

Hiperparatiroidismo Secundário: necessidade de novas abordagens terapêuticas

Aníbal Ferreira

Serviço de Nefrologia. Hospital Curry Cabral. Lisboa

O hiperparatiroidismo secundário (HPTH 2º) constitui uma das patologias mais relevantes no âmbito da patologia óssea associada à urémia, globalmente designada por osteodistrofia renal (ODR).

Apesar das múltiplas alternativas terapêuticas desenvolvidas na última década e da particular atenção dada ao desenvolvimento de desequilíbrios do metabolismo fosfo-cálcico desde estadios precoces do desenvolvimento da insuficiência renal crónica (IRC), a prevalência do HPTH 2º moderado e grave tem-se mantido estabilizada¹.

O recurso à paratiroidectomia cirúrgica, para controlar o HPTH 2º grave e refractário à terapêutica médica, tem sido a única alternativa terapêutica, sobretudo nos doentes com mais de uma década em programa de prótese dialítica.

Para além da morbilidade claramente associada à gravidade do HPTH 2º, recentes

estudos epidemiológicos têm evidenciado uma forte associação entre o HPTH 2º e a mortalidade dos doentes dialisados². Os níveis séricos de paratohormona intacta, de calcémia, de fosfatémia e do produto fosfo-cálcico surgem associados com as calcificações extra-esqueléticas (nomeadamente vasculares e valvulares cardíacas) e com o aumento da morbilidade e da mortalidade cardio-vascular².

ESPECTRO DA OSTEODISTROFIA RENAL

Por osteodistrofia renal entende-se um espectro de alterações ósseas observadas no doente urémico, que se estende da doença óssea de elevada remodelação (frequentemente designada, no passado, como osteíte fibrosa quística) até à doença de baixa remodelação ou adinâmica. Entre estes dois extremos encontram-se ainda as situações com compro-

misso da mineralização óssea em grau variável, como é o caso da “doença óssea mista” e da osteomalácia.

Na avaliação de uma biopsia óssea, e para caracterização do tipo e gravidade da ODR, têm de ser avaliados 3 parâmetros: a remodelação óssea, a mineralização do tecido osteóide e a quantificação de eventuais depósitos de metais na superfície trabecular (alumínio, ferro).

A doença óssea de elevada remodelação ou osteíte fibrosa quística caracteriza-se pela presença de fibrose peri-trabecular (que, em situações extremas, pode comprometer a eritropoiese), acompanhada de aumento da reabsorção e da formação óssea³ (Figura 1). Estas 2 últimas resultam da actividade dos osteoclastos e dos osteoblastos, respectivamente, podendo encontrar-se desequilibradas num ou noutro sentido e assim condicionar “balanços” positivos ou negativos no volume ósseo total⁴ (Figuras 2 e 3).

Em situações de osteíte fibrosa grave a cortical óssea (formada por osso compacto) encontra-se frequentemente com extensas

áreas de porosidade aumentada, resultantes do aumento da reabsorção óssea. Esta alteração da estrutura do osso cortical contribui para o aumento do risco de fractura atendendo à diminuição da resistência óssea^{3,5,6} (Figura 4).

A avaliação dos parâmetros dinâmicos é realizada através da análise e quantificação da extensão das marcações pelas tetraciclinas. O HPTH 2º caracteriza-se pela presença de extensas marcações, de tipo duplo, quer no osso cortical, quer no osso trabecular (Figura 5).

A osteíte fibrosa quística constitui a expressão óssea do hiperparatiroidismo secundário e surge (com gravidade variável) em cerca de 50% dos doentes urémicos na fase pré dialítica e início de diálise (IRC fase 5)^{4,7}.

No outro extremo do espectro da osteodistrofia renal surge a doença óssea de baixa remodelação, ou doença adinâmica. Nesta patologia observa-se uma acentuada depressão da remodelação óssea, frequentemente sem osteoclastos activos evidenciáveis, mesmo com colorações específicas.^{3,6}

A doença adinâmica surge mais frequentemente nos doentes diabéticos e idosos, com

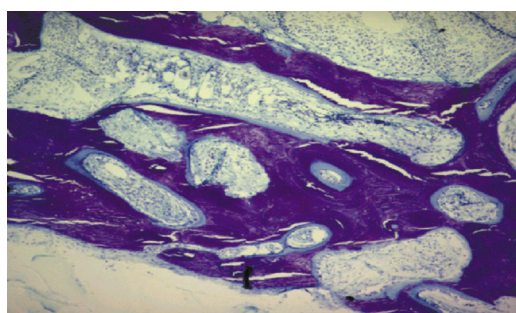


Figura 1. Biopsia óssea evidenciando extensas zonas de fibrose peritrabecular. A formação e a reabsorção óssea estão muito estimuladas. Coloração pelo azul de toluidina, evidenciando a azul mais escuro o tecido ósseo mineralizado e a azul mais claro o tecido osteóide.

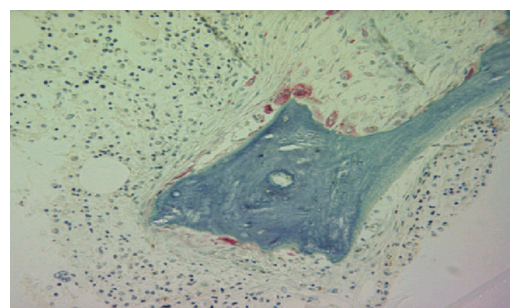


Figura 2. Osteoclastos (células rosadas, evidenciadas pela coloração da fosfatase ácida) em processo de reabsorção óssea activa.

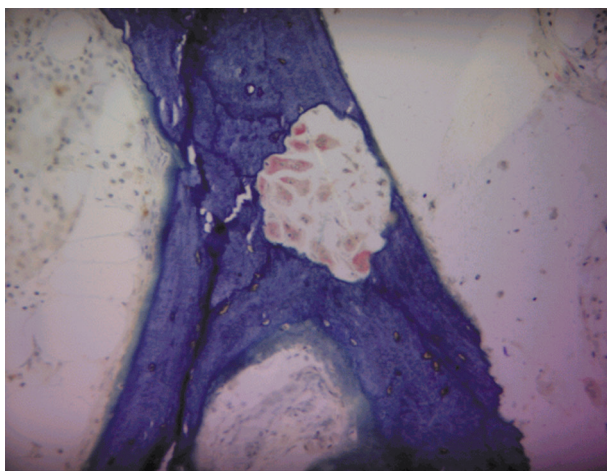


Figura 3. Lacuna de “howship” ou ninho de osteoclastos activados. Coloração pela fosfatase ácida.

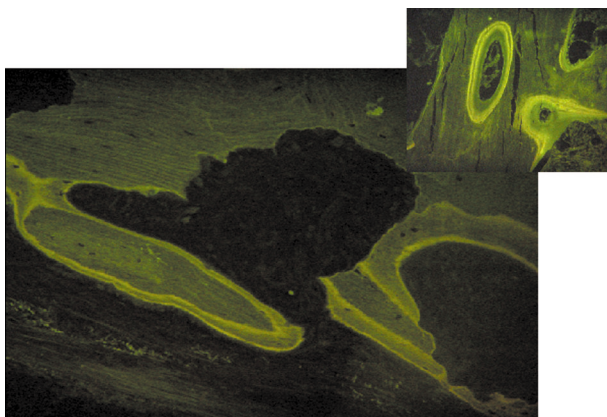


Figura 5. Marcações pelas tetraciclinas, extensas e de tipo duplo, traduzindo uma elevada velocidade de aposição óssea e de mineralização, as quais caracterizam o hiperparatiroidismo secundário.

uma prevalência entre 30 a 50% dos doentes biopsados. Na maioria dos casos é de natureza iatrogénica, resultando de paratireoidectomia cirúrgica prévia ou de excesso de terapêutica com cálcio e/ou vitamina D. A exposição ao alumínio, ainda que progressivamente mais rara, continua a constituir uma

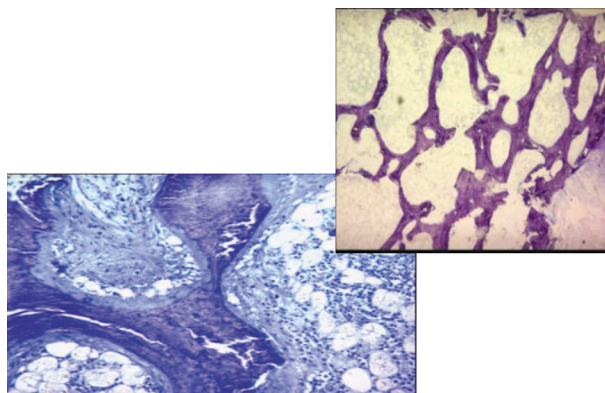


Figura 4. Aspectos da cortical óssea alterada, com perda do aspecto compacto e aquisição de estrutura “trabeculada”. Estas imagens são características do hiperparatiroidismo secundário grave e acompanham-se de elevado risco de fractura, por diminuição da resistência óssea.

causa de doença de baixa remodelação óssea⁸.

A presença de osso com baixa remodelação tem sido associada ao aumento da incidência de fracturas, a algias ósseas e ao incremento do risco de calcificações extra-esqueléticas^{2,9}.

Num estudo recentemente publicado por London e col., evidenciou-se uma associação significativa entre a presença de calcificações vasculares (avaliadas por ecografia e radiologia convencional) e a diminuição da remodelação óssea em 58 doentes hemodialisados. A presença de calcificações vasculares extensas (em mais de três territórios vasculares) associou-se ao diagnóstico histológico de osso adinâmico (incluindo parâmetros dinâmica mediante marcação pela tetraciclina)¹⁰.

As situações de osteomalácia são muito raras na actualidade (menos de 1% na nossa experiência), desde que foram eliminados riscos de exposição crónica e maciça ao alumínio. Continua a observar-se, em casos pontuais, após exposição a metais pesados ou em situações de carência grave em vitamina D. A histologia óssea caracteriza-se por um compro-

misso da mineralização, caracterizado por um acentuado aumento da superfície e do volume osteóide¹¹. A remodelação óssea pode estar aumentada, normal ou deprimida.

Apesar dos níveis séricos de paratohormona intacta (iPTH) serem relevantes na caracterização da remodelação óssea, o acesso a outros parâmetros bioquímicos (ex: isoforma óssea da fosfatase alcalina; piridinolina e “cross links” do colagénio) é, frequentemente, de grande utilidade clínica^{11,12}. Estes marcadores permitem, de forma não invasiva, repetida e seriada, obter uma informação dinâmica da evolução da remodelação óssea e da eficácia de eventuais intervenções terapêuticas.

Finalmente, o recurso à biopsia óssea com histomorfometria, conduz ao diagnóstico preciso do tipo de osteodistrofia renal, nas situações em que a avaliação não invasiva não é suficiente. Qi e col, por exemplo, não conseguiram prever a remodelação óssea em cerca de 30% dos seus doentes, apenas com base nos níveis séricos de iPTH. Estes autores recomendaram a realização de biopsia óssea, antes de iniciar terapêutica substitutiva com vitamina D, em todos os doentes com níveis de iPTH entre 65 e 450 pg/mL.

Ainda que os nossos critérios para a realização de biópsia óssea sejam menos amplos, pensamos que esta técnica (realizada em regime de ambulatório, sob anestesia local) se justifica, pelo menos: antes da realização de paratiroidectomia; na suspeita de intoxicação por metais pesados; em doentes sintomáticos e com hipercalcémia refractária; e na osteodistrofia renal após transplantação significativa¹³. Nesta última situação é frequentemente difícil interpretar os marcadores não invasivos num doente com ODR de alta ou baixa remodelação antes do transplante, sujeito a imunossuppressores com diferentes efeitos (frequentemente antagonicos) sobre a remodelação (ex:

prednisolona, ciclosporina, rapamicina) e com disfunção parcial do enxerto¹³.

Com o desenvolvimento de novas terapêuticas da ODR, permitindo um controlo mais rápido e eficaz do hiperparatiroidismo secundário a técnica de histomorfometria óssea ganhou um interesse crescente na caracterização da osteodistrofia renal e na avaliação da eficácia e segurança das diversas abordagens.

CONSEQUÊNCIAS CLÍNICAS DO HIPERPARATIROIDISMO SECUNDÁRIO

Desde os estadios iniciais da insuficiência renal crónica (IRC grau 2) começa a verificar-se uma elevação dos níveis séricos de paratohormona intacta, na ausência de qualquer intervenção terapêutica. Quando o débito do filtrado glomerular se situa entre 30 e 60 ml/min (IRC grau 3) observa-se igualmente uma elevação, ainda que subtil, dos níveis séricos de fósforo.

O HPTH 2º, sobretudo nas suas formas mais graves, manifesta-se frequentemente por sintomas de fraqueza muscular, algias musculoesqueléticas, e prurido. Como já foi referido, o risco de fractura está aumentado devido à diminuição do volume ósseo total e à redução da espessura e da robustez da cortical óssea (Figura 4).

Tendo em conta a evolução lenta do HPTH 2º e as co-morbilidades frequentes da população dialisada, esta patologia instala-se, muitas vezes, de forma incidiosa e os sintomas são frequentemente subvalorizados.

Em situações muito avançadas podem observar-se alterações esqueléticas marcadas, com hiperostose e deformações ósseas, nomeadamente dos ossos do crâneo e da face (leontíase facial)¹⁴.

Algumas das complicações associadas ao

HPTH 2º são de grande significado clínico e contribuem, muito provavelmente, para o aumento da morbidade e da mortalidade que tem vindo a ser descrita, nestes doentes, ao longo dos últimos anos (ver abaixo).

Para além do quadro de osteíte fibrosa, o HPTH 2º tem sido associado a calcificações vasculares e valvulares, disfunção do sistema nervoso central e periférico (anormalidades no EEG e atraso na condução motora), pancreatite, dislipidémia (hipertrigliceridémia e compromisso da actividade da lipase hepática), alterações endocrinológicas (diminuição dos níveis séricos de testosterona), compromisso da resposta imunitária (depressão da fagocitose, diminuição da produção de imunoglobulinas) e redução da vida média eritrocitária^{15,16}.

As calcificações extra-esqueléticas podem surgir em múltiplas zonas, mas localizam-se frequentemente nas zonas peri-articulares (joelhos, ombros, cotovelos e interfalângicas), condicionando significativa deformação e impotência funcional¹⁷. Estas calcificações são habitualmente constituídas por cálcio amorfo ou sob a forma de hidroxapatite, muito semelhantes às observadas na constituição do osso normal.

A síndrome da calcifilaxia (actualmente designada "Calcific Uremic Arteriolopathy-CUA") caracteriza-se pela calcificação de artérias e veias de médio e pequeno calibre, conduzindo ao aparecimento de nódulos sub-cutâneos muito dolorosos que evoluem para a ulceração e infecção^{18,19}. Histologicamente observam-se depósitos de cálcio intra-luminais, ocasionalmente proliferação da íntima e necrose da pele e tecido adiposo subcutâneo²⁰.

Esta síndrome surge mais frequentemente em doentes com HPTH 2º grave, habitualmente há mais de uma década em diálise e associa-se a elevada morbidade e mortalidade. O HPTH 2º parece ser um factor de risco inde-

pendente de calcifilaxia e nalguns casos o quadro foi revertido após paratiroidectomia.

A calcifilaxia-CUA não é, no entanto, uma complicação específica do HPTH 2º visto que, ocasionalmente, pode observar-se em doentes com níveis séricos reduzidos de iPTH ou mesmo em doentes sem insuficiência renal²¹.

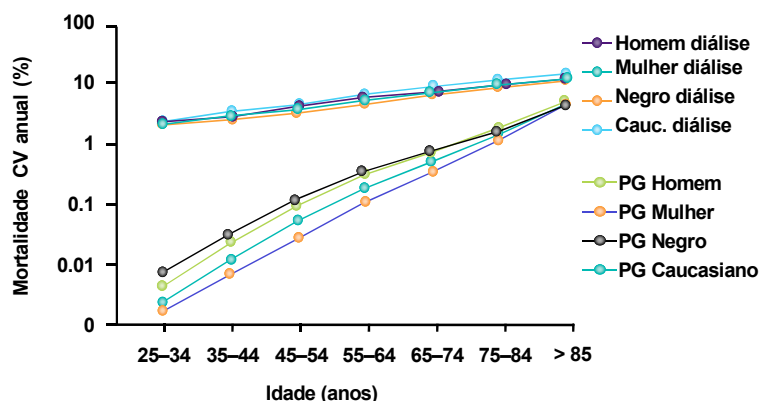
O processo de calcificação vascular, nomeadamente das coronárias e de artérias de médio e grande calibre, parece começar desde estádios precoces do desenvolvimento da insuficiência renal. Valores elevados de fósforo sérico, do produto fosfo-cálcico, bem como da dose de cálcio ingerida surgem como factores de risco de calcificação vascular nos doentes urémicos⁹. A calcificação vascular nestes doentes correlacionou-se ainda com a idade e com o tempo em hemodiálise²².

Goodman e col. avaliaram a presença de calcificações vasculares em 39 doentes que iniciaram hemodiálise com menos de 30 anos. Nenhum dos 23 doentes com menos de 20 anos de idade apresentaram calcificações evidenciáveis por EBCT-"electron beam computed tomography". Pelo contrário, 14 de 16 doentes com idades entre os 20 e os 30 anos apresentavam calcificações identificáveis, as quais se associaram positivamente com o tempo de permanência em hemodiálise⁹.

Apesar de não ter sido demonstrada uma associação entre os níveis séricos de iPTH e os índices de calcificação vasculares (avaliados por métodos radiológicos convencionais, por EBCT-"electron beam computed tomography" ou por "multi-row helical computed tomography") e de se observarem calcificações vasculares no contexto de doença óssea de baixa remodelação, nos quadros de HPTH 2º os processos de calcificação vascular são igualmente relevantes⁹.

A frequente presença de hiperfosfatémia, de produto fosfo-cálcico elevado bem como a

Mortalidade CV em doentes em diálise vs. população geral (PG)



Reproduzido, com autorização, de Foley RN et al. *Am J Kidney Dis* 1998;32(Suppl 3):S112-9

Figura 6

terapêutica com doses elevadas de vitamina D e de cálcio explicam a relevância da calcificação vascular nos quadros de HPTH 2º.

Ao contrário das calcificações de natureza aterosclerótica, as calcificações observadas nos doentes urémicos localizam-se na média das artérias (tipo esclerose de Mönckeberg), não são habitualmente oclusivas, e condicionam um significativo aumento da rigidez vascular que se traduz num aumento da Pressão de Pulso (pressão sistólica-pressão diastólica) e no aumento da velocidade da onda de pulso²².

Em doentes hemodialisados o aumento da Pressão de Pulso correlacionou-se com maior mortalidade: cada 10 mmHg de aumento da Pressão de Pulso associou-se a um aumento de 12% no risco de mortalidade²³.

A calcificação de válvulas cardíacas, também ocorre mais frequentemente nos doentes hemodialisados. A calcificação destas estruturas cardíacas correlacionou-se com a idade, com o tempo em hemodiálise, com a HTA prévia ao início de hemodiálise e com um

produto fosfo-cálcico elevado. A calcificação do anel mitral foi 5 vezes superior e a do anel aórtico dez vezes mais elevada nos doentes urémicos quando comparada com indivíduos da mesma idade e sexo, mas sem insuficiência renal²⁴.

HIPERPARATIROIDISMO SECUNDÁRIO E MORTALIDADE

A mortalidade dos doentes dialisados é significativamente mais elevada que a da população em geral, ultrapassando inclusivamente a observada em muitas patologias oncológicas (Figura 6).

Apesar dos inquestionáveis progressos observados nas técnicas dialíticas, na utilização de materiais mais biocompatíveis, na adequação dos processos depurativos, bem como na optimização de medidas terapêuticas da HTA e da dislipidémia, a verdade é que a mortalidade dos doentes dialisados se tem mantido estável

em níveis muito elevados (que atingem cerca de 20%/ano em muitos países com índices de desenvolvimento elevados).

O aumento da prevalência de doentes com diabetes, com patologia cardio-vascular grave e com doenças oncológicas, bem como o envelhecimento da população em geral e dos dialisados em particular justificam, em grande parte, estes índices de mortalidade persistentemente elevados. A selecção “negativa” dos doentes em diálise através da transplantação dos dialisados com melhores condições clínicas terá igualmente de ser considerada na análise da mortalidade.

A principal causa de mortalidade nos doentes dialisados é a patologia cardio-vascular a qual é 10 a 20 vezes mais frequente nos doentes dialisados que na população em geral, em qualquer idade e independentemente da raça e sexo. De acordo com um estudo de Foley e col. baseado no “United State Renal Data System” o risco de mortalidade cardio-vascular em doentes hemodialisados com idade compreendida entre 25 e 34 anos é semelhante à de indivíduos não dialisados com mais de 85 anos²⁵ (Figura 6).

As curvas de relação entre mortalidade em diálise e os níveis séricos de iPTH apresentam habitualmente uma forma em “U” apontando para um risco de mortalidade aumentada nos extremos (iPTH < 30 pg/mL ou iPTH > 600 pg/mL).

Este tipo de curva foi observado, em 12833 dialisados, seleccionados aleatoriamente, nos quais foram correlacionados os níveis séricos de iPTH com a ocorrência de morte súbita (paragem cardíaca ou hiperpotassémia). No entanto, alguns dos doentes deste estudo com valores baixos de iPTH (0 a 30 pg/mL) tinham sido previamente sujeitos a paratiroidectomia por HPTH 2º grave, o que retirou homogeneidade a este grupo²⁶.

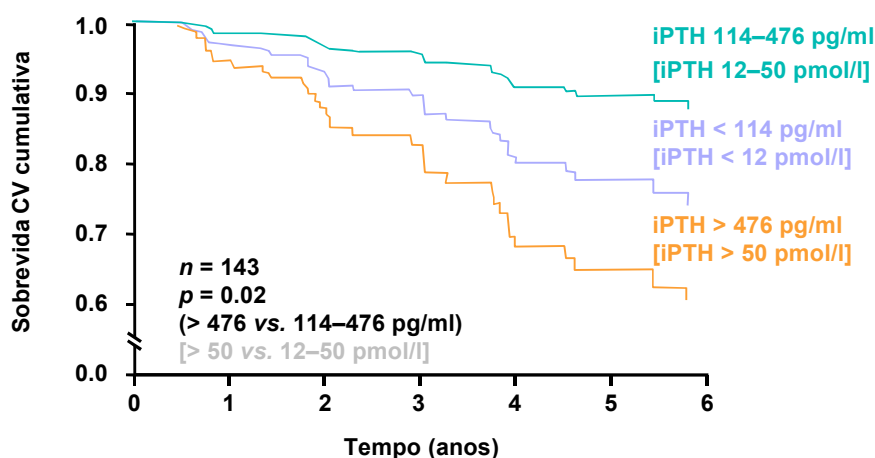
O significado estatístico de curvas de mortalidade versus níveis séricos de iPTH têm de ser avaliados apenas após ajustamentos das diversas multivariáveis. Por exemplo, os dialisados mais jovens, de raça negra, do sexo feminino e não diabéticos têm habitualmente níveis de iPTH mais elevados, mas também constituem subgrupos com menor mortalidade em diálise.

Em 143 doentes espanhóis estudados prospectivamente, ao longo de 6 anos, por Marco e col. observou-se um significativo aumento de mortalidade de causa cardio-vascular (RR=3,9; p=0,02) para níveis séricos de iPTH superiores a 476 pg/mL (Figura 7). Neste estudo, para investigar a relação entre mortalidade cardio-vascular e iPTH, foi utilizado um modelo com ajustamento para: os alelos do receptor da vitamina D, terapêutica com calcitriol, níveis de fósforo, de cálcio e de Ca x P, albuminémia, sexo, raça, diabetes, tempo em diálise, serologia da hepatite C, hipertensão, terapêutica anti-hipertensiva e tabagismo²⁷. Na análise multivariada, níveis elevados de iPTH (superiores a 476 pg/mL) associaram-se a um risco 4 vezes superior, de mortalidade cardio-vascular, em comparação com valores de iPTH inferiores.

Num estudo recente efectuado em 40.538 doentes americanos integrados na “Fresenius Medical Care North America Patient Statistical Profile” Block e col. demonstraram que níveis de iPTH superiores a 600 pg/mL se associaram a um risco significativamente aumentado de mortalidade. Esta associação entre HPTH 2º e mortalidade evidenciou-se independentemente da idade, sexo, raça ou tempo de permanência em diálise².

Em 1998, Block e col. identificaram associações estatisticamente significativas entre alterações do metabolismo fosfo-cálcico e mortalidade global em 2669 doentes, dialisados

Níveis de iPTH e sobrevida CV



Reproduzido, com autorização, de Marco MP et al. *Kidney Int* 2003;63(Suppl 85):S111–4

Figura 7

no início da década de 90 nos EUA, e recrutados aleatoriamente a partir do “United States Renal Data System”²⁸. Estes autores demonstraram um aumento de 27% e de 34 % no risco relativo de mortalidade em associação com níveis séricos de fósforo superiores a 6,5 mg/dl e um produto fosfo-cálcico superior a 72 mg²/dL².

Na série de 40538 doentes norte americanos dialisados, recentemente publicada pelo mesmo autor, concentrações de fósforo sérico superiores a 5,0 mg/dl associaram-se a um risco aumentado de morbilidade, de internamentos hospitalares e de mortalidade global².

Uma forte correlação entre valores elevados de calcémia (após ajustamento) e risco de mortalidade foi igualmente observada para todo o espectro de valores de calcémia média dos doentes, independentemente da idade, sexo, raça, fosfatémia, níveis de iPTH, presença de diabetes ou tempo de permanência em diálise. De forma consistente verificou-se um aumento de cerca de 20% no risco relativo

de mortalidade por cada aumento de 1 mg/dl da calcémia, acima de 9,0 mg/dL².

Os mesmos autores compararam, nesta população de mais de 40 mil doentes, a importância relativa de diversas alterações laboratoriais na atribuição de um risco relativo de mortalidade. Considerando hiperfosfatemia valores > a 5,0 mg/dL, hipercalcémia valores > a 10 mg/dL, HPTH 2º valores de iPTH > 600 pg/ml, diálise insuficiente como URR < 65% e hemoglobina reduzida < 11,0 g/dL o risco relativo de mortalidade associado às alterações do metabolismo fosfo-cálcico foi de 17,5%, bastante mais elevado que o associado à anemia (11,3%) ou à diálise insuficiente (5,1%)².

“NKF-K/DOQI GUIDELINES”

Em Outubro de 2003, foram publicadas no “American Journal of Kidney Diseases” as “Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (K-DOQI) guidelines” elaboradas pela “United

States National Kidney Foundation”²⁹. Estas orientações, que resultaram da análise e revisão de milhares de publicações por peritos voluntários europeus e norte americanos, propõem os seguintes objectivos para os níveis séricos de iPTH, de cálcio e de fósforo:

iPTH	150-300 pg/mL
Ca x P	< 55 mg ² /dL ²
Fósforo	3,5 a 5,5 mg/dL
Cálcio “corrigido”	8,4 a 9,5 mg/dL

Desde a sua publicação, estas orientações “baseadas na evidência”, têm vindo a ser adoptadas, na generalidade, pela comunidade científica nefrológica.

Apesar de algumas propostas poderem ser pontualmente discutíveis, as K-DOQI constituem uma excelente proposta para melhorar o diagnóstico e terapêutica dos doentes com IRC, homogeneizar diagnósticos e terapêuticas e, desse modo, permitir comparar resultados a médio e longo prazo.

No caso concreto das propostas dos K-DOQI no âmbito do metabolismo fosfo-cálcico e da osteodistrofia renal, os objectivos ambiciosos acima referidos, apenas serão passíveis de atingir, em muitos doentes, graças à utilização de novas terapêuticas, nomeadamente novos captadores do fósforo, análogos da vitamina D e calcimiméticos (ver abaixo).

RESULTADOS DO “DOPPS STUDY”

O “Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS)” constitui um estudo observacional, em curso em 12 países: Alemanha, Austrália, Bélgica, Canadá, Espanha, EUA, França, Itália, Japão, Nova-Zelândia, Reino Unido e Suécia. Desde 2003 têm sido apresentados os primeiros resultados deste

estudo aberto. Com o alargamento a novos países, o aumento da população estudada e o longo período de observação o estudo DOPPS constitui uma ferramenta fundamental na avaliação da eficácia do diagnóstico e da terapêutica dos doentes dialisados.

A avaliação preliminar dos níveis de iPTH em 7 países (Alemanha, Espanha, EUA, França, Itália, Japão e Reino Unido), mostrou que cerca de metade dos doentes apresenta níveis inferiores a 150 pg/mL e que entre 21 e 31% dos doentes tinha níveis superiores a 300 pg/mL³⁰.

Verificamos assim que, de acordo com os resultados preliminares do DOPPS, quase um terço dos doentes apresentava níveis de iPTH superiores ao proposto pelos K-DOQI.

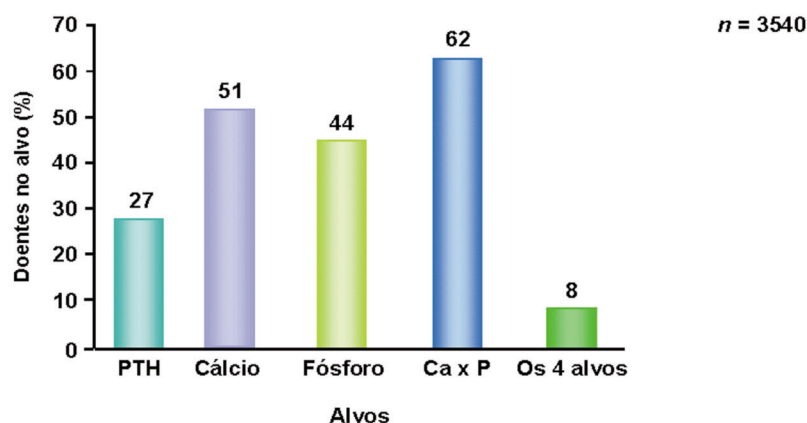
Resultados semelhantes foram evidenciados por Diaz Corte e col. referentes à população espanhola. Neste último estudo, verificou-se que 37% dos dialisados apresentavam iPTH superior a 250 pg/mL e 17 destes doentes tinham iPTH superior a 500 pg/mL³¹.

No que respeita aos níveis séricos de cálcio, 49% dos 4665 doentes do estudo DOPPS apresentavam calcémias inferiores a 8,4 ou superiores a 9,5 mg/dl³². No mesmo estudo, verificou-se que 56% dos doentes tinham fosfatémias médias inferiores a 3,5 mg/dL, ou superiores a 5,5 mg/dL³².

Desta avaliação preliminar do estudo DOPPS podemos concluir que cerca de metade dos doentes falhavam os objectivos para a fosfatémia e para a calcémia definidos nos K-DOQI. No mesmo grupo de doentes observou-se igualmente um produto fosfo-cálcico superior a 55 mg²/dL² em 38% dos casos³².

Baseados nesta população de doentes que integram o estudo DOPPS podemos concluir que apenas 8% dos doentes atingiram simultaneamente os 4 objectivos (para o cálcio, fósforo, P x Ca e iPTH) (Figura 8).

Alcançar múltiplos alvos K/DOQI



Kim J et al. *J Am Soc Nephrol* 2003;14:269A.

Figura 8. Em 3540 doentes que integram o estudo DOPPS, a análise preliminar mostrou que apenas 8% preenchiam correctamente os 4 parâmetros bioquímicos do metabolismo fosfo-cálcico propostos nos K-DOQI.

Resultados similares foram apresentados por Cannata-Andía et col. em 7512 hemodialisados espanhóis, dos quais apenas 22% atingiram os objectivos de iPTH definidos nos K-DOQI³³. Nesta população apenas 13% dos doentes tinham níveis séricos de iPTH entre 150 e 300 pg/mL e simultaneamente um produto fosfo-cálcico inferior a 55 mg²/dL².

RESULTADOS DO INQUÉRITO DA SOCIEDADE PORTUGUESA DE NEFROLOGIA

Em finais de 2001, foi obtida uma imagem muito aproximada da terapêutica da osteodistrofia renal no nosso país, através dum inquérito nacional sobre metabolismo fosfo-cálcico elaborado pela Sociedade Portuguesa de Nefrologia, sob a coordenação do Dr. João Pinto

dos Santos. Esta análise envolveu 6344 doentes e cerca de 90% das unidades de hemodiálise portuguesas.

Nesta avaliação verificou-se que 32,5% dos doentes apresentavam um fósforo sérico médio superior a 5,5 mg/dL e em 29,5% dos casos o produto fosfo-cálcico era superior a 55 mg²/dL². Cerca de um terço dos doentes apresentava níveis séricos de iPTH superiores ao limite superior de 300 pg/mL proposto nos K-DOQI (Figura 9).

NECESSIDADE DE NOVAS ABORDAGENS TERAPÊUTICAS DO HIPERPARATIROIDISMO SECUNDÁRIO

Os resultados acima analisados ilustram as dificuldades existentes no tratamento da osteodistrofia renal e especificamente do HPTH



PTHi (pg/mL)
N=6258

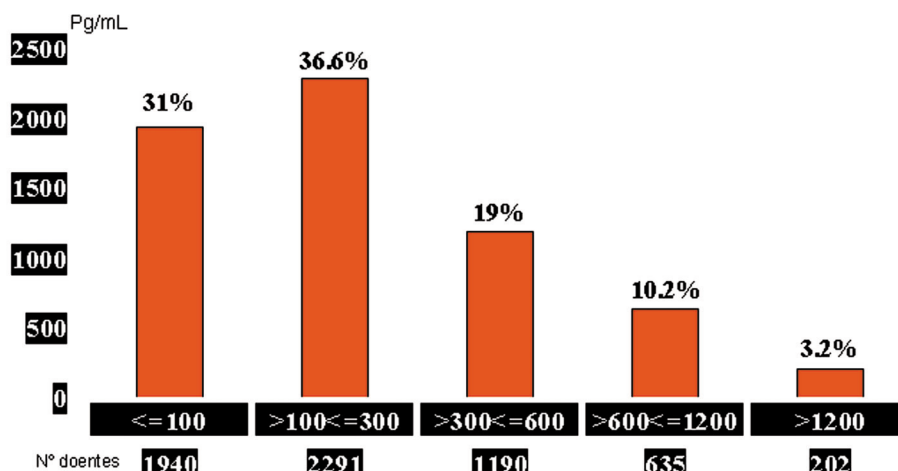


Figura 9. Resultados do inquérito nacional realizado em 2001, sob a coordenação da Sociedade Portuguesa da Nefrologia (ver texto para pormenores).

2º, o qual mantém uma prevalência estabilizada (em quase todos os registos e grandes estudos observacionais) em cerca de um terço dos dialisados.

Impõe-se perspectivar alguns dos resultados acima referidos, em função da exigência crescente que tem vindo a ser assumida, nos últimos anos, para o controlo do metabolismo fosfo-cálcico. Na verdade, os K-DOQI foram definidos após as avaliações acima referidas do estudo DOPP e do inquérito da SPN. É legítimo admitir que caso se tivesse verificado o inverso os resultados fossem mais animadores.

Por outro lado, alguns resultados de estudos norte americanos acima referidos, poderão não espelhar, de forma fidedigna, a realidade nacional e europeia, especialmente no que respeita aos níveis séricos de fósforo.

Na verdade, a fosfatémia média é mais baixa nos nossos doentes, o que está directamente

relacionado com as diferenças na dieta e com a “quantidade de diálise” efectuada. Num estudo recente, apresentado ao congresso de 2004 da EDTA, baseado em cerca de metade dos doentes hemodialisados portugueses, (registados na “EuCliD-European Clinical Database da Fresenius Medical Care), tivemos oportunidade de evidenciar estas diferenças nos níveis de fosfatémia média nos doentes portugueses em comparação com os observados nos doentes norte-americanos.

Os estudos observacionais já em curso, (ex: DOPPS study fase 2) e os que serão iniciados na Europa ainda em 2004, são fundamentais para avaliar os progressos obtidos no tratamento da osteodistrofia renal e especificamente do HPTH 2º.

Importa demonstrar que a “transferência” de doentes para os objectivos definidos pelos K-DOQI se associa, de forma significativa e como factor independente, à diminuição da morbi-

lidade e da mortalidade em diálise.

Independentemente destes resultados, e enquanto eles não estão disponíveis, temos de basear a nossa prática clínica nalgumas premissas que se nos afiguram relevantes, nomeadamente:

- Os objectivos definidos pelos K-DOQI para o diagnóstico e terapêutica da ODR e do HPTH 2º fundamentam-se na evidência clínica e merecem o consenso alargado da comunidade científica.
- A principal causa de mortalidade dos doentes dialisados é de natureza cardiovascular.
- A hiperfosfatémia, o HPTH 2º e a hipercalcémia, de forma isolada e conjuntamente, associam-se ao aumento da mortalidade cardio-vascular, em diálise.
- Cerca de um terço dos doentes hemodialisados apresenta HPTH 2º moderado ou grave e que esta prevalência (sobretudo nos doentes há mais tempo em diálise) tem-se mantido estabilizada, nos últimos anos.
- A terapêutica não cirúrgica do HPTH 2º tem tido eficácia reduzida e frequentemente acompanha-se de efeitos acésórios adversos como a hipercalcémia e o aumento do produto fosfo-cálcico.
- A terapêutica cirúrgica do HPTH 2º induz frequentemente o desenvolvimento de osso adinâmico e hipoparatiroidismo, os quais também se associam ao aumento das calcificações vasculares e valvulares e ao aumento de mortalidade cardio-vascular. Nestas circunstâncias o osso perde a sua capacidade “tampão” de cálcio e de fósforo, fundamentais para a manutenção da correcta homeostase do metabolismo fosfo-cálcico.
- A terapêutica cirúrgica do HPTH 2º pode

ter consequências ainda mais negativas nos candidatos a transplantação renal (visto a imunossupressão – nomeadamente a corticoterapia – ser um factor acrescido de adinamia óssea).

Como reflexão final, continuamos a defender que a melhor forma de tratamento do HPTH 2º é a sua prevenção, desde estadios precoces de evolução da IRC, (estadios 2 e 3).

Infelizmente essa prevenção tem sido frequentemente impossível de realizar, e o HPTH 2º instala-se com prevalência crescente, à medida que a sobrevida em diálise aumenta.

As dificuldades de tratamento do HPTH 2º têm residido mais nas limitações e efeitos adversos das alternativas terapêuticas existentes do que na dificuldade do diagnóstico desta entidade clínica.

A utilização de agentes calcimiméticos pode permitir, pela primeira vez, o controlo gradual e reversível do HPTH 2º, de maior ou menor gravidade. Deste modo, evita-se o desenvolvimento de doença óssea adinâmica (também ela associada a aumento da morbilidade e mortalidade), irreversível, em resposta à paratiroidectomia cirúrgica.

Os actuais conhecimentos sobre a fisiopatologia do HPTH 2º (alterações cromossómicas, protecção pós-transcricional, papel dos receptores celulares e de citocinas moduladoras, etc.) bem como as novas alternativas terapêuticas colocadas à disposição do nefrologista, (nomeadamente os calcimiméticos, os análogos da vitamina D, e os captadores do fósforo sem cálcio e sem alumínio), inauguram uma fase promissora e entusiasmante da terapêutica da osteodistrofia renal.

Referências

1. Slatopolsky E, Brown A, Dusso A. Pathogenesis of secondary Hyperparathyroidism. *Kidney Int* 1999; suppl 73: s14-s19
2. Block GA, Klassen PS, Lazarus M *et al.* Mineral Metabolism, Mortality, and Morbidity in Maintenance hemodialysis. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 2008-2018
3. Ferreira A, Carvalho F, Coelho A *et al.* A utilidade da biopsia óssea com histomorfometria na caracterização da osteodistrofia renal. *Rev Port Nefrol Hipert* 1993; 7: 69-82
4. Hruska KA, Teitelbaum SL. Renal Osteodystrophy. *N Engl J Med* 1995; 333: 166-174
5. Ferreira A. Avaliação da remodelação óssea na urémia. *Rev Port Nefrol Hipert* 1996; 10: S73-S83
6. Galvão MJ, Ferreira A, Carvalho F, da Costa M. Técnica da biopsia óssea de osso não descalcificado com histomorfometria - Utilidade na caracterização da osteodistrofia renal. *Rev Port Imunohistoquímica* 1996; 7: 11-13
7. Sherrard DJ, Hercz G, Pey Y, *et al.* The spectrum of bone disease in end-stage renal failure: an evolving disorder. *Kidney Int* 1993; 43: 436-442
8. Goodman W.G., Veldhuis JD, Belin TR, Coburn J.W, *et al.* Suppressive effect of calcium on parathyroid hormone release in adynamic renal osteodystrophy and secondary hyperparathyroidism. *Kidney Int* 1997; 51: 1590-1595
9. Goodman W.G., Goldin J, Kuizon BD, *et al.* Coronary-artery calcification in young adults with end-stage renal disease who are undergoing dialysis. *N Engl J Med* 2000; 342: 1472-1483
10. London GM, Marty C, Marchais SJ *et al.* Arterial Calcifications and Bone Histomorphometry in End-Stage Renal Disease. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 1943-1951
11. Ferreira A, Drüeke TB. How to diagnose the different forms of renal osteodystrophy: Role of biochemical markers. *Am J Med Sci* 2000; 320: 85-89
12. Ferreira A. Biochemical markers of bone turnover in the diagnosis of renal osteodystrophy: what do we have, what do we need? *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13: 29-32
13. Ferreira A. Diagnosis of renal osteodystrophy: when and how to use biochemical markers and non-invasive methods; when one biopsy is needed. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15: 8-14
14. Possante C, Ferreira A, da Costa M *et al.* Um caso de hiperparatiroidismo secundário grave num doente hemodialisado - resposta à paratiroidectomia. *Rev Port Nefrol Hipert* 1995; 9: 67-80
15. Bro S, Olgaard K. Effects of excess PTH on nonclassical target organs. *Am J Kidney Dis* 1997; 30: 606-620
16. Massry SG, Smogorzewsky M. Mechanisms through which parathyroid hormones mediates its deleterious effects on organ function in uremia. *Semin Nephrol* 1994; 14: 219-231
17. Floege J. When man turns to stone: Extraosseous calcification in uremic patients. *Kidney Int* 2004; 65: 2447-2462
18. Essary LR, Wick MR. Cutaneous Calciphylaxis. An underrecognized clinicopathological entity. *Am J Clin Pathol* 2000; 113: 280-287
19. Goodman WG. Vascular Calcification in chronic renal failure. *Lancet* 2001; 358: 1115-1116
20. Coates T, Kirkland GS, Dymock RB, *et al.* Cutaneous necrosis from calcific uremic arteriolopathy. *Am J Kidney Dis* 1998; 32: 384-391
21. Llach F. Calcific uremic arteriolopathy (calciphylaxis): an evolving entity. *Am J Kidney Dis* 1998; 32: 514-418
22. Guérin AP, London GM, Marchais SJ, *et al.* Arterial stiffening and vascular calcifications in end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15: 1014-1021
23. Klassen PS, Lowrie EG, Reddan DN, *et al.* Association between pulse pressure and mortality in patients undergoing maintenance hemodialysis. *JAMA* 2002; 287: 1548-1555
24. Ribeiro S, Ramos A, Brandão A. Cardiac valve calcification in hemodialysis patients: role of calcium-phosphate metabolism. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13: 2037-2040
25. Foley RN, Parfrey PS, Sarnak MJ. Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. *Am J Kidney Dis* 1998; 32: S112-S119
26. Ganesh SK, Stack AG, Levin NW, Port FK. Association of elevated serum PO₄, CaxPO₄ product, and parathyroid hormone with cardiac mortality risk in chronic hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12: 2131-2138
27. Marco MP, Craver L, Betriu A *et al.* Higher impact of mineral metabolism on cardiovascular mortality in a European hemodialysis population. *Kidney Int* 2003; 63: s111-s114
28. Block GA, Hulbert-Shearon TE, Levin NW, Port KF. Association of serum phosphorus and calcium x phosphorus product with mortality risk in chronic hemodialysis study: A national study. *Kidney Int* 1998; 31: 601-617
29. Eknoyan G, Levin A, Levin NW, National Kidney Foundation. Bone metabolism and disease in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2003; 42: 1-201
30. Goodkin DA, Brag-Gersham JL, Koenig KG *et al.* Association of comorbid conditions and mortality in hemodialysis patients in Europe, Japan and the United States: the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *J Am Soc Nephrol* 2003; 14: 3270-3277
31. Diaz Corte C, Naves Diaz ML, Gomez AC, Barreto S, Cannata-Andía J. Prevention, diagnosis and treatment of renal osteodystrophy in Spain. Preliminary results from a multicentre enquiry. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13: 51-56
32. Kim J. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14: 269A
33. Cannata-Andía J. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14: 474A

