

# Controle da Hiperfosfatemia na DRC

## Management of Hyperphosphatemia in CKD

Aluizio Barbosa de Carvalho e Lilian Cuppari

### 1 – AVALIAÇÃO DOS NÍVEIS DE FÓSFORO SÉRICO NA DRC

1.1 O fósforo (P) sérico deverá ser dosado em todos os pacientes com doença renal crônica (DRC), cuja taxa de filtração glomerular for inferior a 60mL/min/1,73m<sup>2</sup>. A Tabela 1 descreve as frequências e os valores recomendados para cada estágio da DRC (Evidência).

**Tabela 1.** Valores recomendados e frequência de avaliação dos níveis de P nos diferentes estágios da DRC.

Estágio da DRC	TFG (mL/min)	Níveis de P (mg/dL)	Frequência de dosagem
3	30 - 59	3,0 – 4,6	Semestral
4	15 - 29	3,0 – 4,6	Trimestral
5	< 15 ou diálise	3,5 – 5,5	Mensal

1.2 A coleta de sangue para avaliação do P sérico deverá ser realizada antes da primeira diálise da semana, não sendo obrigatório o jejum.

### 2 – AVALIAÇÃO DA INGESTÃO DIETÉTICA DE P NA DRC

2.1 A avaliação da ingestão dietética de P deverá ser sempre realizada por nutricionista.

2.2 Na DRC estágio 3 e 4, a ingestão dietética de P deverá ser mantida em até 700mg/dia quando o fósforo estiver acima de 4,6mg/dL, ou quando o PTHi estiver acima do nível recomendado para o estágio da DRC.

2.3 Na DRC estágio 5, a ingestão dietética de P deverá estar entre 800 e 1.000mg/dia, respeitando a recomendação de pelo menos 1,0g de proteína/kg/dia (50% de proteína de alto valor biológico), desde que o P sérico não esteja abaixo de 3,5mg/dL.

### 3 – USO DE QUELANTES DE P NA DRC

3.1 Os quelantes de P deverão ser tomados logo antes, durante ou imediatamente após as refeições, de

forma fracionada quando necessário. A dose prescrita deverá estar de acordo com a quantidade de P contida na refeição estimada através de inquérito dietético.

#### Pacientes com DRC estágios 3 e 4

3.2 Os quelantes de P devem ser prescritos se, apesar da restrição dietética, o P sérico ou o PTHi estiverem acima dos níveis recomendados.

3.3 Quelantes de P à base de cálcio (Ca) são efetivos e podem ser utilizados como terapia inicial, desde que a dose total de Ca elemento neles contida não exceda 1,5g/dia ou a ingestão total de Ca elemento (incluindo o Ca da dieta) não exceda 2g/dia.

3.3.1 Dentre os quelantes à base de Ca, o acetato de Ca deve ser utilizado preferencialmente.

#### Pacientes com DRC estágio 5

3.4 Tanto os quelantes de P à base de Ca, como o cloridrato de sevelamer, são efetivos e ambos podem ser utilizados como terapia inicial.

3.4.1 A dose total de Ca elemento fornecida pelos quelantes de P à base de Ca não deve exceder 1,5g/dia ou a ingestão total de Ca elemento (incluindo o Ca da dieta) não deve exceder 2g/dia.

3.4.2 Para pacientes em diálise que permanecerem com o P sérico elevado (maior que 5,5mg/dL), apesar do uso de quelantes à base de Ca ou cloridrato de sevelamer, pode-se utilizar uma combinação de ambos os quelantes.

3.4.3 Quelantes de P à base de Ca não devem ser utilizados em pacientes hipercalcêmicos (Ca iônico ou Ca total acima do limite superior para o método), naqueles cujo produto CaxP esteja acima de 55mg<sup>2</sup>/dL<sup>2</sup>, naqueles que apresentem PTHi abaixo de 150pg/mL, em duas medidas consecutivas, ou naqueles pacientes com calcificação extra-óssea.

3.4.4 Quelantes de P à base de alumínio não deverão ser utilizados em qualquer circunstância.

## 4 – DOSE DE DIÁLISE

4.1 Em pacientes em diálise, nos quais as medidas dietéticas e terapêuticas não foram suficientes para o controle adequado do P sérico, a frequência semanal de sessões de HD deverá ser aumentada. Para pacientes em DP, o volume do banho de diálise deverá ser aumentado.

4.1.1 Para pacientes em HD, uma sessão-extra de 2h é preferível em vez do aumento das horas de diálise de uma sessão-padrão.

### RACIONAL

A hiperfosfatemia na DRC é resultante de três fatores principais: a ingestão excessiva de fósforo, a redução da depuração de fósforo (renal e pelos métodos dialíticos) e o estado da remodelação óssea (alta ou baixa).

A retenção de fósforo e/ou a hiperfosfatemia estão entre os fatores que contribuem para o desenvolvimento do HPS em pacientes com DRC. A hiperfosfatemia também está associada com morbidade e mortalidade nesses pacientes, principalmente relacionadas aos eventos cardiovasculares<sup>1,2</sup>. Os mecanismos pelos quais a retenção de fósforo aumenta o risco de eventos cardiovasculares e de mortalidade ainda não estão totalmente elucidados<sup>3,4</sup>. Esses mecanismos envolvem a transformação fenotípica das células musculares lisas da camada média dos vasos arteriais, induzidas pelo fósforo ou indiretamente pelos efeitos da hiperfosfatemia sobre o PTH, desencadeando o HPS e a calcificação vascular<sup>5,6</sup>.

O racional para prevenir a retenção de fósforo ou tratar a hiperfosfatemia estabelecida está no seu conhecido papel no desenvolvimento do HPS. Além disso, outros benefícios ainda não provados seriam a diminuição do risco de calcificação vascular e de tecidos moles, prevenção de eventos cardiovasculares e de progressão da DRC. As evidências disponíveis suportam que valores de fósforo séricos, inferiores ou superiores aos da faixa de normalidade, se associam com piores desfechos incluindo morte<sup>2,7</sup>. Porém, os níveis recomendados de fósforo, associados com melhor prognóstico, são difíceis de determinar.

Nos estágios 2, 3 e 4 da DRC, os estudos que avaliavam esse aspecto são escassos. Recentemente, foi reportado que níveis de fósforo sérico acima de 3,5mg/dL, em pacientes na fase pré-dialítica, estavam associados com aumento da mortalidade<sup>8</sup>. No estágio 5 da DRC, os achados de estudos observacionais indicam diferentes valores associados com risco de complicações cardiovasculares ou morte. Porém, uma análise recente de uma coorte de 40.000 pacientes prevalentes em HD demonstrou que o

risco de morte aumenta quando o fósforo plasmático se encontra acima de 5,0mg/dL<sup>2</sup>. Assim, as evidências sugerem que níveis de fósforo sérico dentro da faixa de normalidade estão associados com melhores desfechos. No entanto, ainda há necessidade de estudos de intervenção que possam identificar com maior precisão os níveis ideais de fósforo para os pacientes com DRC.

Estudos mostram que a concentração sérica de fósforo se mantém dentro da faixa de normalidade até que a TFG decline para 20 a 30mL/min<sup>8</sup>. Isso faz supor que a intervenção dietética em relação ao fósforo só é necessária quando o fósforo se encontra acima dos valores normais. No entanto, a retenção de fósforo parece ocorrer precocemente no curso da DRC, participando assim da gênese do HPS. Porém, não existem estudos, até o momento, que identifiquem o valor de fósforo sérico, a partir do qual o controle da sua ingestão deva ser iniciado. Assim, foi consenso desse grupo de trabalho que a ingestão de fósforo nos estágios 3 e 4 da DRC não exceda 700mg/dia, que é o valor recomendado para indivíduos adultos saudáveis de acordo com as Recommended Dietary Allowances (RDA)<sup>9</sup>. O controle deve ser feito particularmente para aqueles pacientes com fósforo sérico acima de 4,6mg/dL ou ainda para aqueles com níveis de PTHi acima dos valores recomendados, mesmo que o fósforo sérico esteja entre 3,0 e 4,6mg/dL. O controle da ingestão de fósforo deve ser feito com cuidado de forma a não provocar redução excessiva da sua concentração sérica, visto que a hipofosfatemia também está associada com maior risco de morbimortalidade<sup>7</sup>.

No estágio 5 da DRC, a redução na ingestão de fósforo é necessária, já que os métodos dialíticos são relativamente ineficientes na sua remoção. Porém, um fator limitante é a manutenção da elevada necessidade de proteína (1,0 a 1,2g/kg/dia) nesse estágio da DRC. Os alimentos com alto teor de proteína são naturalmente ricos em fósforo e contribuem com a maior parte do fósforo ingerido. Assim, é muito difícil atender à necessidade de proteína com uma oferta de fósforo inferior a 800mg/dia.

De qualquer forma, ações devem ser implementadas de maneira a evitar que a ingestão de fósforo seja superior a 1.000mg/dia. Na Tabela 2, estão apresentados os alimentos fontes de proteína e fósforo. Uma forma de oferecer a quantidade necessária de proteína, com o menor teor possível de fósforo, é selecionar os alimentos que têm a menor relação fósforo/proteína, conforme mostrado na tabela. Além disso, é importante a restrição de alimentos processados que contêm aditivos à base de fósforo (ácido fosfórico, polifosfatos e pirofosfatos) como alimentos semiprontos, os chamados “fast foods”, embutidos, queijos processados, produtos instantâneos, biscoitos, cereais matinais e refrigerantes à base de cola.

**Tabela 2.** Principais alimentos fontes de fósforo e de proteína.

Alimento	Quantidade (g)	Medida caseira	P (mg)	Proteína (g)	Relação
P/Proteína (mg/g)					
Carne de frango	80	1 filé de peito médio	150	23,0	6,5
Carne de porco	80	1 bisteca média	147	21,2	6,9
Carne bovina	85	1 bife médio	209	26,0	8,0
Pescada branca	84	1 filé médio	241	20,6	11,7
Ovo inteiro	50	1 unidade	90	6,0	15
Clara de ovo	30	1 unidade	4,3	3,3	1,3
Fígado de boi	85	1 bife médio	404	22,7	17,8
Sardinha	34	1 unidade	170	8,4	20,2
Presunto	48	2 fatias médias	136	14	9,7
Queijo prato	30	2 fatias finas	153	7,5	20,4
logurte	120	1 pote pequeno	159	6,3	25,2
Leite	150	1 copo americano	140	4,9	28,6
Soja cozida	54	5 colheres de sopa	130	9	14,5
Feijão cozido	154	1 concha média	133	6,9	19,3
Amendoim	50	1 pacote pequeno	253	13	19,5
Chocolate	40	1 barra pequena	92	3	30,7

Ref <sup>11</sup>

Uma orientação dietética individualizada por nutricionistas, associada a programas de educação nutricional, é fundamental para melhorar a adesão do paciente<sup>10</sup>.

Considerando-se as limitações associadas com a restrição de fósforo e com a remoção de fósforo pela diálise, os quelantes de fósforo são necessários para quase todos os pacientes submetidos à diálise. Em teoria, os quelantes de fósforo deveriam prevenir ou tratar a hiperfosfatemia. No entanto, na prática clínica, observa-se que o efeito dos quelantes é limitado. Os principais quelantes de fósforo utilizados em nosso meio, bem como suas características, estão listados na Tabela 3.

A escolha do tipo de quelante e a dose a ser prescrita dependerão de alguns fatores. Primeiramente, nas refeições em que a quantidade de fósforo é maior, o quelante deve ser prescrito em maior quantidade e, naquelas refeições em que não há alimentos ricos em fósforo, não há necessidade de quelante. Lanches ou alimentos com elevada quantidade de fósforo, ingeridos a qualquer momento, devem ser sempre associados com os quelantes. Não existem doses estabelecidas para a prescrição de quelantes baseadas na quantidade de fósforo da alimentação.

Dessa forma, o acompanhamento freqüente é a melhor maneira de avaliar a adequação da prescrição, fazendo ajustes quando necessário. Os quelantes devem ser ingeridos junto com a alimentação, de forma a permitir a melhor mistura com os alimentos. É importante que o paciente compreenda como agem os quelantes, para que se obtenha a melhor adesão e, conseqüentemente, os melhores resultados. Outra consideração a ser feita é quanto aos níveis de cálcio séricos. Pacientes com hipercalcemia não devem utilizar quelantes que contêm cálcio e, para aqueles com calcemia no limite superior da

normalidade, a dose prescrita de quelantes à base de cálcio deve ser bastante cautelosa. Se essa for a única opção, usar acetato de cálcio. A dose de cálcio elementar proveniente de quelantes não deve exceder a 1.500mg/dia<sup>12</sup>.

Caso haja contra-indicação ao uso de quelantes à base de cálcio, o cloridrato de sevelamer deve ser sempre empregado. Uma atenção deve ser dada àqueles pacientes em uso de vitamina D, já que esse hormônio promove aumento na absorção intestinal de cálcio e de fósforo. A observação e o acompanhamento dos níveis de PTH ao longo do tratamento também são necessários, pois, muitas vezes, o HPS se mostra resistente ao tratamento clínico, situação esta que inviabiliza a diminuição do fósforo sérico, mesmo com a restrição dietética e utilização maciça de quelantes. Além disso, na situação oposta, ou seja, no hipoparatiroidismo relativo, quando a remodelação óssea está diminuída, a reduzida incorporação de fósforo pelo osso faz com que a hiperfosfatemia se mantenha. Nesses dois casos, outras opções de tratamento devem ser consideradas, sendo importante que o paciente seja informado quanto às razões da falha no tratamento. A avaliação do tratamento proposto deve acontecer periodicamente para que ajustes dietéticos e medicamentosos possam ser realizados. Finalmente, o sucesso da terapia depende fundamentalmente da participação do paciente. Assim, as orientações devem ser claras e objetivas e toda a equipe multiprofissional deve estar envolvida e, em especial, o nutricionista.

Quando o controle dietético e o uso de quelantes de fósforo são insuficientes, mudanças na prescrição de diálise pode ser uma medida coadjuvante. O tratamento dialítico convencional é insuficiente para manter um

**Tabela 3.** Principais quelantes de fósforo com suas respectivas características.

Quelante	Poder quelante	Vantagens	Efeitos adversos
Carbonato de cálcio (40% de cálcio elementar)	Baixo	Baixo custo	- Constipação - Hipercalcemia e calcificação metastática
Acetato de cálcio (25% de cálcio elementar)	Moderado	Maior poder quelante com menor oferta de cálcio que o carbonato de cálcio	- Constipação e náuseas - Hipercalcemia e calcificação metastática
Cloridrato de Sevelamer	Moderado	Não contém alumínio ou cálcio	- Diarréia ou constipação, flatulência, náuseas e dispepsia

balanço negativo de fósforo na maioria dos pacientes em diálise. Tal fato torna-se óbvio quando comparamos a capacidade de depuração de fósforo de uma sessão de 4 horas de hemodiálise, que é de aproximadamente 900mg de fósforo<sup>13</sup>, com a quantidade *diária* ingerida, que é de até 1.000mg/dia, contida numa dieta preconizada com 1,0 a 1,2g de proteína/kg/dia<sup>12</sup>. Mesmo alterações na composição e fluxo do dialisato, assim como no tipo de membrana capilar, não se mostram efetivas na melhora da depuração de fósforo<sup>14,15</sup>. Já a diálise peritoneal é capaz de prover um controle do fósforo pouco melhor que a hemodiálise, porém ainda insuficiente<sup>16</sup>.

A remoção inadequada do fósforo pela hemodiálise convencional decorre de sua própria cinética. Primeiramente, é fundamental sabermos que o fósforo é um elemento predominantemente intracelular. Durante a primeira hora de uma sessão de hemodiálise ocorre uma rápida remoção de fósforo, que atinge o seu pico por volta dos 120 minutos. A partir daí, a taxa de remoção cai e se mantém em torno da metade daquela da fase inicial, sem que haja, porém, alteração do fósforo sérico<sup>13</sup>. Finalmente, pode haver um rebote pós-dialítico no qual os níveis de fósforo podem até mesmo exceder os do início da sessão de diálise<sup>13,17</sup>.

Portanto, a cinética da remoção do fósforo obedece a um modelo de duas fases. Inicialmente, ocorre a remoção do fósforo do compartimento extracelular, seguida por um fluxo de fósforo do meio intra para o extracelular, o que mantém seu nível sérico constante ao longo do restante do tratamento. São justamente a velocidade de efluxo de fósforo para o dialisato durante as primeiras horas de diálise e a velocidade de mobilização entre os compartimentos intra e extracelular que limitam a remoção do fósforo. Daí, a frequência e a duração das sessões de diálise correlacionarem-se diretamente com o controle adequado da fosfatemia.

Os efeitos de novos padrões de hemodiálise, como a diária e a prolongada noturna, sobre o controle do fósforo têm sido estudados<sup>18-21</sup>. Um achado universal desses estudos é o melhor controle do fósforo, com redu-

ção ou mesmo interrupção do uso de quelantes de fósforo. Além disso, obtém-se um melhor controle do PTH e do produto  $Ca \times P^{21,22}$ . Embora promissoras, essas modalidades dialíticas ainda não fazem parte de nossa prática diária. Nos casos de hiperfosfatemia grave, podemos sempre lançar mão do aumento no número de sessões semanais de diálise ou de sua duração, embora, por vezes, haja resistência por parte do paciente, em razão da interferência direta em seu cotidiano. Além disso, uma vez que a hemodiálise convencional é um método limitado para o controle do fósforo, são de extrema importância a assiduidade do paciente e a manutenção da adequação de diálise, evitando-se a redução do tempo de tratamento, prática que vem se tornando frequente em nosso meio.

## REFERÊNCIAS

1. London GM, Guerin AP, Marchais SJ, Métivier F, Pannier B, Adda H. Arterial media calcification in end-stage renal disease: impact on all-cause and cardiovascular mortality. *Nephrol Dial Transplant.* 2003;18:1731-40.
2. Block GA, Klassen PS, Lazarus JM, Ofsthun N, Lowrie EG, Chertow GM. Mineral metabolism, mortality, and morbidity in maintenance hemodialysis. *J Am Soc Nephrol.* 2004;15:2208-18.
3. Giachelli CM. Vascular calcification mechanisms. *J Am Soc Nephrol.* 2004;15:2959-64.
4. Kavanaugh MP, Kabat D. Identification and characterization of a widely expressed phosphate transporter/retrovirus receptor family. *Kidney Int.* 1996;49:959-63.
5. Almaden Y, Hernandez A, Torregrosa V, Canalejo A, Sabate L, Fernandez Cruz L. High phosphate level directly stimulates parathyroid hormone secretion and synthesis by human parathyroid tissue in vitro. *J Am Soc Nephrol.* 1998;9:1845-52.
6. Goodman WG, Goldin J, Kuizon BD, Yoon C, Gales B, Sider D, et al. Coronary-artery calcification in young adults with end-stage renal disease who are undergoing dialysis. *N Engl J Med* 2000; 342:1478-83.
7. Lowrie EG, Lew NL. Death risk in hemodialysis patients: the predictive value of commonly measured variables and an evaluation of death rate differences between facilities. *Am J Kidney Dis* 1990;15:458-82.

- 
8. Kestenbaum B, Sampson JN, Rudser KD, Patterson DJ, Seliger SL, Young B, et al. Serum phosphate levels and mortality risk among people with chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol*. 2005;16:520-8; Epub 2004 Dec 22.
  9. Institute of Medicine. Food and Nutrition Board. Dietary reference intakes for calcium, phosphorus, magnesium, vitamin D and fluoride. Washington: National Academy Press; 1997.
  10. Nisio MJ BA, Kamimura MA, Lopes MGG, Lopes MGG, Ribeiro FSM, Vasselai P, et al. Impacto de um programa de educação nutricional no controle da hiperfosfatemia de pacientes em hemodiálise. *J Bras Nefrol* 2007;29:152-7.
  11. United States of America. Human Nutrition Information Service. Department of Agriculture. Composition of foods: raw, processed, prepared foods. Agriculture Handbook n.8, series 1-16. Revised 1976-1986.
  12. National Kidney Foundation. NKF-DOQI clinical practice guidelines for bone metabolism and disease in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis*. 2003;42(suppl 3):S1-201.
  13. Hou SH, Zhao J, Ellman CF, Hu J, Griffin Z, Spiegel DM, et al. Calcium and phosphorus fluxes during hemodialysis with low calcium dialysate. *Am J Kidney Dis*. 1991;18:217-24.
  14. Zuchelli P, Santoro A. Inorganic phosphate removal during different dialytic procedures. *Int J Artif Organs*. 1987;10:173-8.
  15. Chaveau P, Piognet JL, Kano T. Phosphate removal rate: a comparative study of five high-flux dialysers. *Nephrol Dial Transplant*. 1991;6(suppl 2):114-5.
  16. Cannata-Andia JB, Rodriguez-Garcia M. Hyperphosphatemia as a cardiovascular risk factor – how to manage the problem. *Nephrol Dial Transplant*. 2002;17(suppl 11):16-9.
  17. Minutolo R, Belizzi V, Crofti M. Postdialytic rebound of serum phosphorus: pathogenesis and clinical insight. *J Am Soc Nephrol* 2002;13:1046-54.
  18. Uldall R, Ouwendyk M, Francoeur R, Wallace L, Sit W, Vas S, et al. Slow nocturnal home hemodialysis at the Wellesley Hospital. *Adv Ren Replace Ther*. 1996;3:133-6.
  19. Kooistra MP, Vos J, Koomans HA, Vos PF. Daily home haemodialysis in The Netherlands: effects on metabolic control, haemodynamics, and quality of life. *Nephrol Dial Transplant*. 1998;13:2853-60.
  20. 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.
  21. Lindsay RM, Alhejaili F, Nesrallah G, Leitch R, Clement L, Heidenheim AP, et al. Calcium and phosphate balance with quotidian hemodialysis. *Am J Kidney Dis*. 2003;42(1 Suppl):24-9.
  22. Mizani M, Ayus JC. Control of severe hyperparathyroidism (SHPT) by short daily dialysis (SDHD) with concomitant use of high dose of vitamin D analog (paracalcitol). *J Am Soc Nephrol*. 2004;15:736A.