

SEGUIMENTO DINÂMICO DOS NÍVEIS DE PARATORMÔNIO NOS PACIENTES EM DIÁLISE TRATADOS COM CALCITRIOL

(DYNAMIC FOLLOW UP OF THE PARATHORMONE LEVELS IN DIALYSIS PATIENTS TREATED WITH CALCITRIOL)

*Gisela Rufino de Oliveira ****; Cátia Susana Harumi Minami *****;*

*Lilian Mayumi Odo *****; Priscilla de Souza Moraes *****; Renata Canovas ******

*Cláudia C. C. Espringman***; Daniel Rinaldi dos Santos**; Ronaldo Roberto Bérnago **

RESUMO

Introdução:

O hiperparatireodismo secundário é uma complicação comum na Insuficiência Renal Crônica e a deficiência de vitamina D tem papel importante para o desenvolvimento dessa enfermidade. O objetivo do presente estudo foi acompanhar prospectivamente no período de doze meses os níveis séricos de paratormônio, cálcio iônico e fósforo nos pacientes em tratamento dialítico. Ao final desse período foram feitas novas dosagens e comparadas com os valores anteriormente obtidos após a administração de calcitriol.

Materiais e métodos :

Foram selecionados 17 pacientes com IRC em tratamento dialítico no serviço de nefrologia da Faculdade de Medicina do ABC, que apresentaram valores de PTH maior que 400 pg/ml. Foram divididos em três grupos dependendo dos valores de PTH. Os pacientes receberam suplementação oral com calcitriol, cuja dose variou conforme o grupo. Após doze meses foi realizada nova avaliação laboratorial.

Resultados :

Os níveis de PTH após doze meses de terapêutica com calcitriol diminuíram consideravelmente. Já os valores de Cai, e P não tiveram alteração significativa em seus valores.

Conclusão :

A terapia com calcitriol mostrou-se eficaz em diminuir os níveis de PTH.

Palavras chaves : Hiperparatireoidismo, calcitriol, Insuficiência renal crônica

SUMMARY

Introduction:

The secondary hyperparathyroidism is a common complication in the Chronic Renal Failure (CRF) and the vitamin D deficiency, it has important role for the development of that illness. The objective of the present study is a prospective follow up of the parathormone levels in the serum, ionic calcium and phosphorus in the patients in dialysis for 12 months. At the end of that period it

* Professor titular da Disciplina de Nefrologia da Faculdade de Medicina do ABC

**Professor auxiliar de ensino da Disciplina de Nefrologia da Faculdade de Medicina do ABC

***Professora voluntária da Disciplina de Pediatria da Faculdade de Medicina do ABC

**** Residente do segundo ano da Disciplina de Nefrologia da Faculdade de Medicina do ABC

***** Acadêmicas do sexto ano da Faculdade de Medicina do ABC

Dr Ronaldo Roberto Bérnago, Rua Bandeira Paulista, 1249, cep 04532-013, São Paulo -SP
Faculdade de Medicina do ABC (disciplina de Nefrologia)

was made new measures and compared previously with the values obtained after the calcitriol administration.

Materials and methods: 17 patient were selected with CRF in dialysis in the service of Nephrology of University of Medicine of ABC, that presented values of PTH larger than 400 pg/ml. They were divided in three groups depending on the values of PTH. The patients received oral supplement with calcitriol, whose dose varied according to the group. After twelve months we accomplished new laboratorial evaluation.

Results:

The levels of PTH after twelve months of therapeutics with calcitriol have an important decrease. The values of Cai and P didn't have significant alteration in its values.

Conclusion:

The therapy with calcitriol was shown effective in decreasing the levels of PTH.

Key words: Hyperparathyroidism, calcitriol, Chronic Renal Failure

INTRODUÇÃO

Entre os achados precoces que afetam o metabolismo mineral e a estrutura óssea na maioria dos pacientes com Insuficiência Renal Crônica (IRC), destaca-se a Osteíte Fibrosa, ou doença de alta remodelação óssea, caracterizada por acentuados níveis séricos de paratormônio (PTH) ^{1,2,5,6,8}. Particularmente em pacientes renais crônicos terminais, os valores considerados normais (150 a 200 pg/ml) são superiores dos encontrados na população geral (10 a 50 pg/ml).

O hiperparatireoidismo secundário surge, principalmente, devido à falta de produção do metabólito ativo da vitamina D (calcitriol). No organismo a Vitamina D sofre transformações antes de se tornar ativa. Na pele, o 7-deidrocolesterol é convertido em vitamina D₃, pela ação da luz ultra violeta. Outra fonte importante é a vitamina D oriunda da alimentação. Assim, a vitamina D sintetizada na pele e aquela absorvida pelo intestino são transportados para o fígado, onde sofrerão uma primeira hidroxilação na posição 25, convertendo-se na 25-dihidroxivitamina D₃. A seguir, esse metabólito sofre uma nova hidroxilação sob a ação da enzima 1alfa hidroxilase, na posição 1, dessa vez no rim, transformando-se na 1,25 dihidroxivitamina D₃ (calcitriol). Esse promove absorção de cálcio a nível intestinal e atua nos receptores existentes na glândula paratireóide, bloqueando a secreção de PTH ³.

Quando a taxa de filtração glomerular cai abaixo de 40ml/minuto há diminuição dos níveis séricos

de calcitriol devido a perda de massa renal funcionante. Com isso, ocorre a diminuição da absorção intestinal de cálcio e consequente hipocalcemia e diminuição do número de receptores de calcitriol na glândula não havendo a inibição da paratireóide.

Um outro fator importante para o desenvolvimento do hiperparatireoidismo na IRC é a presença de hiperfosfatemia. A concentração sérica de fosfato começa a aumentar quando a taxa de filtração glomerular cai para valores inferiores a 25%. O fosfato em excesso se liga ao cálcio levando a formação de fosfato de cálcio, que se deposita nos tecidos (calcificação metastática) diminuindo ainda mais os valores séricos de cálcio. A hiperfosfatemia também contribui para a diminuição da produção de calcitriol, uma vez que inibe a ação da 1 alfa hidroxilase ^{1,2,3,4,5}.

A resistência do esqueleto à ação calcêmica do PTH despenha algum papel no desenvolvimento do hiperparatireoidismo secundário na IRC, necessitando níveis de PTH circulantes mais elevados para manter a normalidade do cálcio sérico nestes pacientes ^{5,8}.

Na IRC os níveis de PTH estão aumentados também devido a hiperplasia das células principais das glândulas paratireóideas e pelo catabolismo diminuído do hormônio que ocorre principalmente ao nível renal ^{1,5,8}.

As manifestações clínicas costumam aparecer em pacientes com IRC avançada. Por outro lado, as alterações bioquímicas já podem ser detectadas em estágios mais precoces. A doença pode cursar com dor óssea importante, periartrite, miopatia, fraqueza muscular, ruptura espontânea de tendão, depósito de cálcio na microcirculação (calcifilaxia), retardo do crescimento e por fim, deformidades esqueléticas ^{1,5,8}.

As alterações bioquímicas são detectadas em estágios mais precoces da doença. Além do aumento dos níveis de PTH, diminuição dos níveis de calcitriol, hipocalcemia, hiperfosfatemia, a fosfatase alcalina está comumente aumentada, mostrando o aumento da atividade osteoblástica para compensar o aumento da reabsorção óssea ^{1,3,5,8}.

Ao exame radiológico simples, pode-se encontrar erosões juntamente com áreas de reabsorção óssea na superfície subperiosteal, intracortical endosteal (cistos ou osteoclastomas) neoformação óssea na superfície periosteal. Acredita-se que a calcificação dos tecidos moles ocorra quando o produto cálcio - fósforo é maior que 70 ^{2,3,5,8}.

As diretrizes para a terapêutica consiste em tratamento precoce, controle do fosfato sérico com limitação dietética e uso de quelantes; aumento da ingestão de cálcio e uso de calcitriol (via

oral ou endovenosa)^{1,2,3,6,7,8,9}. Em pacientes com formas graves, erosões ósseas ou aumento persistente do PTH refratário ao tratamento clínico, a paratireoidectomia pode ser necessária^{1,5,8}.

O objetivo do presente estudo foi acompanhar prospectivamente, por um período de doze meses, os níveis séricos de PTH, Cálcio iônico (Cai) e Fosfatos (P) dos pacientes em terapia substitutiva renal (hemodiálise ou CAPD) com a administração oral de calcitriol.

MATERIAL E MÉTODOS

Foram estudados 98 pacientes renais crônicos em hemodiálise e CAPD do serviço de nefrologia da Faculdade de Medicina do ABC.

Em abril de 1999 realizamos a primeira dosagem de Cai, P e PTH. Vinte pacientes (20, 4%) que apresentaram níveis de PTH maior que 400pg/ml (variação de 432 a 2976 pg/ml) foram selecionados para receber terapia de suplementação oral com calcitriol durante um período de doze meses. Vale salientar que desses 20 pacientes, três foram excluídos por óbito ou transferência para outro serviço.

De acordo com os valores de PTH obtidos, os pacientes foram divididos em três grupos: Grupo I (PTH entre 400 a 600 pg/ml) com 6 pacientes (35,29%), grupo II (601 a 1200 pg/ml) com 5 pacientes (29,41%) e grupo III (PTH maior que 1200pg/ml) com 6 pacientes (35,29%) (figura 1).

A dose de calcitriol variou conforme o grupo. Os pacientes do grupo I receberam a dose total de 144 microgramas em 12 meses; o grupo II 288 microgramas em doze meses e o grupo III 432 microgramas em doze meses. Ao final deste período (abril de 2000), novas dosagens foram obtidas e comparadas com os valores anteriormente encontrados.

Para o método de avaliação estatística foi usado o Teste de Wilcoxon.

RESULTADOS

Dos 17 pacientes, doze eram do sexo masculino (70,6%) e 5 (29,4%) do sexo feminino (figura 2). No grupo I a média de idade foi de 45,8 +/- 15,6 anos, no grupo II de 46,2 +/- 5,35 anos e no grupo III foi de 36,1 +/- 11,68 anos. Treze pacientes (76,5%) estavam em programa de hemodiálise e 4 (23,53%) em CAPD (figura 3).

Dos pacientes selecionados (tabela 1), no grupo I a média de Cai pré calcitriol foi de 1,16 +/- 0,15 mmol/L e pós calcitriol 1,30 +/- 0,12 mmol/L ($p < 0,05$); a de P pré calcitriol foi de 5,46 +/- 1,28 mg/dL e pós calcitriol 5,38 +/- 0,90 mg/dL. A média de PTH pré calcitriol obtida foi de 551,20 +/- 60,60 pg/ml e pós calcitriol 178,20 +/- 141,97 pg/ml ($p < 0,05$).

No grupo II a média de Cai pré calcitriol foi de 1,20 +/- 0,10 mmol/L e pós calcitriol 1,24 +/-

0,09 mmol/L; a de P pré calcitriol foi de 5,42 +/- 1,93 mg/dL e pós calcitriol 6,34 +/- 2,25 mg/dL. A média dos valores de PTH pré calcitriol foi de 835,60 +/- 230,87 pg/mL e pós calcitriol 336,60 +/- 299,58 pg/ml. Valores estes não significantes estatisticamente.

No grupo III a média de Cai pré calcitriol foi de 1,20 +/- 0,16 mmol/L e pós calcitriol 1,22 +/- 0,13 mmol/L (sem significância estatística). A média de P pré calcitriol foi 7,70 +/- 2,47 mg/dl e pós calcitriol 6,23 +/- 2,62 mg/dl (sem significância estatística); a do PTH pré calcitriol foi de 1654,50 +/- 664,68 pg/ml e pós calcitriol 476,83 +/- 551,87 pg/ml ($p < 0,05$).

DISCUSSÃO

Comparando os dados laboratoriais de abril de 1999 e abril de 2000, ou seja pré e pós a terapêutica com calcitriol respectivamente, obtivemos os seguintes resultados:

No grupo I houve uma queda de 54,74% do valor de PTH inicial. No grupo II a queda foi de 57,49% e no grupo III de 72,44%. O que pode ser comprovado em números absolutos na tabela 1, corroborando os dados da literatura^{1,3,7,9}.

A diferença entre os valores de Cai e P pré e pós tratamento com calcitriol não apresentou significância estatística, assim como os dados encontrados de literatura.

Do total de 98 pacientes com IRC em programa de diálise estudados, vinte por cento apresentaram hiperparatireoidismo secundário. Ao administrar calcitriol por um período de 12 meses ocorre redução do PTH sérico, mostrando que o calcitriol apresenta receptor de paratormônio na glândula paratireóide, já que conseguiu diminuir os níveis séricos. Apesar da redução do PTH, os níveis de Cai e P não se alteraram.

É conveniente neste tipo, referir a dosagem de PTH como profilaxia de osteíte fibrosa.

Nesse estudo não mostramos sintomas clínicos e exames radiológicos dos ossos, pois nosso objetivo foi avaliar as mudanças bioquímicas com a administração de calcitriol.

No grupo II ocorreu a redução do PTH com administração do calcitriol, mas esta redução não foi significativa estatisticamente, talvez por que nesse grupo deveríamos aumentar a dose de calcitriol para inibir os receptores de PTH.

CONCLUSÃO

A terapêutica com calcitriol diminui os níveis séricos de PTH nos pacientes em programa de diálise, o que nos faz acreditar que o seu uso precoce e sistemático na Insuficiência Renal Crônica possa evitar a osteíte fibrosa e suas complicações^{4,6,8}.

Figura 1

Níveis séricos de PTH

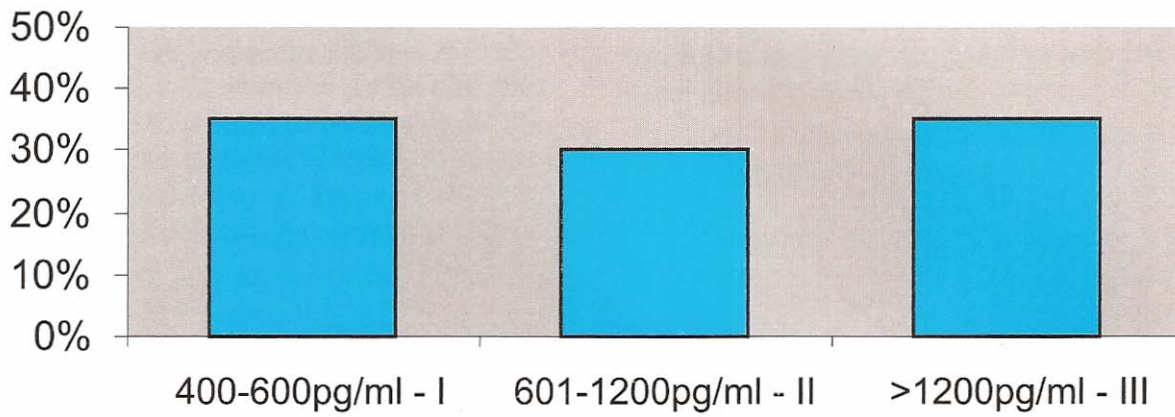


Figura 2

SEXO

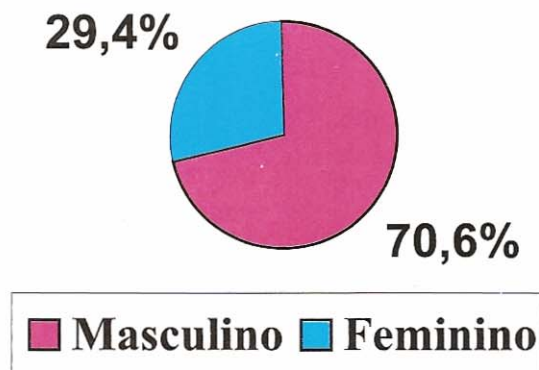


Figura 3

Modalidade de terapia substitutiva renal

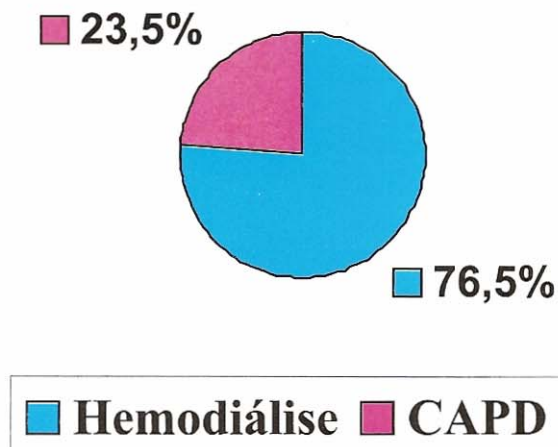


Tabela 1. Comparação dos níveis sanguíneos de Cai, P e PTH pré e pós calcitriol

GRUPO

	I 400 - 600	II 601 - 1200	III > 1200
CÁLCIO (m m ol / l)	Pré / Pós 1,16 / 1,30 (p=0,04)	Pré / Pós 1,20 / 1,24 (p=0,42)	Pré / Pós 1,20 / 1,22 (p=0,00)
FÓSFORO (mg / dl)	Pré / Pós 5,46 / 5,38 (p=0,90)	Pré / Pós 5,42 / 6,34 (p=0,22)	Pré / Pós 7,70 / 6,23 (p=0,70)
PTH (pg / ml)	Pré / Pós 511,20 / 178,20 (p=0,04)	Pré / Pós 835,60 / 336,60 (p=0,80)	Pré / Pós 1654,50 / 476,83 (p=0,04)

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1-Rose , B.D ; Henrich , W.L. Pathogenesis of renal osteodystrophy . Copyright 2000 UpToDate , Inc , April 12, 1999
- 2-Duarte,M.E.; Peixoto,A.L.; Pacheco,A.S.; Peixoto,A.V.; Rodriguez,R.D.;Lugon,J.R.; Cruz,E.A. The spectrum of bone disease in 200 chronic hemodialysis patients: a correlation between clinical, biochemical and histological findings. Rev Paul Med 116:5, 1790-7, 1998.
- 3-Abensur, H.Revisão /Atualização em Diálise : Emprego do Alfacalcidol (1a- hidroxivitaminaD3) na profilaxia e tratamento do hiperparatireoidismo secundário em pacientes portadores de Insuficiência Renal Crônica. J.Bras.Nefrol.1998;20(I) :78-82
- 4-Indridason,O.S.; Pieper,C.F.; Quarles,L.D. Predictors of short-term changes in serum intact PTH levels in hemodialysis patients: role of phosphorus, calcium and gender. J Clin Endocrinol Metab 83:11, 3860-6, 1998.
- 5-Llach,F.; Bover,J. Renal Osteodystrophy In:The Kidney, vol2, 2187-2255,1996.
- 6-Panichi,V.; Andreini,B.; De Pietro,S.; Migliori,M.; Taccola,D.; Giovannini,L.; Pecovnik,B.B.; Krpan,D. Patients with analgetic nephropathy on chronic hemodialysis have a high incidence of severe secondary hyperparathyroidism. Clin Nephrol 50:6, 347-51, 1998.
- 7-Sanchez,C.P.; Goodman,W.G.; Salusky,I.B. Prevention of renal osteodystrophy in predialysis patients. Am J Med Sci 317:6, 398-404, 1999.
- 8-Warnock, D.G. Renal Osteodystrophy In: Cecil Tratado de Medicina Interna vol 2, 20ª edição, ed.Guanabara Koogan S.A: Rio de Janeiro,1522-26,1997.
- 9-Vlassopoulos,D.; Noussias,C.; Revenas,K.; Hadjilouka,M.A.; Tzortzis,G.; Hadjiconstatinou,V. Long-term effects of small doses of calcitriol in hemodialysis patients with moderate secondary hyperparathyroidism. Ren Fail 21:2, 199-207, 1999.