins deprimirá diretamente os níveis séricos de cálcio; (2) a deficiência de produção de  $1,25-(OH)_2D_3$  pelos rins diminuirá a absorção do cálcio no intestino. Este conjunto de fatores resulta numa aceleração cada vez maior na taxa de perda óssea (Kumar et al 2005).

Segundo dados fornecidos pelo Serviço de Metabolismo Ósseo da FMUSP, aproximadamente 40% do total de biópsias ósseas realizados em pacientes com IRC com sintomatologia óssea revelam quadro histológico de osteíte fibrosa (Martins, 1995).

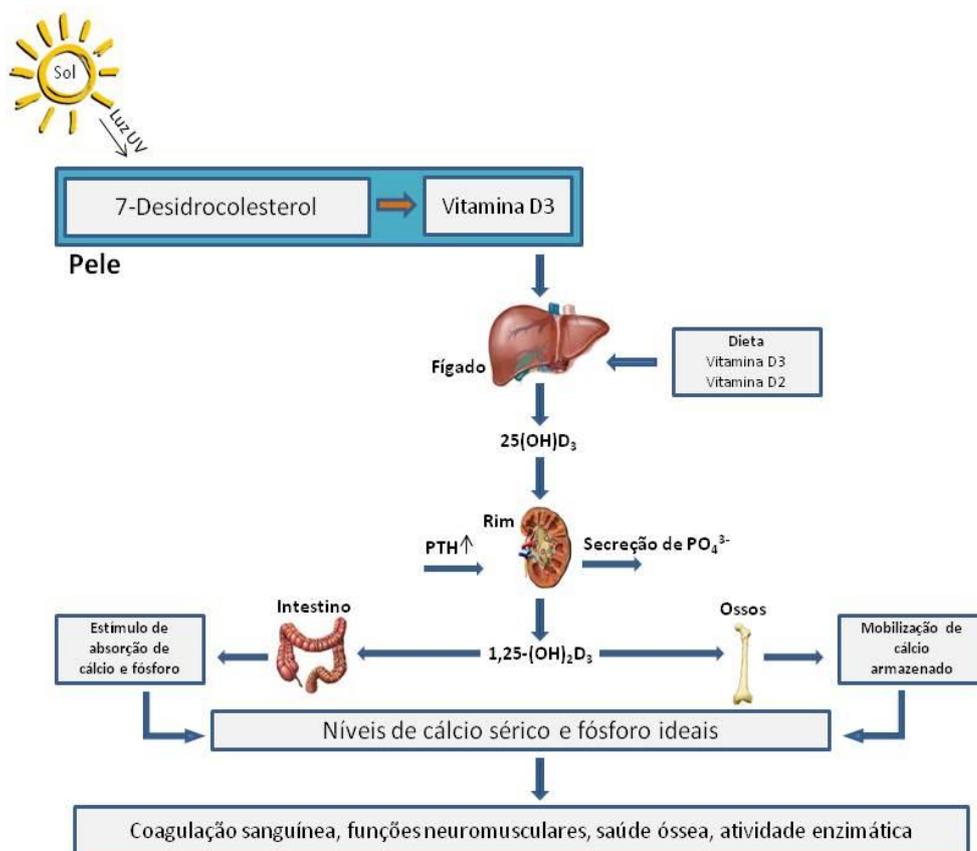


Figura 2 – Representação esquemática do processo de absorção, transformação e ativação da vitamina D.

## **DEFICIÊNCIA DE VITAMINA D E DOENÇA CARDIOVASCULAR**

Estudos epidemiológicos nos Estados Unidos e Europa têm demonstrado grande relação entre deficiência de 1,25-(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> e infarto do miocárdio, falência cardíaca, acidente vascular cerebral, entre outros (Poole et al, 2006). Na hipertensão, a vitamina D pode atuar via sistema renina-angiotensina e também na função vascular. Há evidências de que a 1,25-(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> inibe a expressão da renina e bloqueia a proliferação da célula vascular muscular lisa (Schuch et al, 2009). Na IRC, notamos mais este fator relevante em relação à atividade cardíaca. Um estudo americano, o Framingham Offspring Study, reuniu 1.739 participantes não portadores de doenças cardiovasculares e, durante cinco anos e quatro meses, foram observados os níveis de 25(OH)D nesses pacientes e as chances de se desenvolver problemas cardiovasculares, fatais ou não, foi de 53% a 80% maior naqueles com menor nível de vitamina D (Wang et al, 2008).

O impacto na resposta imune é amplamente estudado em pacientes com IRC e consequente hiperparatireoidismo secundário. Podemos citar como sinais de deficiência funcional imunológica: deficiência funcional de linfócitos T, prejuízo na produção de interferon gama (INF- $\gamma$ ) e interleucina 2 (IL-2), além de um desarranjo entre populações linfocitárias que expressam receptores Th1 e Th2 e aumento nos níveis de citocinas derivadas de monócitos. Essa desordem funcional, em que se combina deficiência e aumento de fatores, leva à susceptibilidade dos pacientes à infecções e à inflamação crônica, em especial a observada na placa de aterosclerose (Bucharles, 2008). Nota-se que a elevação de Proteína C-reativa e interleucina-10 (presentes em resposta inflamatória aguda) pode ser corrigida quando administrado 1,25-(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> (Al-Badr e Martin, 2008). Em 25% das mortes de crianças com IRC, complicações cardíacas são evidentes como a principal causa da morte (Parekh et al, 2002).

O aumento do PTH vai contribuir diretamente com a calcificação das artérias, porém, os mecanismos responsáveis pelo processo de calcificação da parede da artéria e aterosclerose ainda não estão totalmente compreendidos. São encontrados depósitos de cálcio em lesões ateroscleróticas e se atribui às alterações minerais e aos consequentes tratamentos como fatores que contribuem para a calcificação vascular em pacientes em estágios avançados de IRC. Com a ruptura da integridade do endotélio, observa-se uma cascata de fatores inflamatórios sem a regulação normal que uma pessoa saudável possui, (além da hiperfosfatemia presente na IRC que estimula estes processos imunológicos), o que leva à placa de ateroma (Goodman et al, 2000; Wang et al, 2008).

## **DISCUSSÃO**

Como o tempo que um paciente portador de IRC leva para chegar a estágios mais avançados é variável, há uma dificuldade em se padronizar um tratamento ideal a fim de que se possa prevenir as complicações cardíacas com sucesso. O paciente renal crônico mantém-se praticamente assintomático até o ponto em que sua função renal está diminuída em cerca de 50% (Draibe, 2002). Enquanto alguns autores preconizam o tratamento com calcitriol e carbonato de cálcio para que este previna osteodistrofia e reduza a hiperfosfatemia nos pacientes em diálise, outros afirmam que apesar de conseguir o equilíbrio mineral, o calcitriol pode inibir a proliferação dos condrócitos, modificando ações hormonais de crescimento na cartilagem de crianças e adolescentes (Kuizon et al, 2002). Estudos mais antigos mostravam que o calcitriol administrado oralmente era mais efetivo no estímulo da absorção de cálcio na mucosa, embora não entrasse na circulação periférica em quantidades suficientes. Assim, em pacientes com hiperparatireoidismo severo, o calcitriol intravenoso poderia trazer melhores resultados. Entretanto, estudos mais recentes na Alemanha comprovaram que a eficácia de calcitriol independe do modo de aplicação, não sendo notadas alterações esqueléticas quanto ao crescimento após o período de um ano. Desse modo, o tratamento com calcitriol, segundo esta pesquisa, é considerado seguro (Schimitt et al, 2003).

Em recentes pesquisas realizadas na University of Washington por Shoben et al, demonstrou-se que em 1418 pacientes em estágios 3 e 4 de IRC houve redução de 26% na mortalidade em comparação com aqueles não tratados com calcitriol (Wolf, 2008; Shoben et al 2008). Os resultados dos estudos primários apontaram mortalidade e o conjunto: fase final de mortalidade mais diálise por tempo prolongado. Os resultados secundários mostraram mudanças nos níveis séricos de cálcio, fosfato e PTH durante a pesquisa. A informação sobre a causa mortis não foi disponível por meio do sistema eletrônico de registro médico, portanto, morte cardiovascular específica não pôde ser avaliada. Como nossa pesquisa mostra como consequência final a aterosclerose e complicações cardíacas, podemos supor que esses dados não seriam conclusivos quanto a cardiopatias por não ter chegado a se desenvolverem placas de aterosclerose.

Novos análogos de vitamina D (22-oxacalcitriol, doxercalciferol, paricalcitol e falecalcitriol) têm sido testados a fim de que se consiga melhorar os riscos aparentes no uso de calcitriol. No entanto, ainda não foram encontradas evidências de superioridade nesses novos análogos quando comparados diretamente em ensaios clínicos randomizados e não é recomendado que se substituam os tratamentos com calcitriol por outro novo análogo (Palmer et al, 2007).

Como discutido anteriormente, o uso de calcitriol em pacientes em diálise não visa apenas ao controle mineral, mas também ao controle das funções imunológicas e um aumento na sobrevida desses pacientes. Desse modo, podemos concluir que a aterosclerose e calcificações das artérias é consequência final de um desequilíbrio da homeostase nos indivíduos com IRC e diálise prolongada, mas é difícil mensurar o tempo que estes pacientes levam para chegar neste estágio final. O controle realizado nos tratamentos com calcitriol tem mostrado uma melhora significativa no equilíbrio mineral e homeostático, fazendo com que não se desenvolvam cardiopatias e aumente assim o tempo de vida desses pacientes.

Embora os riscos e benefícios da vitamina D continuem sendo destaques na imprensa leiga e pensativo debate por especialistas na área, fica evidente a necessidade de mais investigações de alto nível científico, como por Shoben et al (2008), sobre a biofuncionalidade da vitamina D e seus efeitos terapêuticos, para aproximar-nos de uma resposta que contribua efetivamente para melhorar a qualidade do tratamento de pacientes com IRC.

#### **REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

- Al-Badr W, Martin KJ. Vitamin D and Kidney Disease. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology* 3: 1555-1560, 2008.
- Baynes JW. *Bioquímica Médica*, 2. ed. Elsevier, Rio de Janeiro, 2007.
- Bucharles SGE. *Vitamina D e o Sistema Imunológico na Doença Renal Crônica*. Disponível em: <http://www.flumignano.com/medicos/biblioteca.htm>. [2008].
- Champe PC. *Bioquímica Ilustrada*, 4. ed. Artmed, Porto Alegre, 2009.
- Devlin TM. *Manual de bioquímica com correlações clínicas*, 6. Ed. Editora Blucher, São Paulo, 2007.
- Draibe SA. *Insuficiência Renal Crônica*. In: Nestor Schor ; Horácio Ajzen. (Org.). *Guias de Medicina Ambulatorial e Hospitalar (Nefrologia)* - UNIFESP-EPM. 1 ed. São Paulo - SP: Editora Manole, v. 1, p. 179-193, 2002.
- Frolík CA, DeLuga HF. Metabolism of 1,25-dihydroxycholecalciferol in the rat. *J Clin Invest.*; 51(11): 2900 doi:10.1172/JCI107114, 1972.
- Goodman WG, Goldin J, Kuizon BD et al. Coronary-artery calcification in young adults with end-stage renal disease who are undergoing dialysis. *N Engl J Med*; 342: 1478-83, 2000.
- Heaney RP. Vitamin D in Health and Disease. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 3: 1535-1541, 2008.
- Henry JB. *Diagnósticos clínicos e tratamentos por métodos laboratoriais*, 20. ed. Manole, São Paulo, 2008.
- Herdy GVH, Lopes VGS, Olivaes MC et al. *Complicações Cardiovasculares em Criança com Insuficiência Renal Crônica*. *Arquivo Brasileiro de Cardiologia* 88(2): e32–e35, 2007.

- Holick MF. Vitamin D deficiency. *N. Engl. J. Med.* 357:266-81, 2007.
- Kuizon BD, Salusky IB. Cell biology of renal osteodystrophy. *Pediatr Nephrol*; 17: 777-89, 2002.
- Kumar Abbas, Fausto. *Robbins- Bases Patológicas das Doenças*, 7. ed. Elsevier, Rio de Janeiro, 2005.
- Lee JH, O'Keefe JH, Bell D et al. Vitamin D Deficiency: An Important, Common, and Easily Treatable Cardiovascular Risk Factor? *Journal of the American College of Cardiology.* 52: A32, 2008.
- Martins CTB, Jorhetti V. Hiperparatireoidismo secundário e insuficiência renal crônica: impacto na resposta imune. *J. Bras. Nefrol.* 17(2): 85-89, 1995.
- Mehrotra R, Kermah D, Budoff M et al. Hypovitaminosis D in Chronic Kidney Disease. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology* 3: 1144-1151, 2008.
- Murray RK, Granner DK, Mayes PA, Rodwell VW. Harper: *Bioquímica*, 9 ed. São Paulo: Ed. Atheneu, 2002.
- Palmer SC, McGregor DO, Macaskill P et al. Meta-analysis: Vitamin D Compounds in Chronic Kidney Disease. *Annals of Internal Medicine.* 147: 840-853, 2007.
- Parekh RS, Carroll CE, Wolfe RA et al. Cardiovascular mortality in children and young adults with end-stage kidney disease. *J Pediatr.* 141: 191-7, 2002.
- Poole KES, Loveridge N, Barker PJ et al. Reduced vitamin D in acute stroke. *Stroke*; 37:243-5, 2006.
- Rucker D, Tonelli M, Coles MG et al. Vitamin D insufficiency and treatment with oral vitamin D<sub>3</sub> in northern-dwelling patients with chronic kidney disease. *Journal of Nephrology.* 22:75-82, 2009.
- Schmitt CP, Ardissino G, Testa S et al. Growth in children with chronic renal failure on intermittent versus daily calcitriol. *Pediatric Nephrology.* 18:440-444, 2003.
- Shoben AB, Rudser KD, Boer IH et al. Association of Oral Calcitriol with Improved Survival in Nondialyzed CKD. *Journal of the American Society of Nephrology* 19: 1613-1619, 2008.
- Schuch NJ, Garcia VC, Martini LA. Vitamina D e doenças endocrinometabólicas. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 5: 53, 2009.
- Wang TJ, Pencina MJ, Booth SL et al. Vitamin D deficiency and risk of cardiovascular disease. *Circulation*; 117: 503-11, 2008.
- Wolf M. Active Vitamin D and Survival. *Journal of the American Society of Nephrology.* 19: 1439-1443, 2008.