

Data de submissão: __/__/____ Data de aprovação para publicação: __/__/____

HIPERPARATIREOIDISMO SECUNDÁRIO À DOENÇA RENAL CRÔNICA E A ASSOCIAÇÃO COM CÁLCIO, FÓSFORO E VITAMINA D

Ana Victória de Paula Palma Takahashi e
Gabriel Carvalho Bezerra¹
Prof. Doutor Alexandre Coelho Serquiz²

RESUMO

A doença renal crônica é uma patologia que consiste na perda da função renal. Os pacientes renais crônicos tem uma grande predisposição para o desenvolvimento do hiperparatireoidismo secundário devido ao aumento da produção do paratormônio que ocorre pela perda do controle dos níveis de cálcio, fósforo e vitamina D. O objetivo desta revisão integrativa é a análise do hiperparatireoidismo secundário à doença renal crônica e suas associações com o metabolismo do cálcio, fósforo e vitamina D, com isso, foi realizada uma pesquisa com cinco critérios de elegibilidade para classificar os estudos que poderiam ser agregados à base de pesquisa, em seguida uma avaliação da qualidade metodológica atribuindo pontos para cada critério de elegibilidade atingido pelo estudo escolhido, por fim, uma análise estatística com cinco etapas com o intuito de avaliar e comparar as conclusões dos estudos. A pesquisa resultou em 29 estudos de três plataformas, após a exclusão de 24 estudos que não se adequaram a proposta desta revisão integrativa foi realizada uma avaliação da qualidade com os 5 estudos restantes. Esse processo resultou em dois estudos com 2 pontos e três estudos com 5 pontos, de forma que cada ponto equivale a um critério de elegibilidade. Sendo assim, 5 estudos foram classificados como adequados para a utilização nesta revisão integrativa, os quais indicam que pacientes renais crônicos devem ser monitorados constantemente para evitar o desenvolvimento do hiperparatireoidismo secundário, e, para aqueles que já sofrem com a doença o uso de calcimiméticos e ativadores de receptores de vitamina D devem ser administrados para controlar o hiperparatireoidismo.

Palavras-chave: Hiperparatireoidismo secundário; Cálcio; Fósforo; Vitamina D; Doença renal crônica.

SECONDARY HYPERPARATHYROIDISM IN CKD: RELATIONS WITH CALCIUM, PHOSPHORUS AND VITAMIN D

ABSTRACT

Chronic kidney disease is a pathology that consists of loss of kidney function. Chronic renal patients have a great predisposition for the development of secondary hyperparathyroidism due to the increase in the production of parathyroid hormone that occurs due to the loss of control of the levels of calcium, phosphorus and vitamin D. The objective of this integrative review is the analysis of hyperparathyroidism secondary to the disease chronic kidney disease and its associations with the metabolism of calcium, phosphorus and vitamin D, thus, a survey was carried out with five eligibility criteria to classify the studies that could be added to the research base, followed by an assessment of the methodological quality, attributing points for each eligibility criterion met by the chosen study, finally, a statistical analysis with five steps in order to evaluate and compare the conclusions of the studies. The search resulted in 29 studies from three platforms, after excluding 24 studies that did not fit the proposal of this integrative review, a quality assessment was performed with the 5 remaining studies. This process resulted in two studies with 2 points and three studies with 5 points, so that each point is equivalent to an eligibility criterion. Thus, 5 studies were classified as suitable for use in this integrative review, which indicate that chronic renal patients should be constantly monitored to avoid the development of secondary hyperparathyroidism, and, for those who already suffer from the disease, the use of calcimimetics and Vitamin D receptor activators should be administered to control hyperparathyroidism.

Keywords: Secondary hyperparathyroidism; Calcium; Phosphorus; Vitamin D; Chronic kidney disease.

¹ Acadêmicos do Curso de nutrição do Centro Universitário do Rio Grande do Norte. Email: anavictoriatakahashi71@gmail.com ; bezerra.biel1996@gmail.com

² Professor Orientador do Curso de Nutrição do Centro Universitário do Rio Grande do Norte. Email: alexandreserquiz@unirn.edu.br

1 INTRODUÇÃO

A homeostase corporal consiste na propriedade do corpo humano em regular diversas funcionalidades, de forma a manter-se em equilíbrio. Os rins, são órgãos que desempenham um papel fundamental no que diz respeito à homeostase corpórea, uma vez que a regulação dos líquidos e eletrólitos são essenciais à mesma (BRITO e HADDAD, 2017).

A DRC é uma patologia que consiste na lesão renal e conseqüentemente perda da função renal (glomerular, tubular e endócrina). É dividida em fases que classifica a gravidade da doença. No seu estágio mais avançado pode ser considerada como fase terminal de insuficiência renal crônica (IRC), na qual os rins não conseguem manter a função normal interna do paciente (ROMÃO JUNIOR, p. 1, 2004).

Segundo a Pesquisa Nacional de Saúde (2004), a prevalência de doença renal crônica (DRC) autorreferida é de 1,42%, ou seja, aproximadamente dois milhões de indivíduos da população no país. Todavia, os pacientes com doença renal crônica em estágio inicial que possuem conhecimento de sua doença são menos de 5%. Os pacientes acometidos pela DRC necessitam de monitoramento nos seguintes aspectos como forma de conter as complicações como o aumento de cálcio no sangue, aumento de fósforo, baixa de vitamina D e alterações nos níveis relacionados ao paratormônio (hiperparatireoidismo secundário - HPTS) (CHEN et al., 2019).

A função renal normal é essencial para a manutenção do balanço do cálcio e do fósforo. A diminuição da função glomerular (FG), responsável pela reabsorção de nutrientes do sangue está associada com hiperfosfatemia e hipocalcemia, alterações essas que exercem papel fisiopatológico na doença óssea e calcificação vascular nos pacientes com DRC. Com a perda da capacidade funcional renal, ocorre a diminuição de 1 α -hidroxilação da 25-hidroxivitamina D e, conseqüentemente, a síntese renal de 1,25-dihidroxivitamina D (calcitriol), forma ativa da vitamina D (BASTOS; BREGMAN; KIRSZTAJN, 2010).

O paratormônio (PTH), é um hormônio de suma importância e é o encarregado por equilibrar os níveis séricos de cálcio e fósforo. Os pacientes renais crônicos dispõem de níveis de PTH mais altos, referentes às diversas alterações no

metabolismo que a DRC ocasiona. Tais alterações contribuem para um desequilíbrio nos níveis séricos de cálcio e fósforo e no aumento da quantidade de células das glândulas da paratireóide (PORTO et al., 2016).

As alterações da capacidade renal, resultantes da diminuição da taxa de FG, provocam o acúmulo do fosfato e a diminuição da produção de 1,25-dihidroxitamina D nos rins devido ao baixo número de néfrons funcionais. Esse acúmulo de fosfato e a deficiência de vitamina D em sua forma ativa desencadeiam um quadro de hipocalcemia e estimulam as glândulas paratireóides a secretar PTH, onde esse aumento da secreção do PTH secundário à hipocalcemia caracteriza o HPTS. Tais alterações resultam na hiperplasia das glândulas paratireóides e, conseqüentemente, em um desequilíbrio mineral (LU; et al., 2018).

O metabolismo do cálcio é afetado devido a esse desequilíbrio mineral, acarretando em níveis séricos reduzidos do mesmo, levando à remodelação da matriz óssea de forma desequilibrada. Sendo assim, os processos de adaptações compensatórias são favorecidos, uma vez que as concentrações dos níveis de cálcio ficam descompensadas (LU; et al., 2018).

Segundo Sampaio, Lugon e Barreto (2008). “O HPTS na DRC é caracterizado pela hiperplasia das glândulas paratireóides, sendo uma complicação frequente nos pacientes em diálise, podendo estar presente mesmo em fases da DRC, porém sendo mais prevalente nas fases avançadas da doença.” (apud Porto RA, Truite MR, Bucharles SEG, Hauser A, 2016, p. 3).

Tendo em vista que o HPTS é um mecanismo de compensação das alterações endócrinas e metabólicas causadas pela DRC no que diz respeito ao controle dos níveis séricos de cálcio, vitamina D e fósforo, o objetivo desta revisão integrativa é a análise das relações do hiperparatireoidismo secundário à doença renal crônica e suas associações com o metabolismo do cálcio, vitamina D e fósforo.

2 METODOLOGIA

2.1 ESTRATÉGIA DE PESQUISA

Esta revisão integrativa foi desenvolvida e elaborada seguindo algumas etapas, sendo elas: o planejamento e direcionamento das diretrizes de pesquisa; o processo de busca e identificação dos artigos nas plataformas escolhidas a partir da

leitura de títulos e resumos; seleção dos artigos a partir da leitura dos textos completos avaliados pela elegibilidade; por último, a síntese e análise dos dados.

2.2 EXTRAÇÃO DE DADOS

Os artigos utilizados nesta revisão integrativa foram encontrados nas bases de dados PubMed, Scielo e Cochrane, publicados a partir de 2004 até 2022. A busca foi feita nos idiomas da língua portuguesa e inglesa e foram utilizados os seguintes termos de procura: doença renal crônica, cálcio, paratormônio, hiperparatireoidismo secundário, fósforo e vitamina D.

2.3 CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE

Em relação aos critérios de elegibilidade, foram selecionados: (1) artigos de revisão originais publicados em revistas científicas com populações adultas ≥ 18 anos; (2) estudos que analisaram a DRC; (3) estudos que analisaram o HPTS; (4) estudos que analisaram as relações entre DRC e HPTS; (5) estudos que analisaram as relações entre DRC e HPTS e as relações com o cálcio, fósforo e vitamina D. Os critérios de exclusão utilizados foram: estudos com animais; estudos de caso; resumos de artigos de conferência; artigos que não possuíssem nenhum tópico dos critérios de inclusão. A etapa de busca e identificação resultou no encontro de 29 artigos e, após aplicados os critérios de inclusão e exclusão, foram selecionados 5 artigos.

2.4 AVALIAÇÃO DA QUALIDADE METODOLÓGICA DOS ESTUDOS

A avaliação da qualidade metodológica dos estudos elegíveis foi realizada por dois revisores que trabalharam de forma independente. As divergências foram resolvidas até se chegar a um consenso. Os 5 artigos selecionados passaram por um processo de avaliação onde os critérios de elegibilidade foram comparados através de uma pontuação em cada artigo. Dessa forma, a pontuação utilizada baseada nos critérios de elegibilidade foi a seguinte: artigos de revisão originais publicados em revistas científicas com populações adultas ≥ 18 anos (1 ponto); estudos que analisaram a DRC (1 ponto); estudos que analisaram o HPTS (1 ponto); estudos que analisaram as relações entre DRC e HPTS (1 ponto); estudos que analisaram as relações entre DRC e HPTS e as relações com o cálcio, fósforo e vitamina D (1 ponto).

2.5 ANÁLISE ESTATÍSTICA

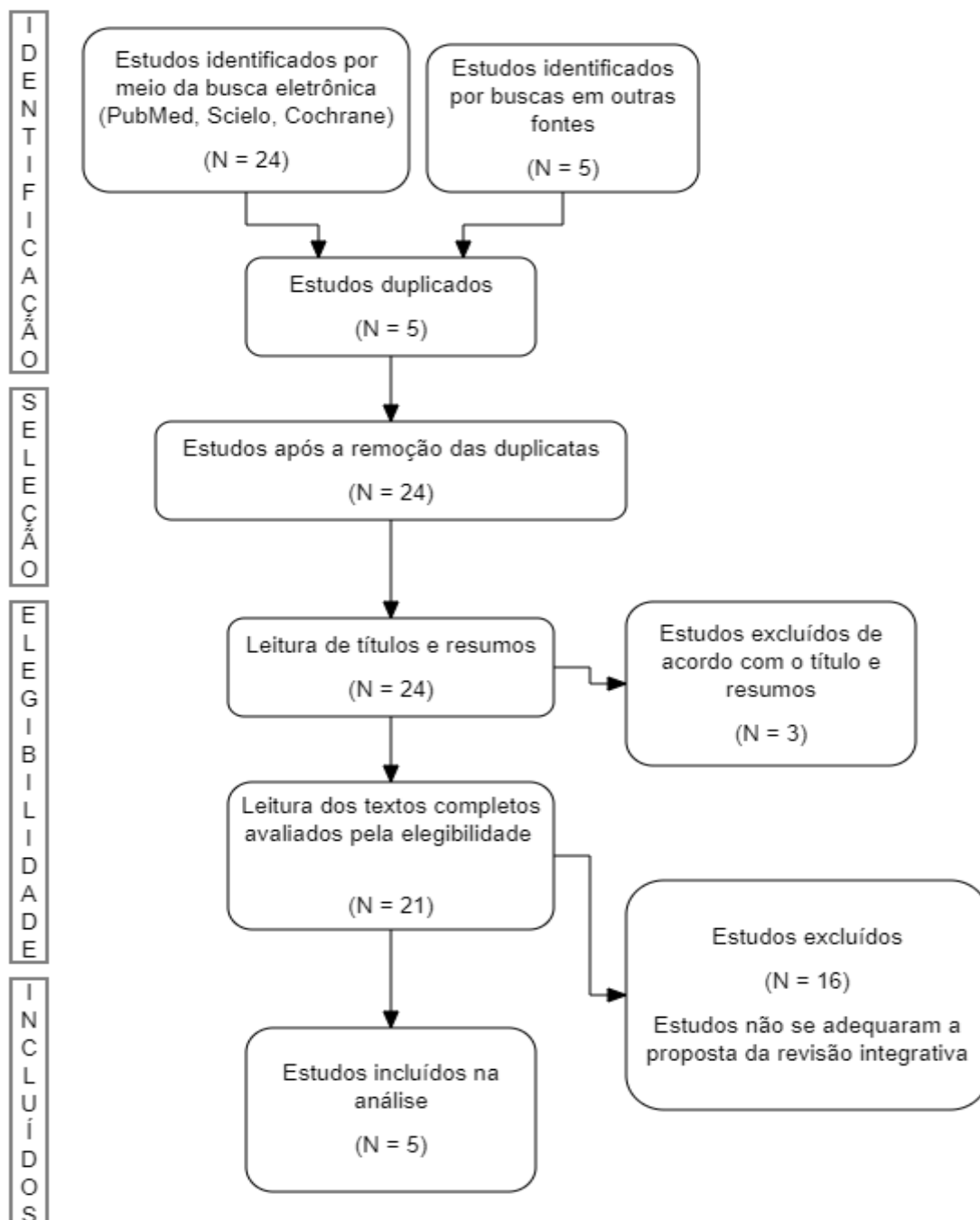
Uma análise estatística descritiva foi realizada por 2 revisores e apresentada na forma de organograma e tabelas. Essa análise foi desenvolvida seguindo 5 etapas, sendo elas: (1) identificação do tema, do assunto a ser abordado; (2) recolhimento dos dados; (3) crítica dos dados; (4) apresentação dos dados; (5) análise e interpretação. A identificação do tema se deu por meio de pesquisas e conversas realizadas entre os 2 revisores; o recolhimento dos dados se deu por meio de pesquisas realizadas no meio eletrônico (n = 24) e em outras fontes (n = 5) até se chegar nos estudos selecionados (n = 5); a crítica dos dados foi realizada através de uma tabela que avaliou a qualidade metodológica dos estudos; a apresentação dos dados dos estudos selecionados foi feita com o auxílio de uma tabela (Tabela 2), onde as características gerais e os resultados de cada estudo foram resumidos; por fim, a análise e interpretação dos dados se deu através da leitura e discussão sobre os assuntos abordados em cada estudo elegível.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

3.1 SELEÇÃO DE ESTUDOS

O processo de busca identificou 29 estudos nas 3 bases de dados utilizadas (PubMed, Scielo e Cochrane). Após a leitura dos títulos e resumos, 21 estudos foram selecionados para a leitura dos textos completos avaliados pela elegibilidade, atendendo aos critérios de inclusão e exclusão, destes, 5 estudos foram considerados elegíveis. A Figura 1 fornece uma visão geral de todo o processo de seleção.

Figura 1 - Processo de busca e seleção de estudos.



Fonte: Elaborado pelos autores.

3.2 AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DOS ESTUDOS

O processo de avaliação da qualidade dos estudos comparou os critérios de elegibilidade presentes nos 5 artigos selecionados através de uma pontuação atribuída a cada item selecionado. Esse processo resultou em dois estudos com 2 pontos e três estudos com 5 pontos, de forma que cada ponto equivale a um critério

de elegibilidade. Sendo assim, esses estudos que obtiveram 2 pontos ($n = 2$) e 5 pontos ($n = 3$) cumpriram com, pelo menos, 1 critério de inclusão e exclusão presentes na metodologia desenvolvida para o trabalho, onde os estudos que obtiveram 2 pontos apresentaram dois critérios de elegibilidade e, os que obtiveram 5 pontos apresentaram cinco critérios de elegibilidade. A Tabela 1 fornece uma visão geral de todo o processo de avaliação.

Tabela 1. Avaliação da qualidade metodológica dos estudos

Itens	Critérios	Teresa K. Chen et al.	Marcus G. Bastos et al.	Rafael A. Porto et al.	María E. Rodríguez-Ortiz, Mariano Rodríguez.	Elisa de Albuquerque Sampaio et al.
1	Artigos de revisão originais publicados em revistas científicas com populações adultas ≥ 18 anos	1	1	1	1	1
2	Estudos que analisaram a doença renal crônica	1	1	1	1	1
3	Estudos que analisaram o hiperparatireoidismo secundário			1	1	1
4	Estudos que analisaram as relações entre doença renal crônica e hiperparatireoidismo secundário			1	1	1
5	Estudos que analisaram as relações entre doença renal crônica e hiperparatireoidismo secundário e as relações com o cálcio, fósforo e vitamina D			1	1	1
Pontuação total		2	2	5	5	5

Fonte: Elaborado pelos autores.

3.3 ANÁLISE DOS ESTUDOS

Esta revisão integrativa observou que o (HPTS) à DRC os elementos cálcio, fósforo e vitamina D sofrem alterações em seus metabolismos devido às descompensações causadas pelas complicações resultantes da DRC. Segundo Sampaio et al., (2008) diversos fatores estão envolvidos no curso do

desenvolvimento do HPTS, como: a redução de vitamina D, a hipocalcemia, hiperfosfatemia e a retenção de fósforo.

O balanço do fósforo é alterado pela perda dos néfrons, reduzindo as taxas de excreção de fósforo levando a hiperfosfatemia. Essa retenção do fósforo funciona como inibidor indireto da produção da vitamina D em sua forma ativa e, com essa baixa da forma ativa de vitamina D, e com isso, ocorre uma redução na absorção de cálcio por meio do intestino delgado ocasionando a hipocalcemia - onde segundo Chen, Knicely e Grams (2019), conclui-se que a DRC afeta de 8% a 16% da população mundial e para sua manutenção ideal é necessário o monitoramento também das complicações provenientes da DRC como a hipercalcemia. Tais alterações podem evoluir para um quadro de HPTS pois todas estão interligadas com a excreção do PTH, hormônio regulador de substâncias no sangue.

Nos estudos analisados foram identificadas características de alteração desses elementos por conta da DRC, e com o objetivo de corrigir os níveis desses nutrientes no sangue, Bastos, Bregman e Kirsztajn (2010), apresentam o tratamento com algumas sugestões de orientações a serem seguidas e, entre elas, está a alteração do metabolismo mineral. Corroborando a conclusão apresentada por Chen, Knicely e Grams (2019). Nessas alterações, o processo de associação entre a diminuição da FG com a hiperfosfatemia e hipocalcemia é a chave do processo, uma vez que, para manter a manutenção do balanço dos níveis de fósforo e cálcio, a função renal normal é imprescindível. Essas alterações no metabolismo mineral, aumentam excessivamente a estimulação do PTH, causando a hiperplasia das células da paratireóide e conseqüentemente ocasionando o HPTS.

Porto et al., (2016) indicam que em pacientes com HPTS a DRC pode desenvolver agravos da doença como por exemplo a doença mineral óssea e a calcificação vascular, além de que só pelo fato do paciente desenvolver o HPTS pode diminuir a qualidade de vida e aumentar a mortalidade desses indivíduos. O cuidado com o paciente DRC com hiperparatireoidismo secundário deve ser adequado e para isso mais estudos devem ser feitos relacionando as duas patologias e também o uso de medidas terapêuticas e de profilaxia.

Rodríguez-Ortiz e Rodríguez (2020) fazem uma avaliação semelhante à Porto et al., (2016) sobre os perigos do HPTS na DRC porém, indicam que uma administração do HPTS deve ser instigado pela evasão da hiperfosfatemia, administração de calcimiméticos, que são moduladores de receptores de cálcio para

diminuir os níveis de PTH e, quando necessário, ativadores de receptores de vitamina D.

As características gerais e os resultados para cada estudo elegível (n = 5) estão resumidos na Tabela 2.

Tabela 2. Resultados dos estudos sobre a relação do hiperparatireoidismo secundário com a DRC

Nº	Autores	Título	Conclusão	Plataforma
1	Teresa K. Chen, Daphne H. Knicely, Morgan E. Grams.	Diagnóstico e manejo da doença renal crônica: uma revisão	A doença renal crônica afeta de 8% a 16% da população em todo o mundo e é uma das principais causas de morte. O manejo ideal da DRC inclui redução do risco cardiovascular, tratamento da albuminúria, prevenção de nefrotoxinas potenciais e ajustes na dosagem de medicamentos. Os pacientes também necessitam de monitoramento para complicações da DRC, como hipercalemia, acidose metabólica, anemia e outras anormalidades metabólicas. O diagnóstico, estadiamento e o encaminhamento adequado da DRC pelos médicos da atenção primária são importantes na redução da carga de DRC em todo o mundo.	PubMed
2	Marcus G. Bastos, Rachel Bregman, Gianna M. Kirsztajn.	Doença renal crônica: frequente e grave, mas também prevenível e tratável	O tratamento dos pacientes com DRC requer o reconhecimento de aspectos distintos, porém relacionados, que englobam a doença de base, o estágio da doença, a velocidade da diminuição da FG, identificação de complicações e comorbidades, particularmente as cardiovasculares.	Scielo e PubMed
3	Rafael A. Porto, Marília R. Truite, Sérgio E. G. Bucharles, Aline B. Hauser.	Hiperparatireoidismo secundário: uma complicação da doença renal crônica	O HPTS é uma complicação da DRC e, por alterar o metabolismo de cálcio e fósforo, pode acarretar a DMO. O aumento do PTH, a hiperfosfatemia, a hipocalcemia e a deficiência de vitamina D ativa são os principais fatores da gênese do HPTS, podendo levar à calcificação vascular, dores e deformidades ósseas. O HPTS, por ser uma importante causa de mortalidade e de perda da qualidade de vida em pacientes com DRC, deve ser alvo de estudos adicionais para que o paciente possa receber o tratamento ideal aumentando sua expectativa de vida. Assim, esta revisão sugere futuras investigações em estudos clínicos para elucidar os mecanismos envolvidos no HPTS a DRC, assim como o uso de medidas terapêuticas e de profilaxia desta complicação.	Sbac
4	María E. Rodríguez-Ortiz, Mariano Rodríguez	Avanços recentes na compreensão e manuseamento do hiperparatireoidismo secundário na doença renal crônica	O manejo do HPTS é essencial para controlar a DRC-DMO. Assim, a prevenção e o tratamento adequados do HPTS podem derivar na menor ocorrência de doença metabólica óssea, calcificações vasculares e mortalidade. O manejo do HPTS baseia-se em evitar a hiperfosfatemia e a diminuição dos níveis de PTH, administrando calcimiméticos e, quando necessário, ativadores de receptores de vitamina D. A paratireoidectomia é necessária em apenas uma pequena proporção de pacientes.	PubMed

Tabela 2. Resultados dos estudos sobre a relação do hiperparatireoidismo secundário com a DRC

5	Elisa de Albuquerque Sampaio, Jocemir Ronaldo Lugon, Felype de Carvalho Barreto	Fisiopatologia do Hiperparatireoidismo secundário	do	A intensa investigação científica das últimas décadas trouxe grandes avanços no entendimento da fisiopatologia do hiperparatireoidismo secundário. Essas descobertas refletem-se diretamente na prática clínica diária do nefrologista. A intervenção terapêutica em uma fase mais precoce da DRC, o uso de novos agentes terapêuticos assim como o uso racional de medicações tem sido proposto. Espera-se que, como resultado desses avanços, a história natural dessa complicação nos pacientes com DRC possa ser modificada.	Scielo
---	---	---	----	--	--------

Fonte: Teresa K. Chen et al; Marcus G. Bastos et al; Rafael A. Porto et al; María E. Rodríguez-Ortiz, Mariano Rodríguez; Elisa de Albuquerque Sampaio et al

4 CONCLUSÃO

Esta revisão integrativa concluiu que pacientes renais crônicos tem uma grande predisposição para o desenvolvimento de HPTS devido ao descontrole nos níveis de cálcio, fósforo e vitamina D, portanto o monitoramento dos níveis de cálcio, fósforo e vitamina D nesses pacientes é estritamente necessário para evitar o possível desenvolvimento da doença e que para a administração do HPTS se faz necessário a utilização de calcimiméticos e ativadores de receptores de vitamina D. Contudo mais estudos são necessários para que o manejo do hiperparatireoidismo seja feito com mais atenção e para que pacientes renais crônicos possam ter a chance de não desenvolver a doença.

REFERÊNCIAS

BASTOS, Marcus Gomes; BREGMAN, Rachel; KIRSZTAJN, Gianna Mastroianni. Doença renal crônica: frequente e grave, mas também prevenível e tratável. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v. 56, p. 248-253, 2010.

BRITO, Ivana; HADDAD, Hamilton. A formulação do conceito de homeostase por Walter Cannon. **Filosofia e História da Biologia**, v. 12, n. 1, p. 99-113, 2017.

CHEN, Teresa K.; KNICELY, Daphne H.; GRAMS, Morgan E. Chronic kidney disease diagnosis and management: a review. **Jama**, v. 322, n. 13, p. 1294, 2019.

JUNIOR, João Egidio Romão. Doença renal crônica: definição, epidemiologia e classificação. **J. Bras. Nefrol.**, v. 26, n. 3 suppl. 1, p. 1-3, 2004.

Lu CL, Yeih DF, Hou YC, et al. The Emerging Role of Nutritional Vitamin D in Secondary Hyperparathyroidism in CKD. **Nutrients**. 2018;10(12):1890. Published 2018 Dec 3. doi:10.3390/nu10121890

PORTO, Rafael A. et al. Hiperparatireoidismo secundário: uma complicação da Doença Renal Crônica. **Rev. Bras. Anal. Clin.**, v. 48, n. 3, p. 182-188,2016.

Rodríguez-Ortiz ME, Rodríguez M. Recent advances in understanding and managing secondary hyperparathyroidism in chronic kidney disease. *F1000Res*. 2020 Sep 1;9:F1000 Faculty Rev-1077. doi: 10.12688/f1000research.22636.1. PMID: 32913635; PMCID: PMC7463297.

SAMPAIO, Elisa de Albuquerque; LUGON, Jocemir Ronaldo; BARRETO, Felype de Carvalho. Fisiopatologia do Hiperparatireoidismo Secundário. *Braz. J. Nephrol.*, v. 30, n. 1 suppl. 1, p. 6-10, mar. 2008.