

Modalidade de Diálise e o Controle do Hiperparatireoidismo Secundário

Modality of Dialysis and the Management of Secondary Hyperparathyroidism

Jorge Paulo Strogoff de Matos¹, Elisa de Albuquerque Sampaio², Jocemir Ronaldo Lugon²

¹ CDR, Clínica de Doenças Renais, Rio de Janeiro-RJ; ² Serviço de Nefrologia, Universidade Federal Fluminense, Niterói-RJ

RESUMO

A redução dos níveis de vitamina D e a retenção de fósforo na doença renal crônica estimulam a proliferação celular da paratireóide, enquanto a liberação aguda de PTH pela glândula é mais dependente do nível de cálcio ionizado no líquido extracelular. Os balanços de fósforo e de cálcio nos pacientes em diálise assim como a influência que exercem sobre a função da paratireóide e a remodelação óssea são modificáveis por alguns medicamentos como os quelantes de fósforo e a vitamina D e, também, pela prescrição da diálise. Em especial, a concentração de cálcio no dialisato, tanto na hemodiálise quanto na diálise peritoneal, pode ter um papel importante no manuseio do hiperparatireoidismo secundário.

Descritores: Diálise peritoneal. Hemodiálise. Hiperparatireoidismo secundário. Cálcio no banho de diálise. Balanço do fósforo. Doença óssea.

ABSTRACT

Low vitamin D levels and phosphorus retention stimulate parathyroid cell proliferation in chronic kidney disease, whereas acute glandular PTH release is mainly dependent on ionized calcium concentration in the extracellular fluid. Phosphorus and calcium balance in patients on dialysis and their effects on parathyroid function and bone turnover can be influenced by medications such as phosphate binders and vitamin D as well as by dialysis prescription. Of note, the calcium concentration in dialysis solution, on either hemodialysis or peritoneal dialysis can have a special role in the management of renal osteodystrophy.

Keywords: Peritoneal dialysis. Hemodialysis. Secondary hyperparathyroidism. Calcium dialysate. Phosphorus balance. Bone disease.

INTRODUÇÃO

O hiperparatireoidismo secundário é uma complicação frequente na doença renal crônica que resulta da redução da ativação da vitamina D pelos rins e da retenção de fósforo^{1,2}. Por sua vez, a liberação de paratormônio (PTH) pela glândula paratireóide correlaciona-se inversamente com os níveis séricos de cálcio^{3,4}. Assim, diferenças no balanço de cálcio e fósforo, de acordo com o método dialítico, irão influenciar a função da paratireóide e, conseqüentemente, a remodelação óssea. A seguir, discutiremos separadamente o balanço do cálcio e do fósforo na hemodiálise (HD) e na diálise peritoneal (DP) e as modificações na prescrição da diálise que podem interferir nos níveis séricos de PTH.

Hemodiálise

Nos pacientes em HD, a hiperfosfatemia, através de diversos mecanismos, é um fator de estímulo à hiperplasia da paratireóide e de aumento da produção do PTH⁵. Todavia, a liberação de PTH pela glândula é extrema-

mente dependente da concentração do cálcio ionizado⁴. Assim, a atuação racional nestes parâmetros pode contribuir significativamente para a prevenção ou o controle da doença óssea nos pacientes em hemodiálise.

Associação entre controle do fósforo e níveis de PTH

A retenção de fósforo na doença renal crônica está envolvida na patogênese do hiperparatireoidismo por induzir hipocalcemia e reduzir os níveis de 1,25-(OH)₂ vitamina D₃⁵. Diversos estudos sugerem também que o fósforo estimule diretamente a proliferação celular na paratireóide e a síntese de PTH^{2,6}.

No esquema tradicional de 3 sessões semanais de aproximadamente 4 horas por sessão, o balanço de fósforo será francamente positivo nos pacientes que têm uma dieta normal, pois a remoção de fósforo nestas 3 sessões de diálise será significativamente inferior à absorção gastro-intestinal semanal de fósforo a partir dos alimentos⁷. O uso concomitante de quelantes de fósforo também se mostra incapaz de controlar adequadamente a hiperfosfatemia em uma parcela significativa de pacientes⁸.

O fósforo é um ânion eminentemente intracelular. Com isso, sua depuração a partir do plasma durante a HD é limitada pela lenta transferência de fósforo entre os compartimentos⁹. Seu nível sérico cai rapidamente logo no início da diálise, mas ao contrário do que ocorre com a uréia, o “rebote” do fósforo se dá ao longo de horas. Estratégias como aumentar a superfície da membrana do dialisador ou os fluxos de sangue e solução de diálise pouco alteram a depuração de fosfato. Assim, para se conseguir o controle do fósforo através de mudanças na prescrição da HD, torna-se necessário aumentar significativamente a duração das sessões ou a frequência do tratamento^{8,10-12}.

Pacientes submetidos à HD noturna prolongada (5 a 6 sessões semanais) não apenas apresentam normalização do fósforo mesmo sem o uso de quelantes, como muitas vezes torna-se necessário a adição de fosfato à solução de diálise para evitar o desenvolvimento de hipofosfatemia¹². Mesmo pacientes submetidos à HD diária de curta duração (2 a 3 horas por sessão) conseguem um melhor controle da fosfatemia, pois no início da sessão de HD, os níveis séricos mais elevados de fósforo favorecem uma maior transferência de massa do plasma para a solução de diálise. O controle mais adequado do fósforo na HD diária tende a favorecer a redução dos níveis séricos de PTH^{13,14}.

Associação entre níveis de cálcio ionizado e PTH

De uma maneira muito mais significativa e direta, o nível de cálcio ionizado extracelular determina a secreção de PTH. A glândula paratireóide, através de receptores celulares, é bastante sensível às mínimas mudanças na concentração do cálcio ionizado⁴. Portanto, mudanças aparentemente sutis na prescrição do paciente, incluindo a concentração de cálcio na solução de diálise ou o tipo de quelante de fósforo, podem exercer grande influência no nível de PTH e na remodelação óssea¹⁵. O manuseio adequado destes recursos pode ser um instrumento muito útil para a manutenção de níveis séricos apropriados de PTH e da normalização da remodelação óssea. Sua desconsideração pode resultar em desenvolvimento ou piora da doença óssea (tanto de alta quanto de baixa remodelação óssea).

O uso de quelantes à base de cálcio pode ter um papel favorável nos pacientes com hiperparatireoidismo secundário ao inibir a liberação imediata de PTH pelo aumento do cálcio ionizado e, mais a longo prazo, a hiperplasia da glândula. Seu emprego em pacientes com doença óssea adinâmica pode acentuar tal alteração pelo seu efeito inibitório sobre a paratireóide, além de favorecer o desenvolvimento de calcificações vasculares, impli-

cadadas em aumento da mortalidade cardiovascular¹⁶. O uso de quelantes isentos de cálcio, como o sevelamer, estaria mais indicado nos pacientes com doença adinâmica, pois evitaria suprimir ainda mais a função paratireoideana. O eventual efeito indesejável de um destes quelantes de fósforo sobre a paratireóide pode ser contrabalançado pela prescrição de uma concentração de cálcio na solução de diálise que promova um estímulo oposto na liberação de PTH^{17,18}.

Concentração de cálcio na solução de diálise e PTH

A concentração de cálcio na solução de diálise controla o balanço de cálcio, altera a concentração de cálcio ionizado no líquido extracelular e, conseqüentemente, influencia a liberação de PTH pela glândula. Assim, a prescrição individualizada da concentração de cálcio na solução de diálise deve ser encarada como uma importante aliada na busca da manutenção dos níveis de PTH dentro da faixa-alvo. Não se pode esquecer que um balanço demasiadamente positivo de cálcio tem sido associado com aceleração da calcificação vascular¹⁹.

A hemodiálise com cálcio na concentração de 3,5 mEq/L promove um balanço de cálcio francamente positivo durante a sessão, enquanto o tratamento com solução de diálise com cálcio de 2,0 mEq/L promove um balanço negativo. Sessões de hemodiálise com cálcio de 2,5 ou 3,0 mEq/L estão, geralmente, associadas com um balanço de cálcio mais próximo ao neutro sendo recomendadas para a maioria dos pacientes (15,17,20,21). Na escolha entre as soluções de 2,5 ou 3,0 mEq/L devem ser considerados, principalmente, se o paciente está usando quelante de fósforo à base de cálcio e o nível de PTH.

Se o paciente está fazendo uso regular de sais de cálcio, é desejável que se tenha um balanço negativo de cálcio durante a diálise, como forma de compensação da absorção intestinal de cálcio do quelante e da dieta. Nesse caso, a prescrição de cálcio a 2,5 mEq/L seria a mais apropriada. Também nos pacientes que apresentam níveis baixos de PTH, a adoção de solução de cálcio a 2,5 mEq/L pode ser útil para estimular a paratireóide e evitar o desenvolvimento de doença óssea adinâmica¹⁵. Já os pacientes que usam exclusivamente quelantes isentos de cálcio, como o sevelamer, a prescrição de solução de diálise na concentração de 3,0 mEq/L é, possivelmente, a mais apropriada¹⁷. Por um longo período, solução de diálise com cálcio 3,5 mEq/L foi usada como estratégia para evitar o desenvolvimento ou progressão do hiperparatireoidismo secundário. Nos dias atuais, com a disponibilidade dos análogos da vitamina D e face às evidências de que a sobrecarga de cálcio estaria associada à calcificação vascular e ao aumento da mortalidade, não parece

fazer sentido o uso de soluções de diálise com cálcio em concentração tão elevada. A única situação que ainda nos parece adequado o uso de concentrações elevadas de cálcio no dialisato seria na “síndrome da fome óssea”, que ocorre no período pós-operatório de paratireoidectomia.

Diálise Peritoneal

Níveis de fósforo e PTH

A hiperfosfatemia e o hiperparatireoidismo secundário são menos frequentes nos pacientes em DP do que naqueles em HD. Em parte, isso se deve à maior prevalência de desnutrição entre os pacientes em DP. Além disso, a remoção de fosfato na DP seria mais efetiva devido à lenta e contínua depuração deste soluto, na mesma velocidade em que se dá a transferência de fosfato entre os compartimentos²². O controle mais efetivo do fósforo contribui para reduzir o estímulo à hiperplasia da paratireóide e secreção de PTH. Merece menção o fato de que, por uma questão de “seleção negativa”, a prevalência de diabéticos e idosos entre os pacientes em DP é habitualmente mais elevada do que na população em HD. Idade avançada e diabetes são condições mais frequentemente associadas à doença óssea adinâmica do que à osteíte fibrosa^{23,24}.

Cálcio na solução de DP e controle do PTH

Assim como na HD, julgamos que a prescrição da concentração de cálcio na DP também deva ser individualizada. Encontram-se disponíveis no mercado soluções para DP com cálcio nas concentrações de 2,0 mEq/L a 3,5 mEq/L. Como a prevalência de doença adinâmica é mais elevada entre os pacientes em DP, o uso de soluções de diálise com cálcio mais baixo seria o mais adequado para o controle da osteodistrofia renal em uma parcela significativa dos pacientes nesta modalidade de tratamento. Nos pacientes com níveis de PTH abaixo do desejável, o uso de soluções com concentração mais baixa de cálcio é uma estratégia interessante para estimular a paratireóide e, conseqüentemente, a remodelação óssea^{25,26}. Mesmo entre os pacientes com PTH adequado ou alto, o uso de soluções de diálise com cálcio mais baixo deve ser considerado. Em princípio, seu emprego minimizaria o risco de um balanço positivo de cálcio, geralmente presente quando se usa a solução com cálcio 3,5 mEq/L, e ainda daria mais liberdade para o uso de quelantes de fósforo à base de cálcio e doses mais elevadas de vitamina D com menor risco de hipercalcemia. Contudo, deve-se estar atento para o surgimento ou agravamento do hiperparatireoidismo²⁷. Mais estudos são necessários para defi-

nição da relação risco-benefício dessa estratégia em função de seus potenciais efeitos negativos sobre a massa óssea.

Uma vantagem da DP em relação à HD, principalmente no método automatizado, é a possibilidade de se fazer uma prescrição mais personalizada da concentração final de cálcio na solução de diálise e, conseqüentemente, do balanço de cálcio, através da combinação de bolsas com concentrações distintas de cálcio (alto e baixo) na proporção que se desejar.

Em conclusão, a modalidade e os esquemas de diálise podem influenciar o *status* da função das paratireóides. Sempre que possível, uma estratégia de prescrição personalizada deve ser adotada visando minimizar os desvios da normalidade e prevenir ou atenuar o hiperparatireoidismo secundário.

REFERÊNCIAS

1. Llach F, Hervas J, Cerezo S. The importance of dosing intravenous calcitriol in dialysis patients with severe hyperparathyroidism. *Am J Kidney Dis.* 1995;26:845-51.
2. Almaden Y, Hernandez A, Torregrosa V, Canalejo A, Sabate L, Fernandez Cruz L, et al. High phosphate level directly stimulates parathyroid hormone secretion and synthesis by human parathyroid tissue in vitro. *J Am Soc Nephrol.* 1998; 9:1845-52.
3. Garfia B, Cañadillas S, Canalejo A, Luque F, Siendones E, Quesada M, et al. Regulation of parathyroid vitamin D receptor expression by extracellular calcium. *J Am Soc Nephrol.* 2002;13:2945-52.
4. Silver J, Levi R. Regulation of PTH synthesis and secretion relevant to the management of secondary hyperparathyroidism in chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl.* 2005;(95):S8-12.
5. Locatelli F, Cannata-Andía JB, Drüeke TB, Hörl WH, Fouque D, Heimbürger O, et al. Management of disturbances of calcium and phosphate metabolism in chronic renal insufficiency, with emphasis on the control of hyperphosphataemia. *Nephrol Dial Transplant.* 2002;17:723-31.
6. Slatopolsky E, Finch J, Denda M, Ritter Ritter C, Zhong M, Dusso A, et al. Phosphorus restriction prevents parathyroid gland growth. High phosphorus directly stimulates PTH secretion in vitro. *J Clin Invest.* 1996;97:2534-40.
7. Uribarri J. Phosphorus homeostasis in normal health and in chronic kidney disease patients with special emphasis on dietary phosphorus intake. *Semin Dial.* 2007;20:295-301.
8. Achinger SG, Ayus JC. The role of daily dialysis in the control of hyperphosphatemia. *Kidney Int Suppl.* 2005;(95):S28-32.
9. Leypoldt JK. Kinetics of beta2-microglobulin and phosphate during hemodialysis: effects of treatment frequency and duration. *Semin Dial.* 2005;18:401-8.
10. Kooienga L. Phosphorus balance with daily dialysis. *Semin Dial.* 2007;20:342-5.
11. André MB, Rembold SM, Pereira CM, Lugon JR. Prospective evaluation of an in-center daily hemodialysis program: results of two years of treatment. *Am J Nephrol.* 2002;22:473-9.

-
12. Mucsi I, Hercz G, Uldall R, Ouwendyk M, Francoeur R, Pierratos A. Control of serum phosphate without any phosphate binders in patients treated with nocturnal hemodialysis. *Kidney Int.* 1998;53:1399-404.
 13. Ayus JC, Achinger SG, Mizani MR, Chertow GM, Furmaga W, Lee S, et al. Phosphorus balance and mineral metabolism with 3 h daily hemodialysis. *Kidney Int.* 2007;71:336-42; Epub 2006 Dec 27.
 14. Yuen D, Richardson RM, Chan CT. Improvements in phosphate control with short daily in-center hemodialysis. *Clin Nephrol.* 2005;64:364-70.
 15. Fujimori A, Yorifuji M, Sakai M, Oyama M, Nakao N, Tokuyama M, et al. Low-calcium dialysate improves mineral metabolism in hemodialysis patients. *Clin Nephrol.* 2007; 67:20-4.
 16. Adragão T, Pires A, Lucas C, Birne R, Magalhaes L, Gonçalves M, et al. A simple vascular calcification score predicts cardiovascular risk in hemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2004;19:1480-8; Epub 2004 Mar 19.
 17. Izumi M, Shirai K, Ito K, Miyamoto T, Matsumoto A, Takenaka Y, et al. Is 2.5 mEq/L the optimal calcium concentration of dialysate in the use of sevelamer hydrochloride? A study of the dialysate calcium concentration recommended by K/DOQI guidelines. *Ther Apher Dial.* 2005;9:24-31.
 18. National Kidney Foundation. K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Bone Metabolism and Disease in Chronic Kidney Disease. *Am J Kidney Dis.* 2003;42(suppl 3):S1-202.
 19. Querfeld U. The clinical significance of vascular calcification in young patients with end-stage renal disease. *Pediatr Nephrol.* 2004;19:478-84.
 20. Fernández E, Borràs M, Pais B, Montoliu J. Low-calcium dialysate stimulates parathormone secretion and its long-term use worsens secondary hyperparathyroidism. *J Am Soc Nephrol.* 1995;6:132-5.
 21. Yokoyama K, Kagami S, Ohkido I, Kato N, Yamamoto H, Shigematsu T, et al. The negative Ca(2+) balance is involved in the stimulation of PTH secretion. *Nephron.* 2002;92:86-90.
 22. Dong J, Wang H, Wang M. Low prevalence of hyperphosphatemia independent of residual renal function in peritoneal dialysis patients. *J Ren Nutr.* 2007;17:389-96.
 23. Pei Y, Hercz G, Greenwood C, Segre G, Manuel A, Saiphoo C, et al. Renal osteodystrophy in diabetic patients. *Kidney Int.* 1993;44:159-64.
 24. Coulttenye MM, D'Haese PC, Deng JT, Van Hoof VO, Verpooten GA, De Broe ME. High prevalence of adynamic bone disease diagnosed by biochemical markers in a wide sample of the European CAPD population. *Nephrol Dial Transplant.* 1997;12:2144-50.
 25. Shigematsu T, Kawaguchi Y, Kubo H, Nakayama M, Kato N, Yamamoto H, et al. Low calcium (1.25 mmol/L) dialysate can normalize relative hypoparathyroidism in CAPD patients with low bone turnover. *Adv Perit Dial.* 1996;12:250-6.
 26. Haris A, Sherrard DJ, Hercz G. Reversal of adynamic bone disease by lowering of dialysate calcium. *Kidney Int.* 2006; 70:931-7.
 27. Weinreich T, Passlick-Deetjen J, Ritz E. Low dialysate calcium in continuous ambulatory peritoneal dialysis: a randomized controlled multicenter trial. The Peritoneal Dialysis Multicenter Study Group. *Am J Kidney Dis.* 1995; 25:452-60.