

**ANDREA HIGA KUBO**

VITAMINA D E SUA RELAÇÃO COM O  
HIPERPARATIREOIDISMO SECUNDÁRIO NA DOENÇA RENAL  
CRÔNICA PRÉ-DIALÍTICA

Tese apresentada à Universidade  
Federal de São Paulo - Escola Paulista  
de Medicina para obtenção do título de  
Mestre em Ciências

São Paulo  
2006

# **Livros Grátis**

<http://www.livrosgratis.com.br>

Milhares de livros grátis para download.

## **ÍNDICE**

I. Introdução .....	01
II. Objetivo .....	12
III. Pacientes e Métodos .....	14
IV. Resultados .....	19
V. Discussão .....	23
VI. Tabelas .....	29
VII. Bibliografia .....	36
VIII. Artigo .....	47

**INTRODUÇÃO**

## I. INTRODUÇÃO

### 1. A vitamina D

A vitamina D é o principal hormônio regulador da homeostase do cálcio no organismo. A 1,25-diidroxivitamina D [ $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  ou calcitriol], o metabólito mais ativo da vitamina D, é essencial para a mineralização óssea devido aos seus efeitos na absorção intestinal de cálcio e fósforo, na regulação da secreção de paratormônio (PTH) e, no tecido ósseo, exerce sua ação estimulando a remodelação óssea, através da inibição da apoptose dos osteoblastos (1).

A principal fonte de vitamina D para o ser humano é a síntese endógena, na pele, como consequência à exposição à luz solar. Estudos mostram que 90-95% das necessidades dessa vitamina podem ser atendidas por meio dessa fonte (2). Estima-se que o organismo utiliza cerca de 3.000 a 5.000 UI de vitamina  $\text{D}_3$  por dia (3). A recomendação dietética de vitamina D para adultos de ambos os sexos é de 200 UI/dia ou 5  $\mu\text{g}$ /dia (4). A necessidade dessa vitamina em pessoas que se expõem regularmente ao sol, em condições apropriadas, é suprida mesmo na ausência de fontes dietéticas (5). A manutenção de níveis suficientes de vitamina D, durante todos os estágios da vida, é necessária. A deficiência de vitamina D na infância gera raquitismo e em adultos precipita ou exacerba a osteoporose e a osteomalácia (6). Sua forma mais ativa, a  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ , tem como principal função a manutenção das concentrações intra e extracelulares de cálcio em níveis normais, por meio de sua ação na regulação do metabolismo do cálcio e fósforo no intestino e ossos (6). Além disso, tem a importante função de suprimir a produção do RNA mensageiro do pré-pró-PTH nas glândulas paratireóides, modulando a

síntese/secreção do PTH. A ação da vitamina D se dá através de um receptor nuclear, pertencente à família dos esteróides/hormônio tireoideano, conhecido como VDR (7). O VDR é expresso em órgãos-alvo clássicos como osso, paratireóides, rins e intestino. Stumpf et al (8) detectaram a presença de VDR em outros tecidos, como células gonadais, timo, pituitária, pâncreas, estômago, mama, dentes, placenta, pele e em células tumorais (mama, leucemia, melanoma, próstata, cólon). Mais recentemente o VDR foi detectado em outros órgãos-alvo, não clássicos, como artérias, coração, sistema imune e sistema nervoso central, o que demonstra ações não-calcêmicas fisiológicas do calcitriol, apontando para potenciais ações terapêuticas dessa vitamina (9).

A vitamina D é uma das quatro vitaminas lipossolúveis, sendo na realidade considerada um hormônio. A vitamina D é, em princípio, biologicamente inativa e requer sucessivas hidroxilações no fígado e rim para a formação da  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ . Poucos alimentos contêm vitamina D e, portanto, a síntese cutânea é a principal fonte desta vitamina. Ela é inicialmente formada a partir do 7-deidrocolesterol (pró-vitamina  $\text{D}_3$ ), o qual, após exposição aos raios-ultravioletas na epiderme, transforma-se em colecalciferol (vitamina  $\text{D}_3$ ), que é transportado aos capilares dérmicos, liga-se a uma proteína carreadora, sendo então transportado ao fígado. Neste sítio, a vitamina  $\text{D}_3$  é hidroxilada no carbono 25, formando a  $25(\text{OH})\text{D}_3$  ou calcidiol, que é então transportada ao rim pela mesma proteína carreadora. A produção de  $25(\text{OH})\text{D}_3$  pelo fígado é regulada por um mecanismo de retroalimentação inibitória (*feedback* negativo) controlado pelo colecalciferol,  $25(\text{OH})\text{D}_3$  e pela  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  (10). No rim, a  $25(\text{OH})\text{D}_3$  entra nas células tubulares por endocitose (mediado por receptor) e então se desliga de sua proteína carreadora para ser hidroxilada, agora, no

carbono 1 (pela enzima 1 alfa-hidroxilase), formando assim a  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ , ou calcitriol. Estudos em seres humanos demonstraram que o néfron distal é o principal sítio de expressão da 1 alfa-hidroxilase, enzima que faz parte do complexo citocromo P450 (11,12). A 1 alfa-hidroxilase é regulada por três fatores: PTH, fósforo e a própria concentração de calcitriol. Nessa última condição, a síntese de calcitriol, mediada pelo VDR, é regulada por *down-regulation* e, sua degradação é feita através da hidroxilação na posição 24, pela enzima 24-hidroxilase. O calcitriol aumenta a atividade da 24-hidroxilase, promovendo assim sua própria inativação. O PTH, ao contrário, diminui a atividade dessa enzima.

O calcitriol ou  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  é ligado aos tecidos através do VDR. A principal ação desse hormônio é a de promover diferenciação do enterócito e absorção intestinal de cálcio, através de um processo transcelular que envolve várias etapas: entrada de cálcio da luz do intestino através da membrana borda em escova, movimento transcelular através do citosol do enterócito e extrusão de cálcio contra um gradiente de concentração da membrana basolateral, em direção ao plasma ou interior da lâmina própria. Existe ainda uma via paracelular, que ocorre especialmente no duodeno, na qual a movimentação passiva do cálcio se dá pelas junções estreitas (*tight junctions*) e está diretamente relacionada à concentração de cálcio na luz intestinal. O calcitriol afeta ambas as vias transcelular e paracelular do transporte de cálcio (13). Além de suas ações envolvendo o cálcio, a  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  também aumenta a absorção intestinal de fósforo da dieta, especialmente em jejuno e íleo, através do influxo de fósforo dependente de sódio pela membrana borda em escova do intestino. Diferentemente do cálcio, o principal determinante para este

transporte é a concentração de fósforo da dieta e não a concentração de vitamina D (14).

Juntamente com o intestino, o rim é um dos principais órgãos envolvidos na regulação da homeostase do cálcio pela vitamina D. Quase 100% do cálcio filtrado é reabsorvido ao longo do néfron (cálcio ligado a proteínas). O túbulo proximal absorve 65% do cálcio filtrado, 20% ocorre na alça de Henle e os 10% restantes são absorvidos em túbulo distal e duto coletor. Esse processo ocorre por transporte ativo, envolvendo proteínas ligadoras de cálcio dependentes de vitamina D (calbindinas). Neste sítio o cálcio é regulado tanto pela vitamina D quanto pelo PTH; a  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  aumenta a quantidade de RNA mensageiro para o receptor de PTH e este, por sua vez, gera hiperpolarização da membrana, estimulando a entrada de cálcio na célula tubular distal. Portanto, a vitamina D tem papéis críticos no rim, regulando a excreção de cálcio e fósforo e, como já dito anteriormente, sua própria síntese, através da inibição da 1 alfa-hidroxilase e indução da 24-hidroxilase (15).

A mineralização óssea normal também depende da vitamina D. O esqueleto adulto passa por constantes fases consecutivas de reabsorção e formação ósseas, em cujo processo final, a quantidade de osso reabsorvida deve ser equivalente à quantidade de matriz mineralizada formada. Em geral, esse ciclo de remodelação tem a duração de 100 a 130 dias e permite a manutenção da homeostase do cálcio. O processo de remodelação envolve basicamente três tipos de células: osteoblastos, osteoclastos e osteócitos, os quais sofrem influência dos hormônios calcitropicos, entre eles, o calcitriol, principal regulador da remodelação óssea (16). Nos osteoblastos a vitamina D exerce efeito direto, estimulando a atividade osteoblástica, regulando a síntese



de osteocalcina (proteína responsável pela mineralização óssea) e gerando a síntese de citocinas no osso, que promovem a diferenciação dos osteoclastos (17). Estes, quando jovens, expressam receptores de vitamina D e, de acordo com o estágio de desenvolvimento da célula, a vitamina D pode estimular ou inibir sua expressão fenotípica, definindo assim o destino da célula. Os osteoclastos maduros, por sua vez, não possuem VDR, mas a  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  age em seus precursores e em macrófagos, induzindo a expressão de enzimas específicas que promovem a reabsorção óssea (18). Já nos osteócitos, o exato papel da vitamina D é ainda desconhecido.

Estudos recentes colocam em dúvida o fato de que a  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  seja o único metabólito que promova absorção intestinal de cálcio e fósforo e regula a síntese de PTH. Na verdade, por causa da afinidade da  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  pelo VDR ser da ordem de 2400 vezes maior que da  $25(\text{OH})\text{D}_3$ , níveis plasmáticos fisiológicos dessa última, apesar de 1000 vezes maiores, seriam teoricamente incapazes de exercer, por si só, qualquer efeito biológico significativo (19,20). No entanto, estudos *in vitro*, utilizando técnicas de ativação transcricional, têm revelado um potencial papel fisiológico para a  $25(\text{OH})\text{D}_3$ , independente da  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ . Qaw e cols. (21) demonstraram que a  $25(\text{OH})\text{D}_3$  foi 500 vezes menos efetiva que o calcitriol, diferentemente das 2400 vezes anteriormente citadas. Assim, por causa de seus níveis circulantes serem 1000 vezes maiores que os de  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ , o papel fisiológico da  $25(\text{OH})\text{D}_3$ , independente da  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ , é eminentemente possível. Na verdade, Heaney et al demonstraram que a razão molar entre a  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  e a  $25(\text{OH})\text{D}_3$ , capaz de produzir um aumento de 25% na absorção de cálcio em indivíduos saudáveis foi de 1:100 (22). Estes autores concluíram que os níveis plasmáticos

fisiológicos de  $25(\text{OH})\text{D}_3$  podem, por si só, ser responsáveis por 1/8 da capacidade de absorção do cálcio no intestino (22) e, em situações de insuficiência renal, pode atuar nos receptores de vitamina D no lugar da  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  (23).

## **2. O hiperparatireoidismo secundário**

A importância da vitamina D torna-se mais evidente frente a estados patológicos como na doença renal crônica (DRC). A DRC compromete a atividade da  $1\alpha$ -hidroxilase e, conseqüentemente, a produção de  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ . Além disso, nas nefropatias que cursam com síndrome nefrótica, a perda renal da proteína carreadora ligada aos metabólitos da vitamina D, acarreta diminuição dos níveis séricos de calcitriol. A síntese de calcitriol está prejudicada quando o clearance de creatinina cai abaixo de 70 mL/min, devido à diminuição da atividade da 1 alfa-hidroxilase (24,25,26). A redução dos níveis dessa enzima ocorre não só devido ao aumento das concentrações plasmáticas de fósforo, inerente à redução da função renal, mas também, pela própria perda do parênquima renal. Como conseqüência, além da hiperfosfatemia, ocorre uma diminuição na absorção intestinal de cálcio, resultando em hipocalcemia. Esses três fatores (baixos níveis de calcitriol, hipocalcemia e hiperfosfatemia) acarretam o desenvolvimento do então conhecido hiperparatireoidismo secundário (HPT), uma clássica alteração hormonal presente na DRC (27). Além disso, o déficit de vitamina D, presente na DRC, tem sido considerado como o fator primordial responsável pela gênese da osteíte fibrosa, lesão óssea resultante do HPT, e da osteomalácia, caracterizada por grave defeito da mineralização óssea, cuja principal marca é o grande acúmulo de matriz osteóide não-calcificada (23,28,29).

O HPT caracteriza-se basicamente pela hipersecreção de PTH e a conseqüente hiperplasia das glândulas paratireóides, que pode ser do tipo difusa (mais comum) ou nodular. Um fator importante na gênese do HPT é a redução do número de VDRs nas paratireóides (*downregulation*). Tanto a hiperplasia difusa quanto a nodular apresentam essa redução do número de receptores, que, por ser mais acentuada no tipo nodular, provavelmente contribui para a menor responsividade desse tipo de glândula à terapia por vitamina D. Além disso, o déficit de vitamina D na DRC contribui para a menor expressão de seus receptores nas glândulas paratireóides (30).

Com a progressão da DRC e constante estímulo à síntese/secreção de PTH, ocorre desenvolvimento de hiperplasia das paratireóides, resistência óssea a ação calcêmica do PTH, acidose metabólica e retenção de fósforo, fatores agravantes da hipocalcemia (27,31). A partir de então, a homeostase mineral (balanço cálcio/fósforo) é mantida por ação do PTH, através do aumento da reabsorção óssea, com a conseqüente perda de massa e qualidade do tecido ósseo. Quadros mais graves de HPT podem cursar com manifestações esqueléticas importantes, como risco aumentado para osteoporose e fraturas (32,33). Nessa condição, manifestações extra-esqueléticas, como as calcificações de tecido mole e vascular também podem ocorrer (34,35).

Apesar da deficiência/insuficiência de  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  ser importante na gênese do HPT, é a concentração circulante de  $25(\text{OH})\text{D}_3$  que determina o *status* de vitamina D de um indivíduo. A concentração sérica normal de  $25(\text{OH})\text{D}_3$  geralmente é descrita como variando de 8 a 60 ng/mL. Valores séricos inferiores a 10 ng/mL são considerados indicativos da deficiência de vitamina D. A intoxicação por vitamina D ocorre quando a concentração de  $25(\text{OH})\text{D}_3$  é superior

a 150 ng/mL associada a hipercalcemia e hiperfosfatemia. Estudos sugerem que 1.000 IU de vitamina D<sub>3</sub> por dia (síntese cutânea e/ou fonte dietética) são necessários para a manutenção das concentrações normais de 25(OH)D<sub>3</sub> (30 a 40 ng/mL) (2,3,36). Consideram-se valores normais de 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> entre 16 e 60 pg/mL, entretanto sua utilização é de pequeno valor na avaliação da deficiência de vitamina D, pois, à medida que a deficiência progride, há um aumento na produção e secreção do PTH que, nos túbulos renais estimula a atividade da enzima 1- $\alpha$ -hidroxilase. Assim, o HPT associado à deficiência de vitamina D acelera a conversão de 25(OH)D<sub>3</sub> em 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>. Como a concentração circulante de 25(OH)D<sub>3</sub> é aproximadamente da ordem de 100 vezes maior que a da 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>, até mesmo concentrações reduzidas de 25(OH)D<sub>3</sub> no sangue podem proporcionar substrato suficiente para a formação de 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> (37).

Não existe, atualmente, consenso sobre quais níveis de 25(OH)D<sub>3</sub> seriam adequados ao paciente com DRC. Além disso, existe cautela em se corrigir os níveis séricos de 25(OH)D<sub>3</sub>, visto que o fato de sua meia-vida ser longa (3 a 4 semanas) poderia gerar quadros de intoxicação por vitamina D, com conseqüente quadros de hipercalcemia graves. Soma-se a isso, a redução dos níveis de PTH, com risco do desenvolvimento de doença óssea adinâmica e de calcificações extra-esqueléticas, principalmente vasculares (35,38).

Recentemente, o guia de práticas clínicas para prevenção e tratamento dos distúrbios do metabolismo mineral ósseo, *Kidney Disease Outcomes Quality Initiative* (K/DOQI, 2003) (39), desenvolvido nos Estados Unidos, sugere que nos pacientes com DRC em estágio 3 e 4 (clearance de creatinina entre 10 e 59 mL/min) deve-se dosar os níveis séricos de 25(OH)D<sub>3</sub> (e não de 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>, já que a primeira reflete os estoques de vitamina D no organismo)

quando os níveis de PTH estiverem acima do nível-alvo para tal estágio de DRC (PTH-intacto entre 35-70 pg/mL para estágio 3 e entre 70-110 pg/mL para o estágio 4). Também define que níveis de 25(OH)D<sub>3</sub> < 5 ng/mL designam deficiência severa de vitamina D, níveis entre 5 e 15 ng/mL designam deficiência moderada e níveis entre 16 e 30 ng/mL, insuficiência de vitamina D. Consideram-se, portanto, como níveis adequados de vitamina D aqueles acima de 30 ng/mL (suficiência), pois estudos anteriores já demonstraram que na vigência de níveis abaixo desse valor há aumento no PTH sérico, redução de densidade mineral óssea e aumento no risco de fraturas de punho em idosos acima dos 60 anos (40).

Nos pacientes com DRC em estágio 3 e 4, a prevenção e tratamento da insuficiência por vitamina D evita a osteomalácia e reduz a frequência e severidade do HPT. Assim, pacientes com níveis de 25(OH)D<sub>3</sub> < 30 ng/mL devem receber suplementação com vitamina D<sub>2</sub> (ergocalciferol) desde que os níveis de cálcio não excedam 10,2 mg/dL e os de fósforo não excedam 4,6 mg/dL.

Apesar de vários estudos sobre 25(OH)D<sub>3</sub> nos pacientes em diálise, há poucas referências na fase pré-dialítica (26,41,42,43,44,45). Todos esses estudos foram conduzidos em populações do hemisfério norte, mostrando que a maioria dos pacientes nos estágios 3 e 4 de DRC tinham níveis abaixo de 30 ng/mL. Em um desses estudos, deficiência leve/insuficiência de 25(OH)D<sub>3</sub> [definida pelo K/DOQI] esteve presente em 80% dos pacientes (44).

No Brasil sempre se considerou que a deficiência de vitamina D seria menor em função da localização territorial, na sua maior parte, na região tropical, onde a incidência de luz solar é considerada abundante. Há relato de

poucos estudos que avaliaram o *status* de vitamina D no país. O primeiro realizado em Recife, região com significativa irradiação solar durante o ano todo, mostrou que crianças desnutridas apresentavam os mesmos níveis de 25(OH)D<sub>3</sub> que crianças eutróficas da mesma região, indicando que os níveis normais de vitamina D observados devem ser resultantes da intensa irradiação solar a que essas crianças são submetidas diariamente (46). Os autores também observaram que, comparando as concentrações de vitamina D, os 2 grupos de crianças brasileiras apresentavam valores superiores aos de crianças inglesas. Um estudo recente, em nosso meio, avaliou a densidade mineral óssea de pacientes em tratamento conservador, mostrando que a 25(OH)D<sub>3</sub> encontrava-se em nível suficiente, inclusive nos pacientes com baixa densidade mineral óssea (47). Por outro lado, um estudo que incluiu 250 idosos residentes em São Paulo observou uma elevada e inesperada prevalência de deficiência (15,4%) e insuficiência (41,9%) de vitamina D (48). Esse último achado é bastante semelhante àquele encontrado em países com menor irradiação solar.

Assim, faz-se necessário avaliar os níveis de vitamina D, principalmente da 25(OH)D<sub>3</sub> em pacientes com DRC nos seus vários estágios e estabelecer seu real papel na gênese do HPT nessa população.

**OBJETIVO**

## **II. OBJETIVO**

Estabelecer a distribuição dos níveis de 25-hidroxivitamina D entre os diferentes estágios da doença renal crônica, identificando seu possível papel no metabolismo mineral e na gênese do hiperparatireoidismo secundário de pacientes na fase pré-dialítica.



***PACIENTES E MÉTODOS***

### III. PACIENTES E MÉTODOS

#### 1. Pacientes

A partir de um corte transversal foram estudados 51 pacientes adultos (maiores de 18 anos) acompanhados regularmente no ambulatório de tratamento conservador da Disciplina de Nefrologia da UNIFESP. Os pacientes foram incluídos no estudo e classificados em grupos de acordo com a função renal, em estágios 2 a 4 conforme a classificação do *Guia de práticas clínicas para prevenção e tratamento dos distúrbios do metabolismo mineral ósseo (K/DOQI)* (39), obedecendo estritamente os critérios de inclusão e exclusão.

Critérios de inclusão: idade > 18 anos, mínimo de 3 meses em acompanhamento ambulatorial para doença renal crônica e clearance de creatinina entre 15 e 90 mL/min.

Critérios de exclusão: pacientes que tomavam medicação durante os últimos 6 meses com reconhecida influência sobre o metabolismo mineral, tais como, corticosteróides, vitamina D, anti-convulsivantes, terapia de reposição hormonal e quelantes de fósforo. Pacientes com hepatopatia, doença inflamatória crônica, neoplasias e doença granulomatosa também foram excluídos. Nenhum paciente havia sido paratiroidectomizado ou apresentava história de fratura patológica.

O protocolo de estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética da Escola Paulista de Medicina - UNIFESP e todos os pacientes assinaram um consentimento informado.

## **2. Determinações laboratoriais**

As amostras de sangue foram coletadas em jejum e as dosagens bioquímicas e hormonais foram realizadas no laboratório do Hospital do Rim e Hipertensão, exceto as dosagens de 25-hidroxivitamina D e 1,25-dihidroxivitamina D que foram realizadas na Central de Radioimunoensaio de São Paulo (CRIESP). As amostras de sangue para determinação de vitamina D foram congeladas em freezer a  $-80^{\circ}\text{C}$  em frascos protegidos de luz. Os valores de 25-hidroxivitamina D foram categorizados de acordo com a classificação do K/DOQI (39) considerando valor  $< 5$  ng/mL como deficiência severa, entre 5 e 15 ng/mL como deficiência leve, entre 16 e 30 ng/mL como insuficiente e valor ideal  $> 30$ ng/mL.

Os seguintes parâmetros laboratoriais foram analisados:

Cálcio iônico (Cai)

Método: eletrodo íon seletivo (COBAS MIRA PLUS)

Valor referência: 1,11 - 1,40 mmol/L

Fósforo (P)

Método: espectrofotometria (COBAS MIRA PLUS)

Valores de referência: 2,3 - 4,6 mg/dL

Fosfatase alcalina total (FA)

Método: enzimático colorimétrico

Valores de referência: 35 - 129 U/l

PTH intacto (PTH<sub>i</sub>)

Método: imunoquimioluminescência

Valores de referência: 10 - 65 pg/mL

25-hidroxivitamina D [25 (OH)D<sub>3</sub>]

Método: radioimunoensaio (DiaSorin kit, Stillwater, MN, USA)

Valores de referência: 8,9 – 46,7 ng/mL

1,25 dihidroxivitamina D [1,25 (OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>]

Método: radioimunoensaio (DiaSorin kit, Stillwater, MN, USA)

Valor de referência: 15,9 – 55,6 pg/mL

Albumina

Método: colorimétrico

Valor de referência: 3,4 - 4,8 g/dL

Bicarbonato

Método: potenciométrico

Valor de referência: 23 a 27 mmol/L

Clearance de Creatinina (Cl<sub>cr</sub>)

Método: picrato alcalino

Valor de referência: 90–120 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>

Proteinúria de 24 horas (proteinúria)

Método: colorimétrico

Valor de referência: valores < 0,15 g/24h

### 3. Análise Estatística

Os resultados estão expressos como média  $\pm$  desvio padrão (DP) ou mediana e extremos de acordo com a característica de distribuição da variável estudada, avaliada pelo teste de Kolmogorov-Smirnov. A distribuição da variável PTHi foi não-paramétrica e, então, convertida em logPTH. A análise de correlação univariada foi realizada pelos métodos de Spearman ou Pearson conforme a característica das variáveis. Um modelo de regressão múltipla foi realizado com o intuito de se estabelecer os fatores determinantes do PTHi.

As comparações entre os grupos foram realizadas através do teste ANOVA para variáveis independentes e o método do Qui-quadrado foi utilizado para as comparações das variáveis categóricas.

A análise estatística foi realizada através do *software* SPSS, versão 13 (SPSS Inc, Chicago, IL, USA).

Um valor de  $p < 0,05$  foi considerado estatisticamente significativo.

**RESULTADOS**

#### IV. RESULTADOS

Foram estudados 51 pacientes, sendo 33 (65%) homens e 18 (35%) mulheres com idade média  $51,7 \pm 10,3$  anos, em tratamento conservador há 32 meses (3-362). Doze (66,6%) mulheres eram amenorreicas. Dos 51 pacientes estudados, 25 (49%) eram brancos, 19 (37,2%) eram pardos, 5 (9,9%) eram negros e 2 (3,9%) amarelos. As causas de DRC foram hipertensão em 18 (35,2%) pacientes, diabetes mellitus em 15 (29,4%), etiologia indeterminada em 8 (15,6%) pacientes, outras causas em 7 (13,7%) pacientes, nefrite túbulo intersticial em 2 (4%) pacientes e glomerulonefrite crônica em um único (2%) paciente.

Os pacientes apresentavam sobrepeso, em média, com índice de massa corpórea (IMC) de  $26,4 \pm 4,2$  kg/m<sup>2</sup> (valor referência = 18,5-24,9 kg/m<sup>2</sup>) (49). Todos os pacientes recebiam orientação para ingestão dietética com baixo teor protéico (0,6 to 0,8 g/kg/dia).

A tabela 1 mostra os parâmetros demográficos e clínicos dos pacientes de acordo com a classificação dos estágios de DRC determinados pelo K/DOQI (39). Não houve diferença estatisticamente significante entre os grupos no que se refere à idade, sexo, cor, presença de diabetes mellitus, duração de DRC e IMC.

A tabela 2 apresenta a comparação entre os parâmetros bioquímicos e hormonais distribuídos de acordo com os estágios da DRC. A análise através de ANOVA demonstrou que o  $\text{Ca}^{2+}$  e a  $25(\text{OH})\text{D}_3$  foram significativamente menores no estágio 4, comparados ao estágio 3. O fósforo, PTHi e proteinúria foram significativamente maiores no estágio 4 comparado aos estágios 2 e 3. Não houve

diferença relacionada à distribuição das faixas de 25(OH)D<sub>3</sub> ( $\leq 30$  ou  $> 30$  ng/mL) entre os diversos estágios. A maioria (86%) dos pacientes apresentaram valores de fósforo dentro dos valores de referência do método. Embora não significante, houve uma tendência para o aumento da frequência de HPT com a evolução da DRC ( $p=0,09$ ). Não houve diferenças com relação aos níveis de 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>, bicarbonato e albumina nos vários estágios da DRC.

Baseado na classificação do K/DOQI, nenhum paciente apresentou deficiência severa de 25(OH)D<sub>3</sub> ( $<5$  ng/mL) e 28 pacientes (55%) encontravam-se dentro dos valores considerados adequados. No estágio 2, não havia pacientes com deficiência leve e apenas 5 pacientes (50%) apresentavam níveis de 25(OH)D<sub>3</sub> insuficientes. No estágio 3, somente um paciente (4%) tinha deficiência leve, enquanto 7 (28%) tinham níveis de 25(OH)D<sub>3</sub> insuficientes. No estágio 4, 4 (25%) pacientes apresentavam deficiência leve (25%) e 6 (37,5%) eram insuficientes.

Com relação às correlações univariadas, observou-se correlação positiva da 25(OH)D<sub>3</sub> com o Cai ( $p < 0,0001$ ;  $r = 0,53$  Fig 1A) e albumina ( $p < 0,0001$ ;  $r = 0,65$  Fig1B) e, negativa, com o log PTH ( $p = 0,0006$ ;  $r = -0,46$  Fig1C) e proteinúria ( $p = 0,0003$ ;  $r = -0,48$  Fig1D). Não houve correlação entre a 25(OH)D<sub>3</sub> e a 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> ( $p = 0,10$ ;  $r = 0,23$ ).

Aproximadamente 62% dos pacientes tinham PTHi acima dos valores preconizados pelo K/DOQI e observou-se HPT em 40% destes pacientes no estágio 2, em 60% no estágio 3 e em 81% no estágio 4. Considerando-se apenas os pacientes com níveis de 25(OH)D<sub>3</sub> acima de 30ng/mL, 29,5% destes apresentavam HPT.



Na tabela 3 estão as correlações do log PTH e outros parâmetros. Pode-se observar que o log PTH correlacionou positivamente com fósforo, fosfatase alcalina e proteinúria e, negativamente, com cálcio, bicarbonato, albumina, clearance de creatinina e 25(OH)D<sub>3</sub>. Particularmente, o log PTH não se correlacionou com a 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> e o tempo de DRC.

A análise de regressão múltipla linear (tabela 4) revelou que o clearance de creatinina, o fósforo e a 25(OH)D<sub>3</sub> foram determinantes independentes do log PTH.

**DISCUSSÃO**

## V. DISCUSSÃO

O presente estudo foi realizado para avaliar a distribuição de 25(OH)D<sub>3</sub> nos estágios 2 a 4 de DRC definida pelo K/DOQI e sua influência na gênese do HPT na fase pré-dialítica. A maioria dos pacientes (55%) apresentavam dosagens de 25(OH)D<sub>3</sub> acima de 30ng/mL e esta porcentagem permaneceu constante, até mesmo se desconsiderarmos os pacientes do estágio 2, uma vez que não há recomendação de níveis de 25(OH)D<sub>3</sub>, segundo o K/DOQI, para esse estágio da DRC. Diferentemente de nossos resultados, LaClair e cols (42), em um grande estudo com pacientes em tratamento conservador, demonstraram que apenas 23% dos pacientes com DRC nos estágios 3 e 4 tinham níveis de 25(OH)D<sub>3</sub> acima de 30 ng/mL. Além disso, esses autores acreditavam que o método de análise laboratorial utilizado poderia ter superestimado os níveis de 25(OH)D<sub>3</sub>, fazendo com que o grau de deficiência / insuficiência pudesse ser ainda maior.

A alta prevalência de níveis suficientes de 25(OH)D<sub>3</sub> em nossos pacientes pode ser explicada através da intensa radiação solar presente na maioria das regiões do Brasil (50). De fato, até mesmo crianças brasileiras com desnutrição crônica apresentaram níveis normais de 25(OH)D<sub>3</sub> (46).

Apesar da baixa frequência de deficiência/insuficiência de 25(OH)D<sub>3</sub> em nosso estudo, pacientes no estágio 4 apresentavam níveis de 25(OH)D<sub>3</sub> significativamente menores quando comparados aos outros estágios. Entretanto não foi observada nenhuma correlação entre 25(OH)D<sub>3</sub> e clearance de creatinina. Apesar de alguns estudos demonstrarem a ocorrência de redução dos níveis de 25(OH)D<sub>3</sub> conforme a piora da função renal (42,43), esta

relação não tem sido comprovada. O estudo de LaClair e cols. (42) mostrou uma fraca correlação ( $r= 0,27$ ) entre  $25(\text{OH})\text{D}_3$  e clearance de creatinina.

Uma possível explicação para os menores níveis de  $25(\text{OH})\text{D}_3$  no estágio 4 pode estar relacionado aos maiores níveis de proteinúria nesse estágio. Está bem estabelecido que a  $25(\text{OH})\text{D}_3$  forma um complexo com a proteína carreadora de vitamina D e que níveis de  $25(\text{OH})\text{D}_3$  estão reduzidos nos pacientes com proteinúria (45,51). Colaborando para essa assertiva, nós evidenciamos uma correlação negativa entre  $25(\text{OH})\text{D}_3$  e proteinúria e positiva com a albumina, a qual tem sido relatada estar intrinsecamente associada com a proteína carreadora de vitamina D (26,45,51,52,53). Estudos recentes sugerem que a megalina estaria envolvida na reabsorção tubular do complexo formado pela  $25(\text{OH})\text{D}_3$  e seu carreador e seria responsável pela perda desse complexo na vigência de proteinúria aumentada (54). Infelizmente não pudemos avaliar o papel dessa proteína em nosso estudo. Adicionalmente, o menor nível de  $25(\text{OH})\text{D}_3$  observado no estágio 4 pode também ser conseqüente à condição de doença *per se*, que por fatores tais como, menor atividade física, menor exposição solar e até mesmo menor ingestão de vitamina D tende a ser pior neste estágio da DRC.

A alta freqüência de HPT encontrada em nossa população, com estoques relativamente adequados de vitamina D é surpreendente. De fato, de acordo com o K/DOQI, pudemos observar que 68% de nossos pacientes nos estágios 3 e 4 apresentavam HPT. As recomendações do K/DOQI não estabelecem um valor alvo para PTHi no estágio 2. Entretanto se considerarmos o mesmo valor de PTHi do estágio 3 (35-70 pg/mL) para o estágio 2, observamos que 40% dos pacientes apresentavam HPT. Além disso,

todos os pacientes com HPT no estágio 2 tinham níveis de 25(OH)D<sub>3</sub> abaixo de 30 ng/mL. Houve uma tendência ao aumento da frequência de HPT conforme a progressão da DRC nos diferentes estágios (p= 0,09). Uma forte correlação negativa entre PTH e clearance de creatinina nos permite ressaltar a importância dessa frequência crescente do HPT com a progressão da DRC. As correlações positivas entre PTH e fósforo e negativas entre PTH e cálcio, conferem as características clássicas do HPT na DRC. Além disso, os efeitos do PTH sobre a remodelação óssea podem ser observados através da correlação positiva entre PTH e fosfatase alcalina. O fato de encontrarmos cálcio e fósforo dentro dos valores de referência, não invalida nossa hipótese, sendo um achado comum em fases precoces de DRC (55). Está bem estabelecido que apenas nas fases mais avançadas da DRC possam ser identificadas alterações bioquímicas decorrentes do HPT, como hiperfosfatemia e hipocalcemia. De fato, em nosso estudo, os níveis de fósforo foram significativamente maiores e os de cálcio, significativamente menores no estágio 4 da DRC.

No presente estudo, foram também analisados os fatores que poderiam ter influenciado os níveis de PTH, assim como a frequência de HPT nos estágios da DRC. A análise de regressão múltipla mostrou que a 25(OH)D<sub>3</sub>, o fósforo e o clearance de creatinina foram fatores determinantes de PTH.

As relações do HPT com hiperfosfatemia (31,56,57,58) e com a progressão da DRC (41,59,60) estão bem estabelecidas. Entretanto, apesar da relação entre 25(OH)D<sub>3</sub> e PTH ser bem conhecida, tanto em indivíduos saudáveis (61,62,63) como em pacientes dialisados (23,28), o papel da deficiência/insuficiência de 25(OH)D<sub>3</sub>, no desenvolvimento do HPT em

pacientes pré-dialíticos, ainda permanece pouco compreendido (41,44). Nossos resultados demonstraram que através de análise de regressão múltipla, a  $25(\text{OH})\text{D}_3$  foi um dos fatores preditores independentes do PTH. Por outro lado, a  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  não mostrou nem mesmo uma simples correlação com  $25(\text{OH})\text{D}_3$ , PTH ou função renal.

Em relação a  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ , 84% de nossos pacientes apresentavam níveis dentro dos valores de referência do método e que foram similares nos diversos estágios da DRC. Em pacientes com DRC, o nível plasmático de  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ , em geral, encontra-se normal ou reduzido (23,41,42,59,60,64,65), apesar da elevação do PTH. Níveis normais de  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  diante de altos níveis de PTH deveriam estar elevados, uma vez que, através da ativação da 1 alfa hidroxilase renal, o PTH estimula a conversão da  $25(\text{OH})\text{D}_3$  em  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ . Portanto, níveis “apenas” normais de  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  são, no mínimo, inapropriados e colaboram para supressão insuficiente da síntese do pré-PTH na glândula paratireóide, resultando em aumento na secreção de PTH (66,67). De fato, a afinidade da  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  pelo VDR é 2400 vezes maior que aquela da  $25(\text{OH})\text{D}_3$  e, apesar da concentração plasmática fisiológica de  $25(\text{OH})\text{D}_3$  ser 1000 vezes maior, ela é teoricamente incapaz de exercer qualquer efeito biológico significativo (19,20). Contudo, pesquisas mais recentes têm revelado um papel fisiológico em potencial da  $25(\text{OH})\text{D}_3$  independente da  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ . Heaney e cols mostraram que níveis plasmáticos fisiológicos de  $25(\text{OH})\text{D}_3$  podem ser responsáveis por 1/8 da capacidade de absorção do cálcio no intestino (22) e, em situações de insuficiência renal, a  $25(\text{OH})\text{D}_3$  pode atuar nos receptores de vitamina D no lugar da  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  (23). Então no presente estudo, poderíamos especular

que a 25(OH)D<sub>3</sub> teria um papel adicional na absorção de cálcio no intestino. Esta hipótese pode ser sustentada pela correlação positiva entre cálcio e 25(OH)D<sub>3</sub> e, também, pelos menores valores de Cai e 25(OH)D<sub>3</sub> observados no estágio 4.

Em conclusão, o presente estudo mostrou uma alta prevalência de HPT em pacientes na fase pré-dialítica, conseqüente a níveis de 25(OH)D<sub>3</sub> considerados como suficientes. Além disso, a concentração de 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>, apesar de dentro da faixa da normalidade, pode ser apenas reflexo de uma resposta insuficiente da ação do PTH, em níveis elevados, sobre uma massa renal funcionalmente reduzida. Desta forma, os valores-alvo de 25(OH)D<sub>3</sub>, propostos pelo K/DOQI, deveriam ser revisados e, novos estudos prospectivos, que compreendam a avaliação do tecido ósseo nos pacientes pré-dialíticos, serão necessários para estabelecer os valores adequados de 25(OH)D<sub>3</sub> para essa população com DRC.

**TABELAS E GRÁFICOS**



VI. TABELAS E GRÁFICOS

Tabela 1. Parâmetros demográficos e clínicos.

	<b>DRC 2 (n=10)</b>	<b>DRC 3 (n=25)</b>	<b>DRC 4 (n=16)</b>
Idade (anos) *	50,7 ±12,7	51,0 ± 8,0	53,3 ± 12,1
Sexo [masculino/feminino] – n (%)	7(70) / 3(30)	16(64) / 9(36)	10(62,5) / 6(37,5)
Cor [branca/não branca] – n (%)	5(50) / 5(50)	12(48) / 13(52)	8(50) / 8(50)
Diabetes mellitus [sim/não] – n (%)	1(10) / 9(90)	5(20) /20 (80)	9(56,3) / 7(43,7)
Duração da DRC – meses #	51 (14- 196)	27 ( 7-406 )	40 (3-254)
IMC – kg/m <sup>2</sup>	26,7 ± 4,0	26,7±5,0	25,8 ± 2,9

DRC doença renal crônica; IMC índice de massa corporal.

\* média ± DP; # mediana (extremos).

**Tabela 2. Características clínicas e hormonais dos pacientes de acordo com os estágios da DRC.**

	DRC 2 (n=10)	DRC 3 (n=25)	DRC 4 (n=16)
Cl de creatinina (ml/min) *	71,7 ± 7,4 <sup>a</sup>	43,6 ± 8,3 <sup>b</sup>	19,9 ± 3,5 <sup>c</sup>
Cai (mmol/L)	1,30 ± 0,03	1,32 ± 0,04	1,27 ± 0,07 <sup>a</sup>
Fósforo (mg/dL)	3,3 ± 0,6	3,4 ± 0,5	4,3 ± 0,54 <sup>a, c</sup>
FA (U/L) #	83 (51-131)	123 (37-265)	118 (66-634)
PTHi (pg/mL)	62 (30-83)	81(26-175)	240 (77-548) <sup>a, c</sup>
HPT -N (%)	4 (40)	15 (60)	13 (81)
25(OH)D <sub>3</sub> (ng/mL)	30,0 ± 10,2	34,3 ± 8,2	25,0 ± 10,7 <sup>a</sup>
25(OH)D <sub>3</sub> [≤30/>30 ]-n (%)	5(50) / 5(50)	8(32) / 17(68)	10(62,5) / 6(37,5)
1,25(OH) <sub>2</sub> D <sub>3</sub> (pg/mL)	34,8 ± 14,9	43,8 ± 20,5	35,4 ± 14,9
Bicarbonato (mmol/L)	25,9 ± 5,1	24,5 ± 3,0	22,6 ± 3,2
Albumina (g/dL)	4,4 ± 0,2	4,3 ± 0,4	4,1 ± 0,36
Proteinúria (g/24 hours)	0 (0-0,6)	0 (0-5)	1,14 (0-5) <sup>a, c</sup>

Abreviações: Cl: clearance; Cai: cálcio iônico; FA: fosfatase alcalina total; PTHi: paratormônio intacto.

25(OH)D<sub>3</sub>: 25-hidroxivitamina D; 25(OH)D<sub>3</sub>: ≤ 30 insuficiente, > 30 suficiente;

1,25(OH)<sub>2</sub>D:1,25-dihidroxivitamina D; DRC:doença renal crônica;

HPT: frequência de hiperparatireoidismo

\* média ± DP; # mediana (extremos);

<sup>a</sup> vs DRC 3; <sup>c</sup> vs DRC 2; p<0,001

<sup>b</sup> vs DRC 4; p<0,005

**Tabela 3. Correlações entre parâmetros bioquímicos e log PTH**

	<b>r</b>	<b>p</b>
Cálcio iônico	-0,57	<b>&lt;0,0001</b>
Fósforo	0,50	<b>0,0002</b>
Fosfatase alcalina total	0,36	<b>0,0086</b>
Albumina	-0,39	<b>0,0048</b>
Bicarbonato	-0,32	<b>0,0217</b>
25(OH)D <sub>3</sub>	-0,46	<b>0,0006</b>
1,25(OH) <sub>2</sub> D <sub>3</sub>	-0,19	0,17
Duração da DRC	-0,10	0,45
Clearance de creatinina	-0,67	<b>&lt;0,0001</b>
Proteinúria de 24 horas	0,53	<b>&lt;0,0001</b>

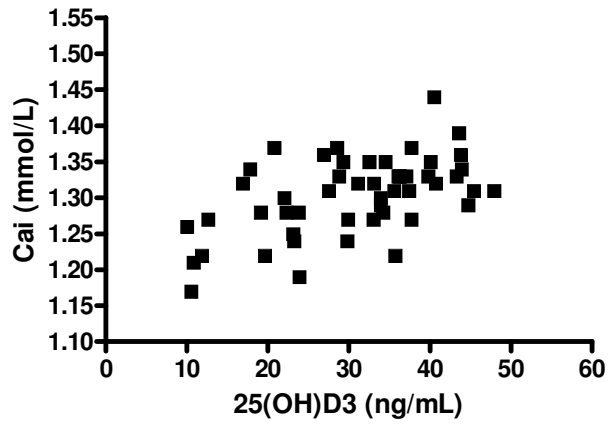
**Tabela 4. Análise de regressão múltipla linear utilizando log PTH como variável dependente.**

	<b>coeficiente <math>\beta</math></b>	<b>p</b>	<b>IC 95%</b>
25(OH)D <sub>3</sub>	-0,320	0,002	-0,017 ; -0,004
Fósforo	0,241	0,03	0,011 ; 0,220
Clearance de creatinina	-0,473	0,001	-0,012 ; -0,004

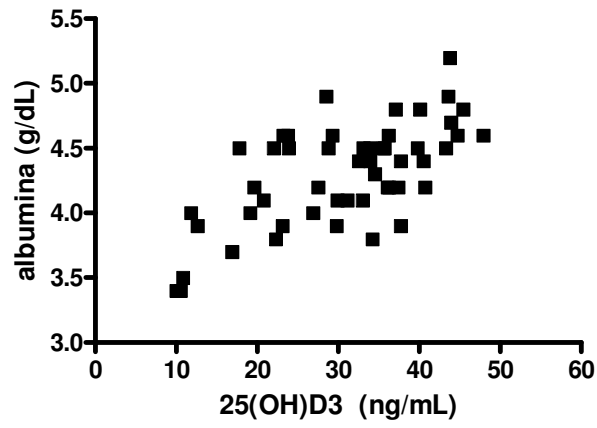
IC 95%: intervalo de confiança para  $\beta$

Figura 1

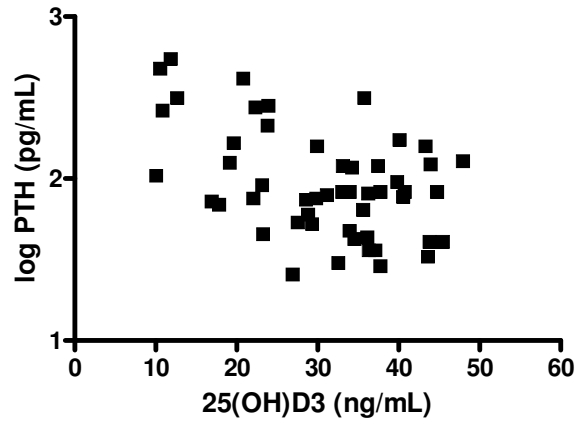
A



B



C



D

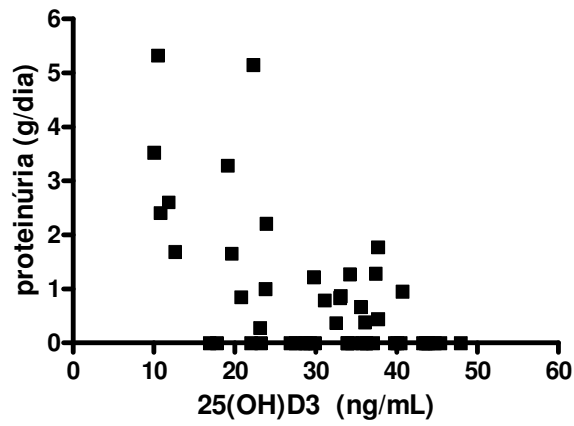


Fig 1 (A) Cálcio iônico versus 25(OH)D<sub>3</sub> ( $r = 0,53$ ,  $p < 0,0001$ ); (B) albumina versus 25(OH)D<sub>3</sub> ( $r = 0,65$ ,  $p < 0,0001$ ); (C) logPTH versus 25(OH)D<sub>3</sub> ( $r = -0,46$ ,  $p = 0,0006$ ); (D) proteinúria versus 25(OH)D<sub>3</sub> ( $r = -0,48$ ,  $p = 0,0003$ ).

**BIBLIOGRAFIA**

## **VII. BIBLIOGRAFIA**

1. Montero-Odasso M, Duque G. Vitamin D in the aging musculoskeletal system: an authentic strenght preserving hormone. *Mol Aspects Med*, 26(3):203-19, 2005.
2. Holick MF, Matsuoka LY, Wortsman J. Age, vitamin D and solar ultraviolet. *Lancet*, 2:1104-5,1989.
3. Heaney RP, Dowell MS, Hale CA, et al: Calcium absorption varies within the reference range for serum 25-hydroxyvitamin D. *J Am Coll Nutr* 22:142-146, 2003
4. Institute of medicine/ Food and nutrition board. Dietary reference intakes for calcium, phosphorus, magnesium, vitamin D and fluoride. Washington: National Academy Press 1997, p.250-87.
5. Arnaud CD & Sanchez SD: Calcium and phosphorus. In: Ziegler EE & Jr. Filer LJ. Present knowledge in nutrition. Washington, DC. ILSI Press; 1996. p.245-55.
6. Holick MF. Vitamin D for health and in chronic kidney disease. *Semin Dial*, 18(4):266-75, 2005.
7. Nagpal S, Na S, Rathnachalam R. Noncalcemic actions of vitamin D receptor ligands. *Endocr Rev*, 26(5):662-87, 2005.
8. Stumpf WE, Sar M, Reid FA, Tanaka Y, DeLuca HF. Target cells for 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> in intestinal tract, stomach, kidney, skin, pituitary and parathyroid. *Science*, 206:1188-1190, 1979.



9. Pinette KV, Yee YK, Amegadzie BY, Nagpal S. Vitamin D receptor as a drug discovery target. *Mini Rev Med Chem*, 3(3):193-204, 2003.
10. Bell NH. Vitamin D-endocrine system. *J Clin Invest*, 76:1-6, 1985.
11. Zehnder D, Bland R, Walker EA, Bradwell AR, Howie AJ, Hewison M, Stewart PM. Expression of 25-hydroxyvitamin D<sub>3</sub>-1alpha-hydroxylase in the human kidney. *J Am Soc Nephrol*, 10:2465, 1999.
12. Portale AA, Halloran BP, Morris RC Jr. Physiologic regulation of the serum concentration of 1,25-dihydroxyvitamin D by phosphorus in normal men. *J Clin Invest*, 83:1494, 1989.
13. Wasserman RH, Fullmer CS. Vitamin D and intestinal calcium transport : facts, speculations and hypotheses. *J Nutr*, 125: 1971-1979, 1995.
14. Lemann J. Intestinal absorption of calcium, magnesium and phosphorus. In: *Primer on Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism*, 2<sup>nd</sup> ed. Favus MJ, ed. New York, Raven Press, p. 46-50, 1993.
15. Chen KS, De Luca HF. Cloning of the human 1 alfa 25-hydroxyvitaminD<sub>3</sub> 24-hydroxylase gene promoter and identification of two vitamin D responsive elements. *Biochim Biophys Acta*, 1263:1-9, 1995.
16. Rosen CJ. Biochemical markers of bone turnover, in: *Osteoporosis: Diagnostic and Therapeutic Principles*, ed. Totowa, NJ: Humana, 129-141, 1996.

17. Chen TL, Li JM, Ye TV, Cone CM, Feldman D. Hormonal responses to 1,25 dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> in cultured mouse osteoblast like cells – modulation by changes in receptor level. *J Cell Physiol*, 126:21-28, 1986.
18. Suda T, Takahashi N, Martin TJ. Modulation of osteoclast differentiation. *Endocr Rev*, 13:66-80, 1992 .
19. Reichel H, Drueke T, Ritz E. The patient with uremia skeletal disorders, in *Oxford Textbook of Clinical Nephrology (vol 3)*. Oxford, Oxford University Press 1997;1954-81.
20. Cunningham J, Makin H. How important is vitamin D deficiency in uremia? *Nephrol Dial transplant*, 12:16-8, 1997.
21. Qaw F, Calverley MJ, Schroeder NJ, Trafford DJ, Makin HL, Jones G. In vivo metabolism of the vitamin D analog, dihydrotacchysterol: Evidence for formation of 1 alpha, 25- and 1 beta, 25-dihydrotacchysterol metabolites and studies of their biological activity. *J Biol Chem* 268:282-92, 1993.
22. Heaney RP, Barger-Lux, MJ, Dowell S, Chen TC, Holick MF. Calcium absorption effects of vitamin D and its major metabolites. *J Clin Endocrinol Metab*, 82:4111-6, 1997.
23. Coen G, Mantella D, Manni M, Balducci A, Nofroni I, Sardella D, Ballanti P, Bonucci E. 25-hydroxyvitamin D levels and bone histomorphometry in hemodialysis renal osteodystrophy. *Kidney Int*, 68:1840-48, 2005.

24. Swartz RD. Fluid, electrolyte, and acid-base changes during renal failure. In Fluid and Electrolytes (3<sup>rd</sup> ed), edited by Kokko JP. Philadelphia: WB Saunders 1997; pp 487-32.
25. Slatopolsky ES, Brown AJ. Vitamin D metabolism. In Vitamin D, edited by Glorieux FH, Pike JW, San Diego, Academic Press, 1997; pp13-32.
26. Ishimura E, Nishizawa Y, Inaba M, Matsumoto N, Emoto M, Kawgishi T, Shoji S, Okuno S, Kim M, Miki T, Morii H. Serum levels of 1,25-dihydroxyvitamin D, 24,25-dihydroxyvitamin D, and 25-hydroxyvitamin D in nondialyzed patients with chronic renal failure. *Kidney Int*, 55:1019-27, 1999.
27. Hendy GN, Hruska KA, Mathew S, Goltzman D. New insights into mineral and skeletal regulation by active forms of vitamin D. *Kidney Int*, 69(2):218-23, 2006.
28. Ghazali A, Fardellone P, Pruna A, Atik A, Achard J-M, Oprisiu R, Brazier M, Remond A, Morinière P, Garabedian M, Eastwood J, Fournier A. Is low plasma 25-(OH)vitamin D a major risk factor for hyperparathyroidism and Looser's zones independent of calcitriol? *Kidney Int*, 55: 2169-77, 1999.
29. Eastwood JB, Harris E, Stamp TB, De Wardener HE; Vitamin D deficiency in the osteomalacia of chronic renal failure. *Lancet*, 2:1209-11, 1976.
30. Silver J, Moallem Eli, Kilav Rachel, Sela Ali, Naveh-Many T. Regulation of the parathyroid hormone gene by calcium, phosphate and 1,25-dihydroxyvitamin D. *Nephrol Dial Transplant*, 13(1):40-4, 1998.

31. Locatelli F, Cannatta-Andia JB, Druke TB, Horl WH, Fouque D, Heimbürger O, Ritz E. Management of disturbances of calcium and phosphate metabolism in chronic renal insufficiency, with emphasis on the control of hyperphosphatemia. *Nephrol Dial Transplant*,17(5):723-31, 2002.
32. Sunlight and vitamin D for bone health and prevention of autoimmune diseases, cancers, and cardiovascular disease. *Am J Clin Nutr* 80:1678S-88S, 2004.
33. Chapuy MC, Preziosi P, Maamer M. Prevalence of vitamin D insufficiency in adult normal population. *Osteoporos Int*: 439-43, 1997.
34. Goodman WG, Goldin J, Kuizon BD, Yoon C, Gales B, Sider D, Wang Y, Chung J, Emerick A, Greaser L, Elashoff RM, Salusky IB. Coronary artery calcification in young adults with end-stage renal disease who are undergoing dialysis. *N Engl J Med*, 342:1478-1483, 2000.
35. Cozzolino M, Brancaccio D, Gallieni M, Slatopolsky E. Pathogenesis of vascular calcification in chronic kidney disease. *Kidney Int*, 68 (2):429-36, 2005.
36. Glerup H, Mikkelsen K, Poulsen L, et al: Commonly recommended daily intake of vitamin D is not sufficient if sunlight exposure is limited. *J Intern Med* 247:260-268, 2000.
37. Holick MF. Vitamina D. In: Shils ME, Olson JA., Shike M., Ross AC. *Tratado de nutrição moderna na saúde e na doença*. 9ª ed. São Paulo: Manole; 2003. p.351-68.

38. Hamdy NA, Kanis JA, Beneton MN, Brown CB, Juttman JR, Jordans JG, Josse S, Meyrier A, Lins RL, Fahey IT. Effect of alfacalcidol on natural course of renal bone disease in mild to moderate renal failure. *BMJ* 310:358-363, 1995.
39. National Kidney Foundation: K-DOQI clinical practice guidelines for bone metabolism and disease. *Am J Kidney Dis*,42 (suppl 3): S1-S201,2003.
40. Lips P, van Ginkel FC, Jongen MJ, Rubertus F, van der Vijgh WJ, Netelenbos JC. Determinants of vitamin D status in patients with hip fracture and in elderly control subjects. *Am J Clin Nutr* 46:1005-1010, 1987.
41. Rickers H, Christiansen C, Christensen P, Christensen M, Rodbro P. Serum concentrations of vitamin D metabolites in different degrees of impaired renal function. Estimation of renal and extrarenal secretion rate of 24,25 dihydroxyvitamin D. *Nephron*, 39:267-71,1985.
42. LaClair RE, Hellmann RN, Karp SL, Kraus M, Ofner S, Li Quian, Graves KL, Moe SM. Prevalence of calcidiol deficiency in chronic kidney disease: A Cross-sectional study across latitudes in the United States. *AJKD*, 45:1026-33,2005.
43. Reichel H, Deibert B, Schmidt-Gayk H, Ritz E. Calcium metabolism in early chronic renal failure. Implications for the pathogenesis of hyperparathyroidism. *Nephrol Dial Transplant*, 6:162-169,1991.

44. Messa P, Vallone C, Mioni G, Geatti O, Turrin D, Passoni N, Crucciatti A. Direct in vivo assessment of parathyroid hormone-calcium relationship curve in renal patients. *Kidney Int*,46:1713-20,1994.
45. Koenig KG, Lindberg JS, Zerwekh JE, Padalino PK, Cushner HM, Copley JB. Free and total 1,25-dihydroxyvitamin D levels in subjects with renal disease. *Kidney Int*,41:161-65,1992.
46. Linhares ER, Jones DA, Round JM, Edwards RT. Effect of nutrition on vitamin D status: studies on healthy and poorly nourished Brazilian children. *The Am J of Clin Nutr*,39:625-30,1984.
47. Lobão RS, Carvalho AB, Cuppari L, Ventura R, Lazaretti-Castro M, Jorgetti V, Vieira JG, Cendoroglo M, Draibe AS. High prevalence of low bone mineral density in pre-dialysis chronic kidney disease patients:bone histomorphometric analysis. *Clin Nephrol*,62(6):432-39,2004.
48. Saraiva GL, Cendoroglo MS, Ramos LR, Araujo LM, Vieira JG, Kunii I, Hayashi LF, Correa MP, Lazaretti-Castro M. Influence of ultraviolet radiation on the production of 25 hydroxyvitamin D in the elderly population in the city of Sao Paulo (23 degrees 34'S), Brazil. *Osteoporos Int*, 16:1649-1654, 2005.
49. Keys A, Fidanza F, Kcarvonem MJ, Kimura N, Taylor HL. Índices of relative weight and obesity. *J Chron Dis*, 25:329-43,1972.
50. The Brazilian reference center for solar and wind energy. <http://www.cresesb.cepel.br>

51. Saha H. Calcium and vitamin D homeostasis in patients with heavy proteinuria. *Clin Nephrol*,41:290-96,1994.
52. Rabkin R, Dahl DC. Hormones and the kidney. In *Diseases of the kidney* (5<sup>th</sup> ed), edited by Scherier RB, Gottschalk CW. Boston: Little Brown 1993; 283-334.
53. Cooke NE, Haddad JG. Vitamin D binding protein, edited by Feldman D, Glorix FH, Pike JW. San Diego, Academic Press 1997,87-104.
54. Hilpert J, Wogensen L, Thykjaer T, Welner M, Schlichting U, Orntff TF, Bachmann S, Nykjaer A, Willnow TE. Expression profiling confirms role of endocytic receptor megalin in renal vitamin D3 metabolism. *Kidney Int*, 62:1672-81,2002.
55. Bricker NS, Slatopolsky E, Reiss E, Avioli LV. Calcium, phosphorus and bone in renal disease and transplantation. *Arch Intern Med*,123(5):543-53,1969.
56. Combe C, Aparicio M. Phosphorus and protein restriction and parathyroid function in chronic renal failure. *Kidney Int*,46:1381-86,1994.
57. Slatopolsky E, Brown A, Dusso A. Role of phosphorus in the pathogenesis of secondary hyperparathyroidism. *Am J Kidney Dis*,37(1 suppl2):S54-7,2001.
58. Slatopolsky E, Brown A, Dusso A. Calcium, phosphorus and vitamin D disorders in uremia. *Contrib Nephrol*,149:261-71,2005.

59. Pitts TO, Piraino BH, Mitro R, Chen TC, Segre GV, Greenberg A, Puschett JB. Hyperparathyroidism and 1,25-dihydroxyvitamin D deficiency in mild moderate, and severe renal failure. *J Clin Endocrinol Metab*,67:876-881,1998.
60. Martinez I, Saracho R, Montenegro J, Llach F. A deficit of calcitriol synthesis may not be the initial factor in the pathogenesis of secondary hyperparathyroidism. *Nephrol Dial Transplant*,11:22-8(suppl 3),1996.
61. Bouillon RA, Auwerx JH, Lissens WD ,PelemansWK. Vitamin D status in the elderly: seasonal substrate deficiency causes 1,25-dihydroxycholecalciferol deficiency. *Am J Clin Nutr*,45:755-63,1987.
62. Khaw KT, Sneyd MJ, Compston J. Bone density, parathyroid hormone and 25-hydroxyvitamin D concentrations in middle aged women. *Br Med J*,305:373-76,1992.
63. LeBoff MS, Kohlmeier L, Hurwitz S, Franklin J, Wright J, Glowacki J. Occult vitamin D deficiency in post menopausal US women with acute hip fracture. *JAMA*, 281:1505-11,1999.
64. Prince RL, Hutchinson BG, Kent JC, Kent GN, Retallack RW. Calcitriol deficiency with retained synthetic reserve in chronic renal failure. *Kidney Int*, 33:722-28,1988.
65. Lomonte C, Antonelli M, Vernaglione L, Cazzato F, Casucci F, Chimienti D, Bruno A, Cocola S, Verrelli AE, Basile C. Are low plasma levels of 25-(OH)vitamin D a major risk factor for hyperparathyroidism independent of calcitriol in renal transplant patients? *J Nephrol*,18:96-101,2005.



66. Silver J, Naveh-Many T, Mayer H, Schmelzer HJ, Popovtzer MM. Regulation by vitamin D metabolites of parathyroid hormone gene transcription in vivo in the rat. *J Clin Invest*,78:1296-301,1986.
67. Christopher Nordin BE, Need Allan G. The relation between serum calcidiol and calcitriol. *BoneKey-Osteovision*,(5):7-16,2005.

**ARTIGO**

**VIII. ARTIGO**

**Adequate levels of 25-hydroxyvitamin D do not prevent secondary hyperparathyroidism in predialysis chronic kidney disease patients**

Andrea Higa, MD<sup>1</sup>, Cristianne Tomiyama, MD<sup>1</sup>, Felype C Barreto, MD<sup>1</sup>, Fabiana R Hernandez MD<sup>1</sup>, Rosa A Moysés, MD, PhD<sup>2</sup>, Sérgio A Draibe, MD, PhD<sup>1</sup>, Maria Eugênia F Canziani, MD, PhD<sup>1</sup>, Aluizio B Carvalho, MD, PhD<sup>1</sup>

<sup>1</sup> *Department of Internal Medicine, Division of Nephrology, Federal University of São Paulo, São Paulo, Brazil*

<sup>2</sup> *Department of Internal Medicine, Division of Nephrology, University of São Paulo, São Paulo, Brazil.*

Running head: **25-OHD in predialysis**

**Adequate levels of 25-hydroxyvitamin D do not prevent secondary hyperparathyroidism in predialysis chronic kidney disease patients**

**ABSTRACT**

**Background:** Vitamin D plays a central role in calcium and phosphate homeostasis, and specific interventions are recommended to prevent or postpone secondary hyperparathyroidism (sHPT) at the various stages of chronic kidney disease (CKD). However, few studies have examined 25-hydroxyvitamin D (25-OHD) levels in patients with CKD not yet on dialysis therapy. The aim of this study was to evaluate the deficiency/insufficiency of 25-OHD during the various CKD stages and its possible role in mineral metabolism in predialysis patients.

**Methods:** This cross-sectional study involved 51 adult subjects from our outpatient clinic for predialysis CKD. Patients were at CKD stage 2, 3 or 4. Fasting blood samples were collected in order to measure albumin, bicarbonate, ionized calcium, phosphorus, total alkaline phosphatase, intact parathyroid hormone, 25-OHD and 1,25-dihydroxyvitamin D. In addition, 24-h urine samples were collected for the determination of creatinine clearance and proteinuria.

**Results:** Based on the Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (K/DOQI) target ranges, no patients presented severe 25-OHD deficiency (< 5 ng/mL), and 25-OHD levels were within the target ranges in 28 patients (55%). Approximately 62% of the patients presented iPTH levels above the K/DOQI targets. Multiple linear regression revealed that creatinine clearance, phosphorus and 25-OHD were independent predictors of log PTH.

**Conclusion:** The prevalence of sHPT in predialysis patients was high, despite the fact that they presented levels of 25-OHD that are considered adequate. Further studies are needed in order to clarify the real target levels for 25-OHD at these stages of kidney failure.

**Key words:** Kidney failure, Chronic, Vitamin D, Hyperparathyroidism

## **INTRODUCTION**

In chronic kidney disease (CKD), calcium-phosphorus imbalance is one of the most significant disorders of electrolyte metabolism. The metabolism of calcium and phosphate is strongly affected by vitamin D and parathyroid hormone (PTH). There is a well-established inverse relationship between plasma PTH levels and plasma 25-hydroxyvitamin D (25-OHD) (1-7). This abnormality occurs early, typically when the glomerular filtration rate drops to 70 mL/min, and progresses as renal function deteriorates (8-10). In subjects with normal renal function, 25-OHD deficiency is associated with osteomalacia, whereas it is a cofactor of impaired mineralization and osteomalacia in CKD patients (11-13).

It has been demonstrated that a moderate reduction in plasma 25-OHD levels plays a role in the development of secondary hyperparathyroidism (sHPT) in hemodialysis patients (11). The sHPT-induced increase in osteoclastic mobilization of skeletal calcium and matrix increases the risk of osteoporosis and fractures (14, 15). In sHPT, which occurs in most CKD patients at some point during the course of the disease, one initial event is a reduction in the serum level of 1,25-dihydroxyvitamin D [ $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ ], resulting from decreased activity of renal  $1\alpha$ -hydroxylase, a substance that converts 25-OHD to its active form.

A few studies have examined 25-OHD levels in CKD patients not yet on dialysis, and levels of 25-OHD have typically been found to be less than what is considered sufficient (10, 16). Therefore, this study was performed to establish the distribution of 25-OHD levels among the different CKD stages and the potential role that 25-OHD plays in mineral metabolism in predialysis patients.

## **SUBJECTS AND METHODS**

### ***Patients***

Fifty-one adult subjects from our outpatient clinic for predialysis chronic kidney disease (CKD) were recruited during regular visits. Patients were at CKD stage 2, 3 or 4, according to Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (K/DOQI) clinical practice criteria (17). Strict inclusion and exclusion criteria were applied. We used the following inclusion criteria: age > 18 years, conservative management of CKD for at least 3 months and creatinine clearance between 15 and 90 mL/min. Patients having taken corticosteroids, vitamin D, antiseizure drugs, hormone replacement therapy or phosphate binders, all of which are known to influence bone metabolism, within the preceding 6 months were excluded, as were those who presented liver disease, chronic inflammatory disease, malignancies or sarcoidosis. None of the patients had previously undergone parathyroidectomy or had a history of bone fracture.

The study protocol was reviewed and approved by the ethics committee of the local institution, and all patients gave written informed consent.

### ***Methods***

This study was cross-sectional. Fasting blood samples were collected from each patient for the measurement of albumin, bicarbonate, ionized calcium (iCa), phosphorus, total alkaline phosphatase (TAP), intact parathyroid hormone (iPTH), 25-OHD and 1,25(OH)<sub>2</sub>D. In addition, 24-h urine samples were collected in order to determine creatinine clearance and proteinuria.

Serum concentrations of iCa, phosphorus, TAP, bicarbonate and plasma albumin were measured using routine laboratory procedures. Serum iPTH was



measured by chemiluminescence (normal values: 10–65 pg/mL; DPC; Medlab, Los Angeles, CA, USA). Blood samples for the determination of vitamin D were stored in dry test tubes in total darkness at  $-80^{\circ}\text{C}$ . Serum 25-OHD and 1,25(OH)<sub>2</sub>D were measured by radioimmunoassay (DiaSorin kit; Stillwater, MN, USA), with normal values of 8.9–46.7 ng/mL and 15.9–55.6 pg/mL, respectively.

Depletion or repletion status of 25-OHD were defined according to K/DOQI clinical practice guidelines:  $< 5$  ng/mL = severe deficiency; 5–15 ng/mL = mild deficiency; 16–30 ng/mL = insufficiency; and  $> 30$  ng/mL = target values.

Creatinine clearance (normal values: 90–120 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>) and proteinuria (normal values  $< 0.15$  g/24 h) were determined using automated methods.

### **Statistics**

Data are expressed as mean  $\pm$  SD or, when appropriate, as median and range. The Kolmogorov-Smirnov test was used to evaluate data distribution. Since iPTH values were non-normally distributed and were submitted to a log transformation. ANOVA analysis was used to compared variables among CKD stages. Linear correlation analysis between variables and backward stepwise multiple linear regression analysis were performed with SPSS software, version 13 (SPSS Inc, Chicago, IL, USA). Values of  $p < 0.05$  were considered statistically significant.

## RESULTS

Of the 51 patients who volunteered for the study, 33 (65%) were men, and 18 (35%) were women. The mean age was  $51.7 \pm 10.3$  years, and 49% of the patients were white. The median duration of the conservative management was 32 months (range 3–362). The causes of renal failure, in order of frequency, were hypertension (n=18), diabetes mellitus (n=15), unknown cause (n=8), other (n=7), tubulointerstitial nephritis (n=2) and chronic glomerulonephritis (n=1). On average, the patients were overweight, the mean body mass index being  $26.4 \pm 4.2$  kg/m<sup>2</sup> (normal range = 18.5–24.9 kg/m<sup>2</sup>) (18). A diet low in protein (0.6 to 0.8 g/kg/day) was regularly prescribed to all patients. Of the 18 women evaluated, 12 (66.6%) were amenorrheic.

Table I depicts the demographic and clinical features of the patients by K/DOQI CKD stage (17). There were no significant differences among the CKD stages in terms of age, gender, ethnicity, diabetes mellitus, CKD duration or body mass index.

Laboratory results are listed in Table II. There were progressive increases in iPTH and phosphorus levels in parallel with advances in CKD stage. However, the majority (86%) of the patients presented phosphorus levels that were in the target range. Using ANOVA, we found that iCa and 25-OHD were significantly higher in stage 3 patients than in stage 4 patients. Phosphorus, iPTH and proteinuria were significantly higher in stage 4 patients than in stage 2 and 3 patients. There were no differences in the distribution of 25-OHD levels ( $\leq 30$  or  $> 30$  ng/mL) among the stages. Based on the K/DOQI criteria, no patients presented severe 25-OHD deficiency, and 28 patients (55%) presented 25-OHD levels that were within the normal range. Only 5 of the stage 2 patients (50%)

presented 25-OHD insufficiency, and none presented mild or severe deficiency. Among the stage 3 patients, only one (4%) presented mild deficiency, although 7 (28%) presented insufficiency. Four (25%) of the stage 4 patients presented mild deficiency, and 6 (37.5%) presented insufficiency.

Univariate correlations showed that 25-OHD correlated positively with iCa ( $r=0.53$ ,  $p<0.0001$ ; Fig. 1A) and albumin ( $r=0.65$ ,  $p<0.0001$ ; Fig. 1B) and negatively with log PTH ( $r=-0.46$ ,  $p=0.0006$ ; Fig. 1C) and proteinuria ( $r=-0.48$ ,  $p=0.0003$ ; Fig. 1D). No correlation was found between  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  and 25-OHD ( $r=0.23$ ,  $p=0.10$ ). Approximately 62% of the patients presented iPTH levels above the K/DOQI targets and were classified as having sHPT. Among the stage 4 CKD patients, 81% met the criteria for having sHPT, compared with 40% of the stage 2 patients and 60% of the stage 3 patients. Considering only the patients with 25-OHD levels above 30 ng/mL (target values); 29.5% of the patients presenting such levels were classified as having sHPT.

Table III shows the univariate analysis between log PTH and the biochemical parameters. There were positive correlations between log PTH and phosphorus, TAP and proteinuria, whereas log PTH correlated negatively with calcium, bicarbonate, albumin, creatinine clearance and 25-OHD. Notably, log PTH did not correlate with  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  or duration of CKD. A backward stepwise regression analysis was performed to identify the predictive factors for log PTH. This multiple regression model used log PTH as the dependent variable and creatinine clearance, proteinuria, phosphorus and 25-OHD as the independent variables.

Table IV shows that creatinine clearance, phosphorus and 25-OHD were identified as independent predictors of log PTH.

## **DISCUSSION**

Long associated with mineral homeostasis, 25-OHD deficiency and insufficiency have recently also been associated with increased risk of falling and fractures, as well as with cancer, hypertension, fibromyalgia-like symptoms, rheumatism, diabetes and depression (14, 15, 19-21). Levels of 25-OHD are dependent on ethnicity (22, 23), exposure to sunlight (24-31) and nutritional status (32, 33).

Patients with CKD or those who are on dialysis are more likely to have low levels of 25-OHD than are individuals with no kidney disease. This is likely due to the fact that CKD patients are typically less active (consequently receiving less sunlight) and consume fewer foods rich in vitamin D, as well as the fact that the hyperpigmented skin present reduced endogenous synthesis of vitamin D<sub>3</sub> (34-36).

Although there have been many studies of 25-OHD in CKD patients on dialysis, few have investigated its status in the predialysis population (10, 16, 25, 37-39). All of those studies involved northern hemisphere populations and showed that the majority of stage 3 and 4 CKD patients presented 25-OHD levels below 30 ng/mL. In one of those studies, K/DOQI-defined 25-OHD insufficiency or mild deficiency were seen in an impressive 80% of the patients evaluated (38). In every region of Brazil, the ultraviolet index is high throughout the year (40). In a recent study designed to assess bone mineral density status, we found that the median level of 25-OHD for predialysis CKD patients in Brazil was within the target values, even for patients with low bone density (41).

The present cohort study was designed to assess levels of 25-OHD in a population of patients with stage 2, 3 or 4 CKD. According to the K/DOQI

criteria, most of our patients (55%) presented levels of 25-OHD that were within the target values. This percentage remained virtually unchanged when the stage 2 patients were excluded from the analysis. However, in a study involving a large sample of CKD patients, LaClair et al. (25) reported that only 23% of stage 3 and 4 CKD patients presented 25-OHD levels above 30 ng/mL. The authors also stated that they might have underestimated the degree of 25-OHD deficiency/insufficiency, since the laboratory method used could have overestimated the 25-OHD levels.

The finding that a high proportion of our predialysis CKD patients presented normal levels of 25-OHD might be explained by the intense solar radiation in most regions of Brazil (40). In fact, even chronically malnourished Brazilian children present normal levels of 25-OHD (42).

Despite the low frequency of 25-OHD deficiency/insufficiency in our study, patients with stage 4 CKD, a more advanced degree of the disease, presented significantly lower mean levels of 25-OHD than did patients at other stages. We found no correlation between 25-OHD and creatinine clearance. Some authors have reported that 25-OHD levels decrease in parallel with declining renal function (25, 37), although that relationship has yet to be convincingly proven. LaClair et al. found a weak correlation ( $r=0.27$ ) between 25-OHD and creatinine clearance (25). The lower levels of 25-OHD seen in the stage 4 patients evaluated in the present study might be related to the higher levels of proteinuria observed at that stage. It is well known that 25-OHD binds to the vitamin-D binding protein and that 25-OHD levels are low in patients with proteinuria (39, 43). Corroborating this assertion, we found that 25-OHD levels correlated negatively with proteinuria and positively with albumin, which is

closely associated with serum vitamin-D binding protein (10, 39, 43-45). The results of recent studies suggest that megalin is involved in the tubular reabsorption of the complex formed by 25-OHD and its carrier, vitamin-D binding protein (46). In addition, the lower 25-OHD levels observed in the stage 4 CKD patients might also be due to the illness per se, which is more severe at that stage.

In the present study, the high frequency of sHPT in a predialysis population presenting relatively adequate vitamin D stores is quite surprising. Indeed, according to the K/DOQI criteria, 68% of our stage 3 and 4 CKD patients had sHPT. The K/DOQI guidelines do not propose any target PTH level for stage 2 CKD. However, if we evaluated stage 2 patients based on the K/DOQI stage 3 PTH range (35–70 pg/mL), 40% of the stage 2 patients would be classified as having sHPT. In addition, all of the stage 2 patients with sHPT presented 25-OHD levels of less than 30 ng/mL.

The frequency of sHPT did trend toward the more advanced stages of CKD in our study sample ( $p=0.09$ ). The negative correlation found between PTH and creatinine clearance lends credence to the idea that sHPT frequency increases in parallel with CKD severity. The positive correlation between PTH and phosphorus, together with the negative correlation between PTH and calcium, is consistent with the well-established profile of sHPT. Furthermore, the effect that PTH has on bone metabolism might be account for the positive correlation between PTH and TAP, suggesting the presence of hyperparathyroid bone disease. The fact that calcium and phosphorus levels were within the normal ranges does not invalidate our hypothesis, since this is a common finding in the earlier stages of CKD (47). As is well known, abnormal

levels of calcium and phosphorus are only seen in the advanced stages of the disease. Accordingly, ionized calcium trended lower at stage 4.

In our study, factors that might have influenced PTH levels, and therefore the frequency of sHPT, were analyzed. A multiple regression analysis identified 25-OHD, phosphorus and creatinine clearance as determinants of PTH.

The relationship between sHPT and hyperphosphatemia (48-51), as well as that between sHPT and the progression of kidney failure (16, 52, 53), are well established. In addition, it has been demonstrated that there is a relationship between 25-OHD and PTH in healthy subjects (54, 55, 56) and in patients on dialysis (11, 13). However, the role that 25-OHD deficiency/insufficiency plays in the development of sHPT in predialysis patients is little understood (16, 38). In the present study, a multiple regression model showed that 25-OHD was one of the independent predictors of PTH production. On the other hand, 1,25(OH)<sub>2</sub>D did not present even a simple correlation with 25-OHD, PTH or kidney function.

The currently prevailing view that 1,25(OH)<sub>2</sub>D is the sole active vitamin D metabolite promoting intestinal absorption of calcium and phosphorus and down-regulating PTH synthesis should be revised. In the present study, 84% of the patients presented normal levels of 1,25(OH)<sub>2</sub>D, which were similar across the different stages of CKD. Similar results have been observed in the majority of studies in the literature. In CKD patients, despite the elevated iPTH levels, plasma levels of 1,25(OH)<sub>2</sub>D are usually either normal or within the lower range of normal (13, 16, 25, 52, 53, 57, 58). Normal 1,25(OH)<sub>2</sub>D levels in the face of high levels of PTH are inappropriate and thus contribute to defective suppression of the synthesis of pre-PTH in the parathyroid glands, leading to



increased secretion of PTH (59, 50). Indeed, because the affinity of  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  for the vitamin D receptor is 2400-fold higher than that of 25-OHD, the 1000 times higher physiological plasma levels of 25-OHD are theoretically unable to exert any significant biological effect on their own (61, 62). However, recent basic research has revealed a potential physiological role for 25-OHD itself, independent of  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ . Heaney et al. showed that physiological plasma levels of 25-OHD alone can account for one-eighth of the intestinal absorption of calcium (63). In addition, Coen et al have demonstrated that 25-OHD can act on the vitamin D receptors in the place of  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  (13). Therefore, we can speculate that 25-OHD plays at least a supporting role to  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  in the intestinal absorption of calcium. The fact that, in the present study, iCa correlated positively with 25-OHD, as well as that levels of iCa and 25-OHD were lower in the stage 4 patients evaluated, supports this hypothesis.

In conclusion, we found the prevalence of sHPT to be high among the predialysis CKD patients studied, despite the fact that so-called adequate levels of 25-OHD were highly prevalent. In addition, the normal levels of  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  seems to be a consequence of an insufficient response by a diminished kidney mass to the action of high levels of PTH. Therefore, the current 25-OHD ranges and thresholds should be revised. Further prospective studies involving reassessment of bone histology in predialysis CKD patients are needed in order to clarify the real target values for 25-OHD in this phase of the disease.

## **REFERENCES**

1. Utiger RD. The need for more vitamin D. *N Eng J Med* 1998;338:828-9.
2. Dawson-Hughes B, Harris SS, Dallal GE. Plasma calcidiol, season and serum parathyroid hormone concentrations in healthy elderly men and women. *Am J Clin Nutr* 1997;65:67-71.
3. Lips P, Wiersinga A, Van Ginkel FC. The effect of vitamin D supplementation on vitamin D status and parathyroid function in elderly subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 1988;67:644-50.
4. Lips P, Duong T, Olesksik A. A global study of vitamin D status and parathyroid function in postmenopausal women with osteoporosis: baseline data from the multiple outcomes of raloxifene evaluation clinical trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:1212-21.
5. Lips P. Vitamin D deficiency and secondary hyperparathyroidism in the elderly: consequences for bone loss and fractures and therapeutic implications. *Endocr Rev* 2001;22:477-501.
6. Gomez Alonso G, Naves Dias M, Rodrigues Garcia M, Cannata Andia JB. Review of the concept of vitamin D "sufficiency and insufficiency". *Nefrologia* 2003;23 (suppl 2):S 73-7.
7. Reinhardt W, Bartelworth H, Jockenhovel F, Schmidt-Gayk H, Wagner K, Heemann UW, Reinwein D, Philip T, Mann K. Sequential changes of biochemical bone parameters after kidney transplantation. *Nephrol Dial transplant* 1998;13:436-42.

8. Swartz RD. Fluid, electrolyte, and acid-base changes during renal failure. In *Fluid and Electrolytes* (3<sup>rd</sup> ed), edited by Kokko JP. Philadelphia: WB Saunders 1997; pp 487-32.
9. Slatopolsky ES, Brown AJ. Vitamin D metabolism. In *Vitamin D*, edited by Glorieux FH, Pike JW, San Diego, Academic Press, 1997; pp13-32.
10. Ishimura E, Nishizawa Y, Inaba M, Matsumoto N, Emoto M, Kawgishi T, Shoji S, Okuno S, Kim M, Miki T, Morii H. Serum levels of 1,25-dihydroxyvitamin D, 24,25-dihydroxyvitamin D, and 25-hydroxyvitamin D in nondialyzed patients with chronic renal failure. *Kidney Int* 1999;55:1019-27.
11. Ghazali A, Fardellone P, Pruna A, Atik A, Achard J-M, Oprisiu R, Brazier M, Remond A, Morinière P, Garabedian M, Eastwood J, Fournier A. Is low plasma 25-(OH)vitamin D a major risk factor for hyperparathyroidism and Looser's zones independent of calcitriol? *Kidney Int* 1999; 55: 2169-77.
12. Eastwood JB, Harris E, Stamp TB, De Wardener HE. Vitamin D deficiency in the osteomalacia of chronic renal failure. *Lancet* 1976;2:1209-11
13. Coen G, Mantella D, Manni M, Balducci A, Nofroni I, Sardella D, Ballanti P, Bonucci E. 25-hydroxyvitamin D levels and bone histomorphometry in hemodialysis renal osteodystrophy. *Kidney Int* 2005;68:1840-48.
14. Holick MF. Sunlight and vitamin D for bone health and prevention of autoimmune diseases, cancers, and cardiovascular disease. *Am J Clin Nutr* 2004;80:1678S-88S.
15. Chapuy MC, Preziosi P, Maamer M. Prevalence of vitamin D insufficiency in adult normal population. *Osteoporos Int* 1997: 439-43.

16. Rickers H, Christiansen C, Christensen P, Christensen M, Rodbro P. Serum concentrations of vitamin D metabolites in different degrees of impaired renal function. Estimation of renal and extrarenal secretion rate of 24,25 dihydroxyvitamin D. *Nephron* 1985; 39:267-71.
17. National Kidney Foundation: K-DOQI clinical practice guidelines for bone metabolism and disease. *Am J Kidney Dis* 2003; 42 (suppl 3): S1-S201.
18. Keys A, Fidanza F, Kcarvonem MJ, Kimura N, Taylor HL. Indices of relative weight and obesity. *J Chron Dis* 1972; 25: 329-43 .
19. Holick MF. Vitamin D: Importance in the prevention of cancers, type 1 diabetes, heart disease, and osteoporosis. *Am J Clin Nutr* 2004; 79:362-71.
19. Plotnikoff GA, Quigley JM. Prevalence of severe hypovitaminosis D in patients with persistent, nonspecific musculoskeletal pain. *Mayo Clin Proc* 2003;78: 1457-59.
20. Malabanan AO,Turner AK, Holick MF. Severe generalized bone pain and osteoporosis in a premenopausal black female: Effect of vitamin D replacement. *J Clin Densitometr* 1998;1:201-4.
21. Looker AC, Dawson-Hughes B, Calvo MS, Gunter EW, Sahyoun NR. Serum 25-hydroxyvitamin D status of adolescents and adults in two seasonal subpopulations from NHANES III. *Bone* 2002;30:771-77.
22. Nesby-O'Dell S, Scanlon KS, Cogswell ME, et al. Hypovitaminosis D prevalence and determinants among African American and white woman of reproductive age: Third National Health and Nutrition Examination survey, 1988-1994. *Am J Clin Nutr* 2002; 76:187-92.

23. Glerup H, Mikkelsen K, Poulsen L. Commonly recommended daily intake of vitamin D is not sufficient if sunlight exposure is limited. *Intern Med* 2000; 247:260-68
24. LaClair RE, Hellmann RN, Karp SL, Kraus M, Ofner S, Li Quian, Graves KL, Moe SM. Prevalence of calcidiol deficiency in chronic kidney disease: A Cross-sectional study across latitudes in the United States. *AJKD* 2005;45:1026-33.
25. Reid IR, Gallagher DJ, Bosworth J. Prophylaxis against vitamin D deficiency in the elderly by regular sunlight exposure. *Age Ageing* 1986;15:35-40.
26. Rucher D, Allan JA, Fick GH, Hanley DA. Vitamin D insufficiency in a population of healthy western Canadians. *CMAJ* 2002;166:1517-24.
27. Meier C, Woitge HW, Witte K, Lemmer B, Seibel MJ. Supplementation with oral vitamin D3 and calcium during winter prevents seasonal bone loss: a randomized controlled open-label prospective trial. *J Bone Miner Res* 2004; 19(8):1221-30.
28. Zitterman A, Scheld K, Stehille P. Seasonal variations in vitamin D status and calcium absorption do not influence bone turnover in young women. *Euro J Clin Nutr* 1998;52(7):501-6.
29. Sherman SS, Hollis BW, Tobin JD. Vitamin D status and related parameters in a healthy population: the effects of age, sex and season. *J Clin Endocrinol Metab* 1990;71(2):405-13.
30. Gloth FM, Gundberg CM, Hollis BW, Haddad JG, Tobin JD. Vitamin D deficiency in homebound elderly persons. *JAMA* 1995;274(21):1683-86.

31. Dubbelman R, Jonxis JH, Muskiet AJ, Saleh AE. Age-dependent vitamin D status and vertebral condition of white women living in Curaçao (The Netherlands Antilles) as compared with their counterparts in the Netherlands. *Am J Clin Nutr* 1993;58(1):106-9.
32. Mawer EB, Daire M. Vitamin D nutrition and bone disease in adults. *Rev Endocr Metab Disord* 2001;(2):153-64.
33. Holick MF. Vitamin D and the kidney. *Kidney Int* 1987;32:912-29.
34. Holick MF, Matsuoka LY, Wortsman J. Age, vitamin D, and solar ultraviolet. *Lancet* 1989;2:1104-5.
35. Clemens TL, Adams JS, Henderson SL, Holick MF. Increased skin pigment reduces the capacity of skin to synthesise vitamin D<sub>3</sub>. *Lancet* 1982:74-6.
36. Reichel H, Deibert B, Schmidt-Gayk H, Ritz E. Calcium metabolism in early chronic renal failure. Implications for the pathogenesis of hyperparathyroidism. *Nephrol Dial Transplant* 1991;6:162-169.
37. Messa P, Vallone C, Mioni G, Geatti O, Turrin D, Passoni N, Crucciatti A. Direct in vivo assessment of parathyroid hormone-calcium relationship curve in renal patients. *Kidney Int* 1994;46:1713-20.
38. Koenig KG, Lindberg JS, Zerwekh JE, Padalino PK, Cushner HM, Copley JB. Free and total 1,25-dihydroxyvitamin D levels in subjects with renal disease. *Kidney Int* 1992;41:161-65.
39. The Brazilian reference center for solar and wind energy.  
<http://www.cresesb.cepel.br>

40. Lobão R, Carvalho AB, Cuppari L, Ventura R, Lazaretti-Castro M, Jorgetti V, Vieira JG, Cendoroglo M, Draibe AS. High prevalence of low bone mineral density in pre-dialysis chronic kidney disease patients: bone histomorphometric analysis. *Clin Nephrol* 2004;62(6):432-39.
41. Linhares ER, Jones DA, Round JM, Edwards RT. Effect of nutrition on vitamin D status: studies on healthy and poorly nourished Brazilian children. *The Am J of Clin Nutr* 1984;39:625-30.
42. Saha H. Calcium and vitamin D homeostasis in patients with heavy proteinuria. *Clin Nephrol* 1994;41:290-96.
43. Rabkin R, Dahl DC. Hormones and the kidney. In *Diseases of the kidney* (5<sup>th</sup> ed), edited by Schrier RB, Gottschalk CW. Boston: Little Brown 1993; 283-334.
44. Cooke NE, Haddad JG. Vitamin D binding protein, edited by Feldman D, Glorix FH, Pike JW. San Diego, Academic Press 1997; 87-104.
45. Hilpert J, Wogensen L, Thykjaer T, Welner M, Schlichting U, Orntft TF, Bachmann S, Nykjaer A, Willnow TE. Expression profiling confirms role of endocytic receptor megalin in renal vitamin D3 metabolism. *Kidney Int* 2002;62:1672-81.
46. Bricker NS, Slatopolsky E, Reiss E, Avioli LV. Calcium, phosphorus and bone in renal disease and transplantation. *Arch Intern Med* 1969;123(5):543-53.
47. Combe C, Aparicio M. Phosphorus and protein restriction and parathyroid function in chronic renal failure. *Kidney Int* 1994;46:1381-86.

48. Locatelli F, Cannatta-Andia JB, Drueke TB, Horl WH, Fouque D, Heimbürger O, Ritz E. Management of disturbances of calcium and phosphate metabolism in chronic renal insufficiency, with emphasis on the control of hyperphosphatemia. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17(5):723-31.
49. Slatopolsky E, Brown A, Dusso A. Role of phosphorus in the pathogenesis of secondary hyperparathyroidism. *Am J Kidney Dis* 2001;37(1 suppl2):S54-7.
50. Slatopolsky E, Brown A, Dusso A. Calcium, phosphorus and vitamin D disorders in uremia. *Contrib Nephrol* 2005;149:261-71.
51. Pitts TO, Piraino BH, Mitro R, Chen TC, Segre GV, Greenberg A, Puschett JB. Hyperparathyroidism and 1,25-dihydroxyvitamin D deficiency in mild moderate, and severe renal failure *J Clin Endocrinol Metab* 1998;67:876-881.
52. Martinez I, Saracho R, Montenegro J, Llach F.A deficit of calcitriol synthesis may not be the initial factor in the pathogenesis of secondary hyperparathyroidism. *Nephrol Dial Transplant* 1996;11:22-8(suppl 3).
53. Bouillon RA, Auwerx JH, Lissens WD, Pelemans WK. Vitamin D status in the elderly: seasonal substrate deficiency causes 1,25-dihydroxycholecalciferol deficiency. *Am J Clin Nutr* 1987; 45:755-63.
54. Khaw KT, Sneyd MJ, Compston J. Bone density, parathyroid hormone and 25-hydroxyvitamin D concentrations in middle aged women. *Br Med J* 1992;305:373-76.



55. LeBoff MS, Kohlmeier L, Hurwitz S, Franklin J, Wright J, Glowacki J. Occult vitamin D deficiency in post menopausal US women with acute hip fracture. *JAMA* 1999;281:1505-11.
56. Prince RL, Hutchinson BG, Kent JC, Kent GN, Retallack RW. Calcitriol deficiency with retained synthetic reserve in chronic renal failure. *Kidney Int* 1988;33:722-28.
57. Lomonte C, Antonelli M, Vernaglione L, Cazzato F, Casucci F, Chimienti D, Bruno A, Cocola S, Verrelli AE, Basile C. Are low plasma levels of 25-(OH)vitamin D a major risk factor for hyperparathyroidism independent of calcitriol in renal transplant patients? *J Nephrol* 2005;18:96-101.
58. Silver J, Naveh-Many T, Mayer H, Schmelzer HJ, Popovtzer MM. Regulation by vitamin D metabolites of parathyroid hormone gene transcription in vivo in the rat. *J Clin Invest* 1986;78:1296-301.
59. Christopher Nordin BE, Need Allan G. The relation between serum calcidiol and calcitriol. *BoneKey-Osteovision* 2005; (5):7-16.
60. Reichel H, Drueke T, Ritz E. The patient with uremia skeletal disorders, in *Oxford Textbook of Clinical Nephrology* (13). Oxford, Oxford University Press 1997;1954-81
61. Cunningham J, Makin H. How important is vitamin D deficiency in uremia? *Nephrol Dial transplant* 1997;12:16-8
62. Heaney RP, Barger-Lux, MJ, Dowell S, Chen TC, Holick MF. Calcium absorption effects of vitamin D and its major metabolites. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 4111-6.

**Table I. Demographic and clinical features of patients**

	<b>Stage 2 (n=10)</b>	<b>Stage 3 (n=25)</b>	<b>Stage 4 (n=16)</b>
Age – years*	50.7 ±12.7	51.0 ± 8.0	53.3 ± 12.1
Gender [males – n (%)/females – n (%)]	7(70)/3(30)	16(64)/9(36)	10(62.5)/6(37.5)
Ethnicity [white – n (%)/other – n (%)]	5(50)/5(50)	12(48)/13(52)	8(50)/8(50)
Diabetes mellitus [yes – n (%)/no – n (%)]	1(10)/9(90)	5(20)/20(80)	9(56.3)/7(43.7)
Duration of CKD – months#	51 (14-196)	27 (7-406)	40 (3-254)
Body mass index – kg/m <sup>2</sup> *	26.7 ± 4.0	26.7±5.0	25.8 ± 2.9

Abbreviations: CKD: chronic kidney disease

\*mean ± SD; #median (range)

**Table II. Biochemical and hormonal characteristics of patients**

	CKD stage 2 (n=10)	CKD stage 3 (n=25)	CKD stage 4 (n=16)
Creatinine clearance (mL/min)*	71.7 ± 7.4 <sup>a</sup>	43.6 ± 8.3 <sup>b</sup>	19.9 ± 3.5 <sup>c</sup>
Serum iCa (mmol/L)*	1.30 ± 0.03	1.32 ± 0.04	1.27 ± 0.07 <sup>a</sup>
Serum phosphorus (mg/dL)*	3.3 ± 0.6	3.4 ± 0.5	4.3 ± 0.54 <sup>a,c</sup>
Serum TAP (U/L)#	83 (51-131)	123(37-265)	118(66-634)
Serum iPTH (pg/mL)#	62 (30-83)	81(26-175)	240 (77-548) <sup>a,c</sup>
sHPT –N (%)	4 (40)	15 (60)	13 (81)
Plasma 25-OHD (ng/mL)*	30.0 ± 10.2	34.3 ± 8.2	25.0 ± 10.7 <sup>a</sup>
Plasma 25-OHD [≤ 30 ng/mL – n (%)/> 30 ng/mL – n (%)] <sup>d</sup>	5(50)/5(50)	8(32)/17(68)	10(62.5)/6 (37.5)
Plasma 1,25(OH) <sub>2</sub> D (pg/mL)*	34.8 ±14.9	43.8 ± 20.5	35.4 ± 14.9
Bicarbonate (mmol/L)*	25.9 ± 5.1	24.5 ± 3.0	22.6 ±3.2
Plasma albumin (g/dL)*	4.4 ± 0.2	4.3 ± 0.4	4.1 ± 0.36
Proteinuria (g/24 hours)#	0 (0-0.6)	0 (0-5)	1.14 (0-5) <sup>a,c</sup>

Abbreviations: iCa: ionized calcium; TAP: total alkaline phosphatase; iPTH: intact parathyroid; sHPT: secondary hyperparathyroidism; 25-OHD: 25-hydroxyvitamin D; 1,25(OH)<sub>2</sub>D: 1,25-dihydroxyvitamin D

\*mean ± SD; #median (range); <sup>d</sup>≤ 30 = insufficient; > 30 = sufficient

<sup>a</sup>vs. CKD 3; <sup>c</sup>vs. CKD 2; p< 0.001

<sup>b</sup>vs. CKD 4; p< 0.05

[M1] Comentário: Tentei alinhar , mas não consegui e fiquei com medo de estragar o resto

**Table III. Correlations between biochemical parameters and log PTH**

	<b>r</b>	<b>p</b>
iCa	-0.57	<0.0001
Phosphorus	0.50	0.0002
TAP	0.36	0.0086
Albumin	-0.39	0.0048
Bicarbonate	-0.32	0.0217
25-OHD	-0.46	0.0006
1,25(OH) <sub>2</sub> D	-0.19	0.17
Duration of CKD	-0.10	0.45
Creatinine clearance	-0.67	<0.0001
Proteinuria	0.53	<0.0001

**Table IV. Multiple stepwise linear regression using log PTH as a dependent variable**

	<b><math>\beta</math> coefficient</b>	<b>p</b>	<b>95% CI</b>
25-OHD	-0.320	0.002	-0.017 to 0.004
Phosphorus	0.241	0.030	0.011 to 0.220
Creatinine clearance	-0.473	0.001	-0.012 to 0.004

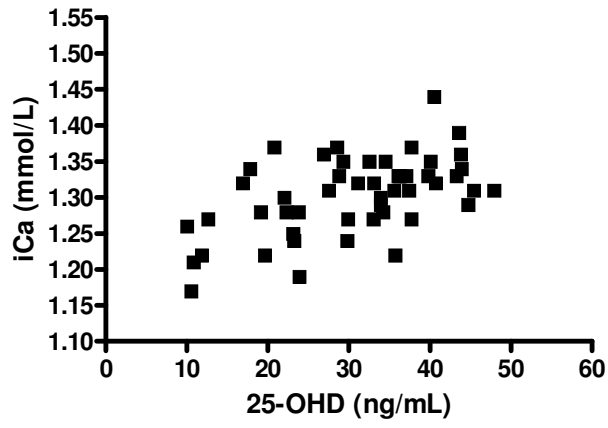
Abbreviations: 95% CI: 95% confidence interval (for  $\beta$ )

**Figure legends**

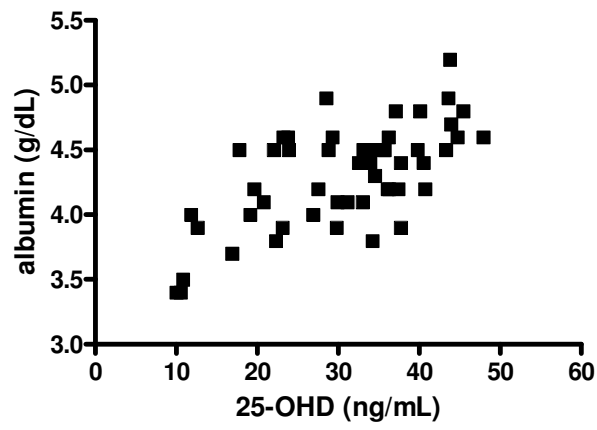
**Fig. 1 - (A)** Plasma ionized calcium versus plasma 25-OHD ( $r=0.53$ ,  $p<0.0001$ ); **(B)** plasma albumin versus plasma 25-OHD ( $r=0.65$ ,  $p<0.0001$ ); **(C)** log-transformed serum PTH versus plasma 25-OHD ( $r=-0.46$ ,  $p=0.0006$ ); **(D)** proteinuria versus plasma 25-OHD ( $r=-0.48$ ,  $p=0.0003$ )

Fig. 1

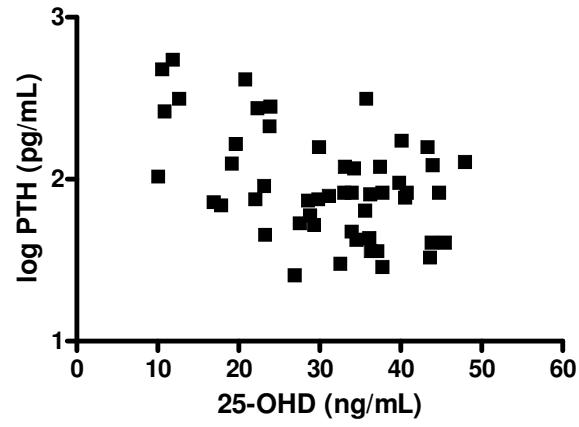
A



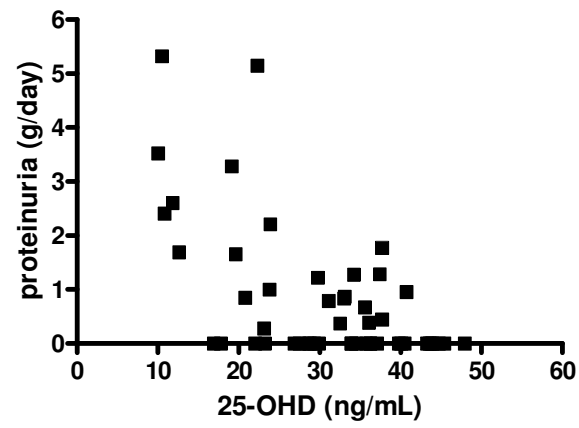
B



C



D





# Livros Grátis

( <http://www.livrosgratis.com.br> )

Milhares de Livros para Download:

[Baixar livros de Administração](#)

[Baixar livros de Agronomia](#)

[Baixar livros de Arquitetura](#)

[Baixar livros de Artes](#)

[Baixar livros de Astronomia](#)

[Baixar livros de Biologia Geral](#)

[Baixar livros de Ciência da Computação](#)

[Baixar livros de Ciência da Informação](#)

[Baixar livros de Ciência Política](#)

[Baixar livros de Ciências da Saúde](#)

[Baixar livros de Comunicação](#)

[Baixar livros do Conselho Nacional de Educação - CNE](#)

[Baixar livros de Defesa civil](#)

[Baixar livros de Direito](#)

[Baixar livros de Direitos humanos](#)

[Baixar livros de Economia](#)

[Baixar livros de Economia Doméstica](#)

[Baixar livros de Educação](#)

[Baixar livros de Educação - Trânsito](#)

[Baixar livros de Educação Física](#)

[Baixar livros de Engenharia Aeroespacial](#)

[Baixar livros de Farmácia](#)

[Baixar livros de Filosofia](#)

[Baixar livros de Física](#)

[Baixar livros de Geociências](#)

[Baixar livros de Geografia](#)

[Baixar livros de História](#)

[Baixar livros de Línguas](#)

[Baixar livros de Literatura](#)  
[Baixar livros de Literatura de Cordel](#)  
[Baixar livros de Literatura Infantil](#)  
[Baixar livros de Matemática](#)  
[Baixar livros de Medicina](#)  
[Baixar livros de Medicina Veterinária](#)  
[Baixar livros de Meio Ambiente](#)  
[Baixar livros de Meteorologia](#)  
[Baixar Monografias e TCC](#)  
[Baixar livros Multidisciplinar](#)  
[Baixar livros de Música](#)  
[Baixar livros de Psicologia](#)  
[Baixar livros de Química](#)  
[Baixar livros de Saúde Coletiva](#)  
[Baixar livros de Serviço Social](#)  
[Baixar livros de Sociologia](#)  
[Baixar livros de Teologia](#)  
[Baixar livros de Trabalho](#)  
[Baixar livros de Turismo](#)