

**UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA
FACULDADE DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
DEPARTAMENTO DE NUTRIÇÃO
CURSO DE GRADUAÇÃO**

LETÍCIA CARNEIRO FROTA

**ESTUDO DA ASSOCIAÇÃO DO FGF 23 E INGESTÃO DO FÓSFORO DIETÉTICO
E AUMENTO DA MORTALIDADE CARDIOVASCULAR EM PACIENTES
SUBMETIDOS A HEMODIÁLISE: UMA REVISÃO NARRATIVA**

**BRASÍLIA- DF
2021**

LETÍCIA CARNEIRO FROTA

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Departamento de Nutrição da Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade de Brasília como parte das exigências para obtenção do título de Nutricionista.

Orientador: Prof. Dr. Leandro da Cunha Baia.

BRASÍLIA- DF
2021

LETÍCIA CARNEIRO FROTA

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Departamento de Nutrição da Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade de Brasília como parte das exigências para obtenção do título de Nutricionista.

Orientador: Prof. Dr. Leandro da Cunha Baia.

Brasília, 29 de Outubro de 2021.

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Leandro da Cunha Baia

Profa. Dra. Eliane Said Dutra

Profa. Dra. Nathalia Marcolini Pelucio Pizato

RESUMO

INTRODUÇÃO

A doença renal crônica acomete indivíduos no mundo inteiro, atingindo cerca de 15% da população mundial. Ela é classificada como uma doença que apresenta alta taxa de morbidade e mortalidade, tendo em vista que a taxa anual de mortalidade dos pacientes que são submetidos a algum tipo de tratamento, é de 15,2%.

Para a insuficiência renal, há três tipos de tratamento, sendo elas nomeadas como terapia substitutiva do tipo hemodiálise, diálise peritoneal e o transplante renal. Essas terapias são de grande importância para pacientes com comprometimento renal, já que possuem deficiência na eliminação de toxinas e minerais do sangue, que ao se acumular no organismo, gera alguns sinais e sintomas como arritmias cardíacas em decorrência ao excesso de potássio e calcificação vascular em decorrência do excesso de fósforo e cálcio, na qual gera deposição nos tecidos moles.

Sabe-se que o fósforo está presente em diversos tecidos do corpo humano, por exemplo na membrana celular, no transporte de oxigênio e na mineralização óssea. Em indivíduos em tratamento hemodialítico há uma resistência à ação de um hormônio responsável por promover a fosfatúria, conhecido como fator de crescimento fibroblástico 23 (FGF 23). E para que ele promova a fosfatúria, é necessário o co-receptor conhecido como Klotho que é responsável por aumentar a afinidade do receptor FGFR com o FGF 23 e assim atuar diretamente nos tubulos renais, controlando a fosfatúria.

Níveis elevados de FGF 23 estão associados a doenças cardiovasculares como hipertrofia ventricular esquerda, calcificação vascular e disfunção endotelial, elevando o risco de mortalidade. A ação do FGF 23 de hipertrofia dos cardiomiócitos ocorre independente de Klotho, portanto mesmo com a resistência do FGF 23 nos rins, ele age nos tecidos cardiovasculares ligando-se no FGFR do tipo 4 gerando a ativação da via de sinalização não canônica da calcineurina, na qual está responsável por aumentar o quadro inflamatório do indivíduo.

OBJETIVO

O presente trabalho tem como objetivo avaliar os efeitos dos impactos da restrição dietética de fósforo nos níveis séricos de FGF 23.

METODOLOGIA

O presente estudo trata-se de uma revisão narrativa de artigos publicados nos últimos 20 anos, localizados nos banco de dados online PUBMED. Os descritores utilizados para a busca dos artigos foram: "Dietary phosphorus and FGF 23", "FGF 23 and death cardiovascular in hemodialysis", "FGF 23" e "Phosphorus". Além disso, foi realizada uma busca nas referências dos artigos encontrados, a fim de suprir informações relacionadas ao

tema. Os artigos selecionados apresentam estudos sobre a relação do FGF 23, fósforo e morte cardiovascular. Foram encontradas 203 referências na busca com as palavras chaves.

Como critério de inclusão os artigos deveriam tratar sobre pacientes que realizam hemodiálise. O processo de seleção dos estudos foi realizado em 3 fases. No primeiro momento, foi feita a leitura de títulos e excluídos artigos de revisão. Na segunda etapa, foi feita a leitura de resumos e excluídos os estudos que tratavam da descrição do hormônio e estudos que buscavam entender outras relações, estudos experimentais, estudos com enfoque em outros tipos de terapia substitutiva. No terceiro momento, foi feita a leitura de texto completo e 24 artigos foram incluídos na construção desta revisão.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Observou-se que 80% dos artigos analisados associaram elevada ingestão de fósforo dietético e elevados níveis séricos de FGF 23. Além disso, avaliando os artigos que utilizaram algum quelante de fósforo para interferir na absorção de fósforo dietético, 80% tiveram associação direta na redução dos níveis de FGF 23 e a utilização de quelantes de fósforo.

Baia et al afirmam que a elevação dos níveis de FGF 23 causa o aumento da excreção renal de fósforo e uma redução da absorção intestinal desse mineral. *TSAI et al*, ao descrever as variações de FGF 23 inativo (iFGF 23) e FGF 23 circulante (cFGF 23) em pacientes em hemodiálise confirmou que rápidas alterações na ingestão dietética de fósforo são positivamente associadas aos níveis de FGF 23. E em confirmação ao que foi citado, em um outro artigo, o *ROCHA* diz que atualmente a restrição de fósforo dietético é um dos métodos utilizados para a redução dos níveis séricos de FGF 23.

Em relação ao aumento do risco de morte cardiovascular e níveis elevados de FGF 23, 86% dos artigos encontrados confirmaram uma associação direta. Houve um consenso de que os níveis séricos de FGF 23 possuem relação com o aumento do risco de eventos cardiovasculares. Porém, é necessário destacar que o risco cardiovascular foi independente da presença de outras doenças crônicas, como diabetes mellitus e obesidade. Por outro lado, com a presença dessas doenças crônicas, o risco de eventos cardiovasculares é aumentado.

Cerca de 30% dos artigos relacionou hipertrofia ventricular esquerda e níveis de FGF 23 em pacientes com doença renal crônica. Não sabe-se ao certo como o FGF 23 e a hipertrofia estão correlacionados, mas supõe-se que o FGF 23 age diretamente nos cardiomiócitos, ligando-se em FGFR que não necessitam de klotho para sua ação, como por exemplo o FGFR4, presente em todo o sistema cardiovascular. Porém, é necessário mais estudos para a comprovação.

CONCLUSÃO

O elevado nível sérico de FGF 23 pode estar associado a níveis elevados de ingestão de fósforo dietético e aumento do risco de morte cardiovascular, embora seja necessário mais estudos para entender essa relação.

1. INTRODUÇÃO

A doença renal crônica (DRC) acomete indivíduos no mundo inteiro, atingindo cerca de 15% da população mundial (MARINHO; GALVÃO; SILVA, 2020). No Brasil, de acordo com a Sociedade Brasileira de Nefrologia, há cerca de 40.000 novos casos por ano, fazendo com que a prevalência de doença renal seja de 610 pacientes por milhão e a taxa de incidência de indivíduos em tratamento dialítico seja de 193 pacientes por milhão (SBN, 2018). Além disso, é importante destacar que a DRC é classificada como uma doença que apresenta alta taxa de morbidade e mortalidade, tendo em vista que a taxa anual de mortalidade dos pacientes que são submetidos a algum tipo de tratamento, é de 15,2% (LEHMKUL; MAIA; MACHADO, 2009).

Para a insuficiência renal, há três tipos de tratamento, sendo elas nomeadas como terapia substitutiva do tipo hemodiálise, diálise peritoneal e o transplante renal, embora cerca de 92% dos pacientes com insuficiência renal estão em tratamento hemodialítico (FERREIRA; PEREIRA, 2020). Apesar de ser a menos utilizada, a terapia mais efetiva e com menor taxa de mortalidade é o transplante renal, podendo garantir uma melhor qualidade de vida ao paciente (GOUVEIA *et al*, 2017). Porém não abrange todos os doentes renais, pois não há quantidade suficiente de doadores vivos e de órgãos compatíveis com o receptor, ao contrário da diálise, que não possui pré-requisito para realizar.

Essas terapias são de grande importância para pacientes com grau elevado de comprometimento renal, já que quando a insuficiência renal chega a níveis muito baixo de competência, algumas substâncias e toxinas são acumuladas no sangue, na qual é conhecido como estado urêmico ou uremia, e é preciso que haja um tratamento substitutivo quando o rim não tem a capacidade suficiente de manter as funções (PECOITS; RIBEIRO, 2014). Quando não há a excreção de forma correta dessas substâncias, elas são acumuladas no sangue e causam alguns sinais e sintomas, como por exemplo o aumento da pressão arterial em decorrência do acúmulo de sódio e líquido, edema e/ou acúmulo de líquidos nos pulmões em decorrência da dificuldade de eliminação de água, arritmias cardíacas em decorrência do acúmulo de potássio, calcificação vascular em decorrência ao acúmulo de fósforo e cálcio causando a deposição nos tecidos moles, além de prurido em decorrência ao acúmulo de fósforo (BORTOLOTTO, 2008) (CARVALHO; CUPPARI, 2011) (RIELLA, 2018).

Níveis elevados de potássio e o fósforo são, em geral, os mais comumente observados nesta população e representam um dos maiores desafios para a equipe de saúde, especialmente, nutricionistas.

O potássio está presente na composição de vários alimentos de origem animal e vegetal. Quando ingeridos em excesso por esta população que já apresenta um grau avançado de comprometimento renal pode gerar a hipercalemia, que é o acúmulo de fósforo no sangue, e em decorrência disso, pode causar arritmias cardíacas devido que o aumento da concentração de potássio, há alterações da despolarização atrial e ventricular e na repolarização (WEINER; WINGO, 1998). Por outro lado, o fósforo está presente principalmente em alimentos de origem animal e também em aditivos à base de fósforo inorgânico, como ácido fosfórico (INS 338), fosfato monossódico (INS 339i), fosfato

monopotássio (INS 340i), que estão presentes em alimentos ultraprocessados como embutidos, refrigerantes à base de cola e queijos (RAMOS; CUPPARI, 2018). A hiperfosfatemia está relacionada à calcificação dos órgãos moles, em decorrência à associação do fosfato com o cálcio sérico e a precipitação nos tecidos (FERREIRA; PEREIRA, 2020). Diante disso, o controle da ingestão dietética de potássio e fósforo se faz necessária para manter níveis séricos dentro da normalidade, a fim de evitar a sobrecarga do indivíduo com DRC. Outra estratégia para a redução dos níveis séricos de fósforo é a utilização de quelantes de fósforo como, por exemplo, cloridrato de sevelamer (Renagel®) e acetato de cálcio (Acetacal®).

Sabe-se que o fósforo está presente em diversos tecidos do corpo humano como, por exemplo, constituinte de membranas celulares, ossos, atuam na sinalização celular, no transporte de oxigênio e na mineralização óssea (RIELLA, 2018). Portanto, este mineral é considerado fundamental ao organismo, mas deve-se ter cuidado com seus níveis séricos, pois ele está relacionado à mortalidade, sendo sugerido que em algumas ocasiões, o P é tóxico ao organismo, já que causa malefícios à células cardíacas (OLIVEIRA E MOYSÉS, 2010).

O indivíduo em tratamento hemodialítico apresenta uma resistência à ação de um hormônio responsável por promover a fosfatúria, conhecido como fator de crescimento fibroblástico 23 (FGF 23) (OLIVEIRA E MOYSÉS, 2010). Este hormônio foi identificado no ano 2000 por Tetsuo Yamashita, Masazumi Yoshioka e Nobuyuki Itoh (YAMASHITA; YOSHIOKA; ITOH, 2000).

O FGF 23 é produzido no osso e tem como alvo de ação, os rins. Para que o FGF 23 promova, de fato, a fosfatúria é preciso um co-receptor conhecido como Klotho. O Klotho é responsável por aumentar a afinidade do receptor FGF, o FGFR, com o FGF 23 e assim atuar diretamente nos tubulos renais, controlando a fosfatúria (OLIVEIRA E MOYSÉS, 2010).

O FGF 23 em indivíduos com algum comprometimento renal, apresenta níveis séricos elevados, já que há um constante estado de hiperfosfatemia e há uma dificuldade em ser excretado do corpo, pois o hormônio é eliminado pelos rins (LIU; QUARLES, 2007). Por outro lado, a expressão do Klotho está reduzida quando há redução da taxa de filtração glomerular, gerando a resistência do hormônio FGF23 (RIELLA, 2018).

O FGF23 está associado a doenças cardiovasculares como hipertrofia ventricular esquerda (HVE), calcificação vascular e disfunção endotelial, elevando o risco de mortalidade (BAIA *et al*, 2014). A ação do hormônio de hipertrofia dos cardiomiócitos ocorre independente de Klotho, portanto mesmo com a resistência do FGF 23 nos rins, ele age nos tecidos cardiovasculares ligando-se no FGFR do tipo 4 gerando a ativação da via de sinalização não canônica da calcineurina, na qual está responsável por aumentar o quadro inflamatório do indivíduo (RIELLA, 2018).

O FGF23 reduz a expressão dos co-transportadores Na-Pi-IIa e Na-Pi-IIc presentes nos rins, causando a fosfatúria. Além disso, ele inibe a 1 α -hidroxilase e estimula a 24-hidroxilase no túbulo proximal, diminuindo a síntese de calcitriol e conseqüentemente reduz a absorção intestinal de fosfato (RIELLA, 2018).

Pessoas submetidas a tratamento hemodialítico, apesar de realizarem filtração do sangue de modo artificial, os rins continuam incapazes de exercer suas funções, portanto os níveis de FGF 23 continuam elevados (IAMANISH *et al*, 2004).

2. OBJETIVO GERAL

- Avaliar o efeito do hormônio FGF 23 como um fator de risco para a mortalidade cardiovascular em pacientes submetidos a terapia substitutiva do tipo hemodiálise.

3. OBJETIVO ESPECÍFICO

- Avaliar os efeitos dos impactos da restrição dietética de fósforo nos níveis séricos de FGF 23.

4. METODOLOGIA

O presente estudo trata-se de uma revisão narrativa de artigos publicados nos últimos 20 anos, localizados no banco de dados online PUBMED. Os descritores utilizados para a busca dos artigos foram: "Dietary phosphorus and FGF 23", "FGF 23 and death cardiovascular in hemodialysis", "FGF 23" e "Phosphorus". Além disso, foi realizada uma busca nas referências dos artigos encontrados, a fim de suprir informações relacionadas ao tema. Os artigos selecionados apresentam estudos sobre a relação do FGF 23, fósforo e morte cardiovascular. Foram encontradas 203 referências na busca com as palavras chaves.

Como critério de inclusão os artigos deveriam tratar sobre pacientes que realizam hemodiálise. O processo de seleção dos estudos foi realizado em 3 fases. No primeiro momento, foi feita a leitura de títulos e excluídos artigos de revisão. Na segunda etapa, foi feita a leitura de resumos e excluídos os estudos que tratavam da descrição do hormônio e estudos que buscavam entender outras relações, estudos experimentais, estudos com enfoque em outros tipos de terapia substitutiva. No terceiro momento, foi feita a leitura de texto completo e 24 artigos foram incluídos na construção desta revisão.

5. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Foram selecionados 24 artigos após o processo de inclusão e exclusão como apresentado no fluxograma abaixo (figura 1). Dos artigos excluídos, a maior parte era relacionado a grupos que não foram analisados em relação à idade, grau de comprometimento renal, tipo de terapia substitutiva e tipo de grupo de estudo. Este último critério ocorreu com frequência, provavelmente devido à facilidade de realizar pesquisas experimentais em animais como ratos/camundongos, ao contrário de humanos.

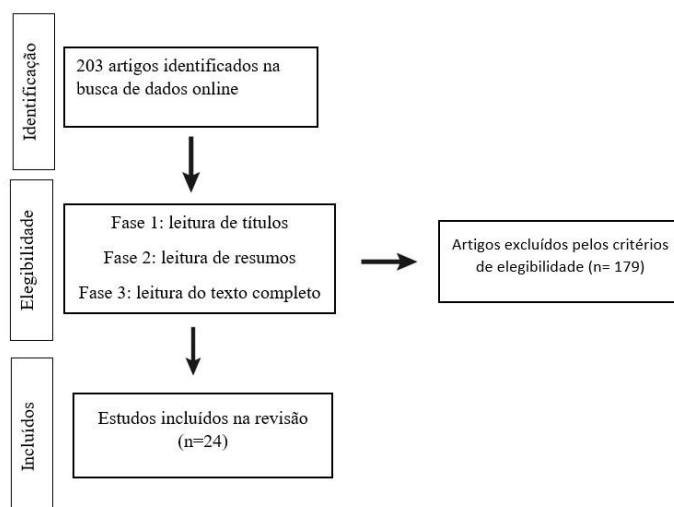


Figura 1. Fluxograma de pesquisa de literatura e critérios de seleção

Os níveis de fósforo sérico regulam a produção e secreção de FGF 23. Além disso, a alteração na concentração de fósforo dietético interfere nos níveis séricos desse hormônio (RIELLA, 2018). A tabela abaixo (Tabela 1) apresenta os artigos que avaliaram a ingestão de fósforo dietético e níveis séricos de FGF23.

Tabela 1. Artigos selecionados sobre alterações do FGF23 na restrição do fósforo dietético.

| Autor/Ano | Número da Amostra | População | Protocolo | Resultados |
|------------------------------|-------------------|--|---|---|
| Moe <i>et al</i> , 2011 | 9 | Pacientes adultos com DRC nos estágios 3 e 4 normofosfatêmicos | Pacientes submetidos a ingestão de dieta vegetariana e pacientes com dieta carnívora por 7 dias | Pacientes com dieta vegetariana tiveram menor excreção urinária de fosfato e reduziu os níveis de FGF 23 em relação aos pacientes com dieta carnívora |
| OLIVEIRA <i>et al</i> , 2010 | 40 | Pacientes adultos com DRC normofosfatêmicos | Suplementação com quelantes de fósforo (Acetato de cálcio e Cloridrato de Sevelamer) durante 6 semanas. Pacientes recebiam apenas 1 quelante. | Durante o tratamento houve um declínio progressivo de PTH sérico e de fosfato urinário. Alterações no FGF 23 ocorreram nos pacientes com sevelamer. |
| TSAI <i>et al</i> , 2020 | 34 | Pacientes adultos em hemodiálise 3x/semana | 2 diferentes dietas com baixo teor de fósforo no período de 9 dias | Um aumento da ingestão de fósforo dietético associou-se ao aumento do iFGF 23. Porém não teve alterações no cFGF |

| | | | | |
|--------------------------------|----|--|---|--|
| ISAKOVA <i>et al</i> , 2013 | 39 | Indivíduos adultos com DRC em estágios 3 e 4 normofosfatêmicos | Durante 3 meses, foram submetidos a 4 tipos de dieta: dieta livre com carbonato de lantânio (dose inicial 1000mg/3x ao dia), dieta placebo, dieta com 900 mg de fósforo com carbonato de lantânio (dose inicial 1000mg/3x ao dia), dieta placebo | Níveis de FGF 23 séricos elevados no grupo da dieta com 900 mg de fósforo e carbonato de lantânio. Na dieta livre com CL, os níveis de FGF 23 permaneceram sem alterações. |
| ISAKOVA <i>et al</i> , 2010 | 16 | Pacientes adultos com DRC em estágios 3 e 4 | Durante 2 semanas, foram submetidos a 4 tipos de dieta: dieta com 750mg de fósforo e carbonato de lantânio (dose 1000 mg/3x ao dia), dieta com 750mg de P mais placebo, dieta com 1500 mg de fósforo com carbonato de lantânio (dose 1000mg/3x ao dia), dieta com 1500 mg de fósforo mais placebo | Não houve redução dos níveis de FGF 23 nos grupos. Houve aumento dos níveis de FGF 23 nos grupos com dieta de 1500mg de fósforo |
| HOUSTON <i>et al</i> , 2013 | 74 | Pacientes adultos com DRC em estágios 3 e 4 | Coletados amostra de sangue no início e no final do estudo e coleta de urina 24h de 2 dias não consecutivos durante 2 semanas e recordatório alimentar de 24h de 2 dias/semana (4 no total) | Concentrações de FGF 23 séricos foram linearmente correlacionadas com as concentrações séricas de fosfato, mas não houve associação significativa de FGF 23 e ingestão dietética de fósforo ou excreção urinária de fósforo. |
| CANCELA <i>et al</i> , 2011 | 72 | Pacientes adultos em hemodiálise 3x/semana | Grupos randomizados para a suplementação com acetato de cálcio e cloridrato de Sevelamer por 1 ano | Inicialmente os níveis de FGF 23 permaneceram elevados e relacionados positivamente ao fósforo sérico. Após 1 ano, níveis de FGF 23 séricos foram reduzidos. |
| GOTO <i>et al</i> , 2014 | 35 | Indivíduos adultos em estágio inicial de DRC (n=15) e em | Foram submetidos a dieta com baixo teor de P (10-15 mg/kg) e proteína (0,6-0,8g/kg) por 4-6 dias | Níveis séricos de FGF 23 diminuíram em ambos os grupos. No grupo de DRC avançada, níveis de |

| | | estágios avançados de DRC (n=20) | fósforo urinário se relacionaram com níveis séricos de FGF 23 |
|--------------------------------|-----|--|--|
| KOVESDY <i>et al</i> , 2018 | 120 | Indivíduos adultos com DRC | Foram submetidos a uma dieta com baixa concentração de fósforo e utilização de quelantes de fósforo (acetato de cálcio dose média de 1334 mg e carbonato de lantânio dose média de 500 mg) por 12 meses |

Dos artigos avaliados, 80% apresentaram a redução dos níveis séricos de FGF 23 por meio da restrição da ingestão dietética de fósforo sérico ou com utilização de quelantes em homens adultos com algum comprometimento renal. 80% dos artigos que utilizaram algum suplemento para reduzir níveis séricos de fósforo, por meio da interferência na absorção intestinal, tiveram resultados positivos nas alterações de FGF 23, e 20% dos artigos não houve alterações.

Baía *et al* afirmam que a elevação dos níveis de FGF 23 causa o aumento da excreção renal de fósforo e uma redução da absorção intestinal desse mineral. Essa afirmação pode ser confirmada com o estudo de Moe *et al*, que comparou a ingestão de dieta vegetariana com a dieta carnívora e seus níveis de FGF 23 plasmáticos. Comparando-as, pode-se presumir que o fósforo dietético, principalmente o de origem animal, influencia nos níveis séricos do hormônio (BAIA *et al*, 2015) (Moe *et al*, 2011).

TSAI *et al*, ao descreverem as variações de FGF 23 inativo (iFGF 23) e FGF 23 circulante (cFGF 23) em pacientes em hemodiálise confirmou que rápidas alterações na ingestão dietética de fósforo é positivamente associada aos níveis de FGF 23 (TSAI *et al*, 2020).

OLIVEIRA *et al* descobriram que pacientes normofosfatêmicos que utilizaram quelantes de fósforo, tiveram redução nos níveis de FGF 23, apesar de níveis plasmáticos de fósforo normais. Em resposta, pode-se supor que a absorção intestinal de fósforo consequentemente o fósforo dietético estão relacionados aos níveis séricos de FGF 23.

A utilização de quelantes de fósforo nos estudos resultou na redução dos níveis plasmáticos de fósforo, porém alterações nos níveis séricos de FGF 23 foram observados após um ano de suplementação (CANCELA *et al*, 2011). Já com carbonato de lantânio, quelante ainda indisponível no Brasil, teve alteração nos níveis de FGF 23 se combinados com uma dieta com restrição de fósforo (ISAKOVA *et al*, 2010).

Os dois artigos que utilizaram o carbonato de lantânio podem ter tido resultados diferentes devido à quantidade de fósforo na dieta restrita. No primeiro, foi observado o aumento dos níveis de FGF 23 quando há dieta restrita com 900 mg de fósforo associado ao carbonato de lantânio, e no segundo, foi observado uma manutenção dos níveis de FGF 23 em dieta com 750mg de fósforo combinado com carbonato de lantânio e um aumento dos níveis séricos de FGF 23 em uma dieta com 1500 mg de fósforo associado ao carbonato de lantânio

(ISAKOVA *et al*, 2013) (ISAKOVA *et al*, 2010). Portanto, é possível que exista um limite permitido de ingestão de fósforo dietético para que não eleve os níveis de FGF 23 séricos.

Já no estudo de KOVEDSY *et al*, níveis séricos de FGF 23 não sofreram alterações. Uma suposição seria em decorrência da quantidade inferior de quelante utilizada, já que nos outros artigos houve alterações nos níveis plasmáticos quando associados ao carbonato de lantânio, em uma dosagem de 1000mg.

Em confirmação ao que foi citado, em um outro artigo, o autor diz que atualmente a restrição de fósforo dietético é um dos métodos utilizados para a redução dos níveis séricos desse hormônio (ROCHA, 2011).

Já na tabela 2, estão apresentados os trabalhos que avaliaram os níveis de FGF 23 e os desfechos cardiovasculares, como por exemplo hipertrofia ventricular esquerda e calcificação ventricular.

Tabela 2. Artigos selecionados sobre relação do elevado nível de FGF23 e risco cardiovascular.

| Autor/Ano | Número da Amostra | População | Protocolo | Resultados |
|-------------------------------|-------------------|--|--|--|
| FAUL <i>et al</i> , 2011 | 3.070 | Indivíduos com insuficiência renal | Análise de FGF23 plasmático de quem realizou ecocardiograma 1 ano depois do estudo CRIC | Concentrações de FGF 23 plasmático igual a 142 RU/ml. Valor 3 vezes maior do que indivíduos sem DRC. HVE associado níveis de FGF 23 |
| GUTIÉRREZ <i>et al</i> , 2008 | 10.444 | Pacientes no início da hemodiálise | Examinou a mortalidade de acordo com níveis de fosfato sérico e analisou níveis de FGF23. E analisou amostra de FGF23 de 200 pacientes que morreram e 200 que sobreviveram durante o primeiro ano de hemodiálise | Níveis altos de fosfato sérico foram associados a um aumento de 20% no risco de morte em comparação com níveis normais. O aumento dos níveis de FGF 23 estava associado a um risco de morte cardiovascular |
| GUTIÉRREZ <i>et al</i> , 2009 | 162 | Pacientes com DRC | Coleta de amostra sanguínea dos níveis séricos de FGF23 e ecocardiograma e radiografia | FGF 23 está associado ao índice de massa ventricular esquerda e HVE em pacientes com DRC |
| KENDRICK <i>et al</i> , 2011 | 1099 | Pacientes com DRC avançada (acompanha mento médio de 2,9 anos) | [] médio de fosfato foi de 4,3 mg/dL e a [] de FGF 23 foi de 392 RU/dL | Associação de FGF 23 com risco elevado para o início da diálise e doenças cardiovasculares |

| | | | | |
|------------------------------|-------|---|--|--|
| KOMABA <i>et al</i> , 2020 | 1.122 | Pacientes em hemodiálise | Coleta de amostra sanguínea dos níveis séricos de FGF23 | Níveis elevados de FGF 23 foram associados à morte cardiovascular |
| JEAN <i>et al</i> , 2009 | 219 | Pacientes em hemodiálise | Coleta de amostra sanguínea dos níveis séricos de FGF23 e índice de morte em 2 anos | A taxa de mortalidade de foi significativamente maior para pacientes com níveis séricos de FGF 23 no quartil superior do que no primeiro quartil |
| HSU, WU; 2009 | 124 | Pacientes em hemodiálise | Foram avaliados para HVE por ecocardiograma e analisados níveis séricos de FGF23 | HVE foi associado a níveis elevados de FGF 23 |
| OLAUSON <i>et al</i> ,2010 | 229 | Pacientes em hemodiálise (n= 94) e diálise peritoneal (n=135); 149 homens e 89 mulheres | Pacientes foram acompanhados por 5 anos ou até transplante ou morte. Foram analisados níveis sanguíneos de FGF23 | Não houve associação entre FGF 23 mais elevado e risco de mortalidade aumentado |
| SUGIMOTO <i>et al</i> , 2014 | 92 | Pacientes em hemodiálise | Coleta de amostra sanguínea dos níveis séricos de FGF23 | O nível sérico de FGF 23 não foi associado ao aumento do risco de mortalidade |
| NOWAK <i>et al</i> , 2014 | 239 | Pacientes em hemodiálise | Coleta de amostra sanguínea dos níveis séricos de FGF23 | Níveis plasmáticos elevados de FGF 23 estão associados ao risco de mortalidade cardiovascular. Klotho não está relacionado |
| SCIALLA <i>et al</i> , 2015 | 511 | Pacientes em hemodiálise; 327 não afro-americanos e 184 afro americanos | Coleta de amostra sanguínea dos níveis de FGF23 e fósforo séricos | Níveis elevados de P e FGF 23 estão associados ao aumento do risco a mortalidade cardiovascular |
| CHONCHOL <i>et al</i> , 2015 | 1340 | Pacientes em hemodiálise | Coleta de amostra sanguínea dos níveis de FGF23 e fósforo séricos | Níveis séricos elevados de FGF 23 estão associados a risco de infecções e eventos cardíacos |

| | | | | |
|-------------------------------|-------|--|---|--|
| BLOCK <i>et al</i> , 2020 | 2.309 | Pacientes em hemodiálise | Acompanhamento por 3 anos. Coleta de amostra sanguínea dos níveis de FGF23 | Níveis séricos de FGF 23 aumentados estão associados a eventos cardiovasculares |
| EL BAZ <i>et al</i> , 2017 | 60 | Pacientes clinicamente estáveis em hemodiálise 3x/semana | Coleta de amostra sanguínea dos níveis de FGF23 e fósforo séricos. Realizaram exames radiológicos como ecocardiograma e radiografia | Níveis elevados de FGF 23 estão presentes em pacientes com calcificação aórtica e coronárias |

Dentre os artigos observados, cerca de 86% apresentaram associação nos níveis plasmáticos aumentados de FGF 23 e eventos cardiovasculares em pacientes em hemodiálise e 14% dos artigos não associaram a morte cardiovascular aos níveis séricos de FGF 23.

Houve um consenso de que os níveis séricos de FGF 23 possuem relação com o aumento do risco de eventos cardiovasculares. Porém, é necessário destacar que o risco cardiovascular foi independente da presença de outras doenças crônicas, como diabetes mellitus e obesidade. Por outro lado, com a presença dessas doenças crônicas, o risco de eventos cardiovasculares é aumentado (VOGT; HAFFNER; LEIFHEIT-NESTLER; 2019).

GUTIÉRREZ *et al* descobriram um aumento de quase 600% no risco de mortalidade aos indivíduos do quartil mais alto dos níveis de FGF 23 em comparação aos indivíduos do quartil inferior. Este resultado sugere que os níveis elevados de fósforo sérico são apenas uma parte do risco cardiovascular, sendo assim, os níveis de FGF 23 podem ser considerados como um biomarcador de morte cardiovascular em pessoas com algum comprometimento renal (GUTIÉRREZ *et al*, 2008). Em um outro estudo, foi encontrado um aumento de duas vezes na mortalidade entre os que possuíam FGF 23 séricos superiores (BHATTACHARYYA *et al*, 2012).

Cerca de 30% dos artigos relacionou HVE e níveis de FGF 23 em pacientes com DRC. A prevalência dessa doença é de 40% em pacientes com estado inicial e cerca de 75-80% em pacientes com estágio final de DRC (VOGT; HAFFNER; LEIFHEIT-NESTLER; 2019). Segundo FAUL *et al*, o FGF 23 está correlacionado à HVE, sendo um agente causador da remodelação cardíaca. Os autores afirmam que a prevalência de HVE está diretamente relacionada ao nível de FGF 23, em cada aumento do hormônio, aumenta a prevalência de HVE excêntrica e concêntrica (FAUL *et al*, 2011).

Não sabe-se ao certo como o FGF 23 e a hipertrofia estão correlacionados, mas supõe-se que o hormônio age diretamente nos cardiomiócitos, ligando-se em FGFR que não necessitam de klotho para sua ação, como por exemplo o FGFR4, presente em todo o sistema cardiovascular (FAUL *et al*, 2011). Porém, é necessário mais estudos para a comprovação. Devido a isso, alta concentração de FGF 23 sérico e baixa expressão de klotho circulante, pressupõe ser tóxico para as células cardíacas, principalmente em pacientes com DRC.

BAIA *et al* descobriram uma associação entre o FGF 23 e o peptídeo natriurético pró-atrial médio-regional (MR-proANP) e a porção N-terminal do pró-hormônio do peptídeo natriurético do tipo B (NTproBNP), que estão presentes na parede ventricular esquerda,

associada com copeptina, um peptídeo estável derivado do precursor da vasopressina. Esses marcadores estão relacionados à insuficiência cardíaca e apesar de essas associações estão relacionadas a HVE, não há comprovações de que realmente são correlacionadas, por isso é preciso mais estudos (BAIA *et al*, 2013).

Sabe-se que a hiperfosfatemia é associada à calcificação vascular. E de acordo com *EL BAZ et al*, níveis elevados de FGF 23 estão presentes em todos os pacientes que apresentaram calcificação aórtica e coronária, mas sem associação. Contudo, o autor afirma que o FGF 23 pode afetar indiretamente a calcificação, devido a seus efeitos nos minerais.

Além dos problemas cardiovasculares citados, estudos indicam que o risco de desenvolver a hipertensão em pacientes com DRC de diferentes idades é de cerca de 45% a mais em pacientes com níveis elevados de FGF 23. Não sabe-se ao certo como essa interação é feita, mas suposições afirmam que o FGF 23 age no sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) (VOGT; HAFFNER; LEIFHEIT-NESTLER; 2019).

Ação do FGF23 gera uma redução na concentração de 1,25- dihidroxivitamina D3, ativando o SRAA. O FGF 23 pode agir também na ativação desse sistema ao suprir diretamente a enzima conversora de angiotensina (ECA), resultando em níveis aumentados de angiotensina II. Além disso, estudo indica que o FGF 23 atua na reabsorção renal de sódio, aumentando as concentrações do co-transportador de sódio e cloro, elevando as concentrações de Na⁺ renal, na qual resulta no aumento do volume plasmático e conseqüentemente a hipertensão (VOGT; HAFFNER; LEIFHEIT-NESTLER; 2019). Porém, é necessário mais estudo para confirmar essas suposições.

Não foi possível ver associação entre FGF 23 e morte cardiovascular nos estudos de SUGIMOTO *et al*, com critério de exclusão de participantes com idades inferiores a 30 anos e superiores a 90 anos, e OLAUSSON *et al*, com participantes com idade média de 55 anos. Este resultado pode ter sido em decorrência da diferença de idade da população de estudo, além de ter sido utilizado uma metodologia diferente dos demais (SUGIMOTO *et al*, 2014). É necessário mais estudo para comprovar essa suspeita.

6. CONCLUSÃO

A ingestão do fósforo dietético está provavelmente associada aos níveis séricos de FGF 23, a redução da ingestão de fósforo dietético apresenta uma redução expressiva dos níveis séricos de FGF 23. Além da redução da ingestão de fósforo dietético, a utilização de quelantes de fósforo parece ser uma boa alternativa para reduzir níveis séricos de FGF 23, embora, mais estudos são necessários para o entendimento desta relação.

Ademais, níveis aumentados de FGF 23 e aumento do risco da mortalidade cardiovascular parecem estar bem estabelecidos na literatura estudada, embora, os mecanismos envolvidos ainda sejam objetos de estudo.

A relação entre níveis séricos de FGF 23 e ingestão de fósforo bem como os desfechos cardiovasculares parecem ser um consenso na literatura, porém são necessários mais estudos para entender os mecanismos envolvidos neste processo.

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BAIA, L.C. *et al.* Fibroblast growth factor 23 and cardiovascular mortality after kidney transplantation. **Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN**, 8(11), 1968–1978. 2013.

BAIA, L. C. *et al.* Fish and omega-3 fatty acid intake in relation to circulating fibroblast growth factor 23 levels in renal transplant recipients. **Nutrition, Metabolism & Cardiovascular Diseases** 24, 1310-1316. 2014.

BAIA, L. *et al.* Phosphate and FGF 23 homeostasis after kidney transplantation. **Nature Reviews | Nephrology**. São Paulo. 2015.

BHATTACHARYYA, N. *et al.* Fibroblast growth factor 23: State of the field and future directions. **Trends Endocrinol Metab.** 2012. December; 23(12): 610-618. doi: 10.1016/j.tem.2012.02.002.

BORTOLOTTI, L.A. Hipertensão arterial e insuficiência renal crônica. **Rev Bras Hipertens** vol.15(3):152-155, 2008.

BLOCK, G. A. *et al.* Fibroblast growth factor 23 as a risk factor for cardiovascular events and mortality in patients in the EVOLVE trial. **Hemodialysis international. International Symposium on Home Hemodialysis** vol. 25,1 (2021): 78-85. doi:10.1111/hdi.12887

CANCELA, A. L. *et al.* Fibroblast growth factor 23 in hemodialysis patients: effects of phosphate binder, calcitriol and calcium concentration in the dialysate. **Nephron. Clinical practice**, 117(1), c74–c82. 2011.

CARVALHO, A.B. CUPPARI, L. Controle da hiperfosfatemia na DRC. Diretrizes Brasileiras De Prática Clínica Para O Distúrbio Mineral E Ósseo Na Doença Renal Crônica | Capítulo 1. **J Bras Nefrol** 2011;33(2):189-247.

CHONCHOL, M. *et al.* Low Vitamin D and High Fibroblast Growth Factor 23 Serum Levels Associate with Infectious and Cardiac Deaths in the HEMO Study. **Journal of the American Society of Nephrology : JASN**, 27(1), 227–237. 2016.

EL BAZ, T. Z. *et al.* Relation of fibroblast growth factor-23 and cardiovascular calcification in end-stage kidney disease patients on regular hemodialysis. **Saudi journal of kidney diseases and transplantation : an official publication of the Saudi Center for Organ Transplantation**, Saudi Arabia. 2017. 28(1), 51–60.

FAUL, C. *et al.* FGF23 induces left ventricular hypertrophy. **J. Clin. Investig.** 2011, 121, 4393-4408.

FERRARI, S.L. BONJOUR, J.P. 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.

FERREIRA, M. PEREIRA, L. Qualidade de vida de pacientes renais crônicos terminais em uso de terapia renal substitutiva. **Rev Enferm Contemp.** Salvador, 2020;9(2):265-278. doi: 10.17267/2317-3378 rec.v9i2.2962

GOUVEIA, D. *et al.* Análise do impacto econômico entre as modalidades de terapia renal substitutiva. **J Bras Nefrol** 2017;39(2):162-171

GOTO, S. *et al.* Dietary phosphorus restriction by a standard low-protein diet decreased serum fibroblast growth factor 23 levels in patients with early and advanced stage chronic kidney disease. **Clinical and experimental nephrology**, 18(6), 925–931. 2014.

GUTIÉRREZ, O. M. *et al.* Fibroblast Growth Factor 23 and Mortality among Patients Undergoing Hemodialysis. **N Engl J Med** 2008;359:584-92. 2008

GUTIÉRREZ, O. M. *et al.* Fibroblast growth factor 23 and left ventricular hypertrophy in chronic kidney disease. **Circulation** vol. 119,19 (2009): 2545-52.

HOUSTON, J. *et al.* Associations of dietary phosphorus intake, urinary phosphate excretion, and fibroblast growth factor 23 with vascular stiffness in chronic kidney disease. **Journal of renal nutrition : the official journal of the Council on Renal Nutrition of the National Kidney Foundation**, 23(1), 12–20. 2013

HSU, H.J. Wu, M.S. Fibroblast growth factor 23: a possible cause of left ventricular hypertrophy in hemodialysis patients. **Am J Med Sci.** 2009;337(2):116-122.

ISAKOVA, T. *et al.* Pilot study of dietary phosphorus restriction and phosphorus binders to target fibroblast growth factor 23 in patients with chronic kidney disease. **Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association**, 26(2), 584–591. 2010

ISAKOVA, T. *et al.* Effects of dietary phosphate restriction and phosphate binders on FGF23 levels in CKD. **Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN**, 8(6), 1009–1018. 2013.

IMANISHI, Y. *et al.* FGF 23 in patients with end-stage renal disease on hemodialysis. **Kidney International**. Vol 65 (2004), pp. 1943-1946

JEAN, G. *et al.* High levels of serum fibroblast growth factor (FGF)-23 are associated with increased mortality in long haemodialysis patients. **Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association**. 24(9), 2792–2796. 2009

KOMABA, H. *et al.* Fibroblast Growth Factor 23 and Mortality Among Prevalent Hemodialysis Patients in the Japan Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study. **Kidney international reports**, 5(11), 1956–1964. 2020.

KOVESDY, C. P. *et al.* Changes With Lanthanum Carbonate, Calcium Acetate, and Phosphorus Restriction in CKD: A Randomized Controlled Trial. **Kidney international reports**, 3(4), 897–904. 2018.

LEHMKUL, A. MAIA, A. MACHADO, M. Estudo da Prevalência de Óbitos de Pacientes com Doença Renal Crônica Associada à Doença Mineral Óssea. **J Bras Nefrol** 2009;31(1):10-7.

LIU, S. QUARLES, L. How Fibroblast Growth Factor 23 Works. Kidney Institute, University of Kansas Medical Center. Kansas City, Kansas. **J Am Soc Nephrol** 18: 1637-1647,2007.

MARINHO, A. GALVÃO, T. SILVA, M. Prevalência de doença renal crônica autorreferida em adultos na Região Metropolitana de Manaus: estudo transversal de base populacional, 2015* . **Epidemiol. Serv. Saúde**, Brasília, 29(1):e2019122, 2020.

MOE, S. M. *et al.* Vegetarian compared with meat dietary protein source and phosphorus homeostasis in chronic kidney disease. **Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN**, 6(2), 257–264. 2011.

NOWAK, A. *et al.* Prognostic value and link to atrial fibrillation of soluble Klotho and FGF23 in hemodialysis patients. **PloS one**, 9(7), e100688. 2014.

OLAUSON, H. *et al.* Relation between serum fibroblast growth factor-23 level and mortality in incident dialysis patients: are gender and cardiovascular disease confounding the relationship?. **Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association**, 25(9), 3033–3038. 2010.

OLIVEIRA,R.MOYSÉS, R. FGF 23: o estado da arte. **J Bras Nefrol** 2010; 32(3):323-331. São Paulo, 2010.

OLIVEIRA, R.B *et al.* Early control of PTH and FGF23 in normophosphatemic CKD patients: a new target in CKD-MBD therapy? *Clin J Am Soc Nephrol.* **2010 Feb;5(2):286-91.**

PECOITS, R. RIBEIRO, S. Unidade 3- Modalidades De Terapia Renal Substitutiva: Hemodiálise e Diálise Peritoneal. **Nefrologia.** Especialização em Nefrologia Multidisciplinar. Unidade UNA-SUS/UFMA. São Luís, 2014.

RAMOS, C.I. CUPPARI, L. Novo olhar sobre a ingestão de fósforo: o que se come aqui se come lá?. *Braz. J. Nephrol.* (**J. Bras. Nefrol.**) 2019;41(1):12-13. DOI: 10.1590/2175-8239-JBN-2018-0231

RIELLA, M. C. Princípios de nefrologia e distúrbios hidroeletrólíticos. 6.ed. Rio de Janeiro: **Guanabara Koogan**, 2018. 1.136 p.: il.; 28 cm.

ROCHA, J.F.V. A importância do controlo dos níveis séricos de fósforo nos doentes com doença renal crónica pré-diálise. Mestrado Integrado em Medicina. Área: Nefrologia. **Faculdade de Medicina da Universidade do Porto.** 2010/2011.

SBN. Sociedade Brasileira de Nefrologia. Publicação Oficial da Sociedade Brasileira de Nefrologia Ano 25 | nº 114. Rio de Janeiro. Abril Maio Junho | 2018.

SCIALLA, J. J. *et al.* Race, Mineral Homeostasis and Mortality in Patients with End-Stage Renal Disease on Dialysis. **American journal of nephrology**, 42(1), 25–34.2015.

SUGIMOTO, H. *et al.* Relationship between serum fibroblast growth factor-23 level and mortality in chronic hemodialysis patients. **International urology and nephrology**, 46(1), 99–106. 2014

TSAI, W. C. *et al.* Acute effects of dietary phosphorus intake on markers of mineral metabolism in hemodialysis patients: post hoc analysis of a randomized crossover trial. **Renal failure**, 43(1), 141–148. 2021.

VOGT, I. HAFFNER, D. LEIFHEIT-NESTLER, M. FGF23 and Phosphate–Cardiovascular Toxins in CKD. **Toxins.** **2019**;11(11):647. doi:10.3390/toxins11110647.

WEINER, I.D. WINGO, C.S. Hyperkalemia: A Potential Silent Killer. **DISEASE OF THE MONTH. J Am Soc Nephrol** 9: 1535-1543, 1998

YAMASHITA, T., YOSHIOKA, M., & ITOH, N. Identification of a novel fibroblast growth factor, FGF 23, preferentially expressed in the ventrolateral thalamic nucleus of the brain. **Biochemical and biophysical research communications**, 277(2), 494–498. 2000.