

# Perfil clínico-epidemiológico dos pacientes com hiperparatireoidismo secundário acompanhados em um ambulatório de referência de Salvador, BA, Brasil.

*Clinical-epidemiological profile of patients with hyperparathyroidism accompanied at a reference outpatient clinic in Salvador, BA, Brazil.*

## Yara Oliveira Moreira

Farmacêutica do Serviço de Assistência Farmacêutica do Hospital Universitário Professor Edgard Santos. Doutoranda pelo Programa de Pós-graduação em Assistência Farmacêutica da Universidade Federal da Bahia, Salvador, Bahia, Brasil.

## Carolina Lara Neves

Médica nefrologista, Doutora em nefrologia, Professora da Faculdade de Medicina da Universidade Federal da Bahia, Salvador, Bahia, Brasil.

## Juceni Pereira de Lima David

Farmacêutica, Doutora em química orgânica, professora da Faculdade de Farmácia da Universidade Federal Da Bahia, Salvador, Bahia, Brasil.

## RESUMO

**Introdução:** o hiperparatireoidismo secundário (HPTS) é uma das complicações frequentes nos pacientes em diálise e caracteriza-se por hiperplasia das glândulas paratireoides, elevados níveis séricos de paratormônio e uma doença óssea de alto remanejamento. **Objetivos:** devido à importância da patologia e o grande impacto sobre a morbimortalidade desses pacientes, o presente estudo objetiva descrever o perfil clínico-epidemiológico dos pacientes com HPTS em um ambulatório de referência em distúrbio mineral e ósseo (DMO). **Métodos:** estudo epidemiológico observacional descritivo com desenho transversal retrospectivo de toda população de pacientes em diálise, encaminhados para primeiro atendimento em um ambulatório de referência em DMO do estado da Bahia no período de 1º de janeiro de 2013 a 31 de dezembro de 2014. **Resultados:** dos 182 pacientes eleitos, 58,24% dos indivíduos eram do sexo masculino; a média de idade foi de 46 ( $\pm$  12 anos) anos; 28% tinham a hipertensão arterial sistêmica como causa da doença renal crônica; o tempo médio de diálise foi de 84,79 ( $\pm$ 52,16) meses; 60,77% realizavam diálise em Salvador e 50,55% eram assintomáticos. O cloridrato de sevelâmer foi o medicamento mais utilizado pelos pacientes, representando 75,82% de prevalência. A hiperfosfatemia foi verificada em 54,60% da população; 75,29% estavam com valores de fosfatase alcalina (FA) iguais e/ou acima de 300U/L e 90,66% com paratormônio (PTH) acima de 600 pg/ml. **Conclusões:** evidenciou-se uma população com HPTS grave, que requer uma necessidade de promover educação continuada dos médicos, melhor divulgação e disponibilização dos protocolos clínicos e fluxos de dispensação das novas terapêuticas.

**Palavras-chave:** Doença renal crônica;. Distúrbio Mineral e Ósseo; Hiperparatireoidismo secundário.

## ABSTRACT

**Introductions:** secondary hyperparathyroidism (HPT) is one of the common complications in dialysis patients and is characterized by hyperplasia of the parathyroid glands, elevated parathyroid hormone serum levels and a high-relocation bone disease. **Objectives:** due to the importance of the pathology and the great impact on the morbidity and mortality of these patients, the present study aims to describe the clinical and epidemiological profile of patients with HPT in a reference outpatient clinic in Mineral and Bone Disorder (MBD). **Methods:** a descriptive observational epidemiological study with a retrospective cross - sectional design of the entire population of patients on dialysis, conducted to first care in MBD reference outpatient clinic in the State of Bahia from January 1, 2013 to December 31, 2014. **Results:** of the 182 patients elected, 58.24% of the individuals were male; the mean age was 46 ( $\pm$  12) years; 28% had systemic arterial hypertension as the cause of chronic kidney disease; the median dialysis time was 84.79 ( $\pm$  52.16) months; 60.77% underwent dialysis in Salvador and 50.55% were asymptomatic. Sevelamer hydrochloride was the medicine most used by the patients, representing 75.82% of prevalence. Hyperphosphatemia was verified in 54.60% of the population; 75.29% had equal and/or above 300U/L alkaline phosphatase (AF) values and 90.66% had parathyroid hormone (PTH) above 600 pg/mL. **Conclusions:** a population with severe HPT was evidenced, which requires a need to promote continued education of medical doctors, a better disclosure of clinical protocols, and the need to provide and deliver new therapies.

**Keywords:** Chronic kidney disease; Mineral and Bone Disorders; Secondary hyperparathyroidism.

## Introdução

A patogênese do Hiperparatireoidismo Secundário (HPTS) na insuficiência renal crônica resulta de muitos fatores, que envolve retenção de fósforo (P), deficiência de calcitriol, diminuição na ativação dos receptores sensíveis ao cálcio (CaR) na glândula paratireoide, e resistência óssea à ação do paratormônio (PTH).<sup>1,2</sup> Essas alterações levam a hiperplasia das paratireoides.

Os sintomas do HPTS mais frequentemente referidos são dores ósseas e articulares, mialgia e fraqueza muscular.<sup>3</sup> O diagnóstico laboratorial, de acordo com diretrizes nacionais e internacionais, é feito com valores do PTH intacto acima de 300-500 pg/mL.<sup>4</sup>

O tratamento do HPTS está centrado no controle dos níveis de P, Ca, PTH e deve incluir uma combinação da restrição de fósforo na dieta, uso de quelantes de fósforo, análogos da vitamina D e calcimiméticos.<sup>5</sup>

Este estudo objetiva descrever o perfil dos pacientes com HPTS, em primeira consulta em um ambulatório de referência em distúrbio mineral e ósseo (DMO), com relação a sintomas clínicos, gra-

vidade da doença e acessibilidade ao tratamento prévio.

## Método

Estudo epidemiológico observacional descritivo com desenho transversal retrospectivo de pacientes encaminhados para primeiro atendimento, no ambulatório de referência em DMO do Hospital Ana Nery no estado da Bahia, no período de 1º de janeiro de 2013 a 31 de dezembro de 2014. A coleta de dados foi realizada a partir de consultas aos prontuários. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética do Hospital Ana Nery sob parecer nº 1.988.810.

Foram incluídos pacientes maiores de 18 anos, em tratamento dialítico, com PTH acima de 300 pg/ml. Foram selecionados 182 prontuários para o desenvolvimento da pesquisa.

Os dados foram analisados pelo programa R 3.4.1 de forma descritiva, através de medidas de tendência central e de dispersão. As variáveis quantitativas contínuas e discretas foram expressas em médias ( $\pm$  desvio padrão), medianas ( $\pm$  intervalos interquartílicos), e utilizou-se do gráfico de dispersão para medir a correlação entre duas variáveis quantitativas.

## Resultados

**Tabela 1.** Características clínicas-epidemiológicas da população atendida no ambulatório de referência em distúrbio mineral e ósseo de Salvador/BA, 2013 a 2014.

Variável	Média	Desvio Padrão
Idade (Anos)	46	$\pm 12$
Tempo de Diálise (Meses)	84,79	$\pm 52,16$

Variável	Categoria	Frequência Absoluta (N=182)	Frequência Relativa (%)
Sexo	Masculino	106	58,24%
	Feminino	76	41,76%
Etiologia da doença renal crônica	Desconhecida	73	42%
	Hipertensão	48	28%
	Glomerulonefrite	21	12%
	Hipertensão e Diabetes Mellitus	9	5%
Procedência da clínica de diálise	Salvador	110	60,77%
	Interior	71	39,23%
Exames laboratoriais	Hiperfosfatemia*	95	54,60%
	Hipercalcemia**	30	16,48%
	FA $\geq 300$ u/L	131	75,29%
	PTH $> 600$ Pg/MI	165	90,66%

Variável	Categoria	Frequência Absoluta (N=182)	Frequência Relativa (%)
Motivo da primeira consulta	Assintomáticos	92	50,55%
	Dor Óssea	82	45,05%
	Fratura	06	3,30%
	Prurido	04	2,20%
Medicamentos	Cloridrato de Sevelâmer	138	75,82%
	Calcitriol	40	21,98%
	Calcitriol Injetável	27	14,84%
	Carbonato de Cálcio	01	0,55%

FA: fosfatase alcalina. PTH: paratormônio. P: fósforo. Ca: cálcio.

\*( $P > 5,5\text{mg/dl}$ ); \*\* ( $\text{Ca} > 10,5\text{mg/dl}$ )

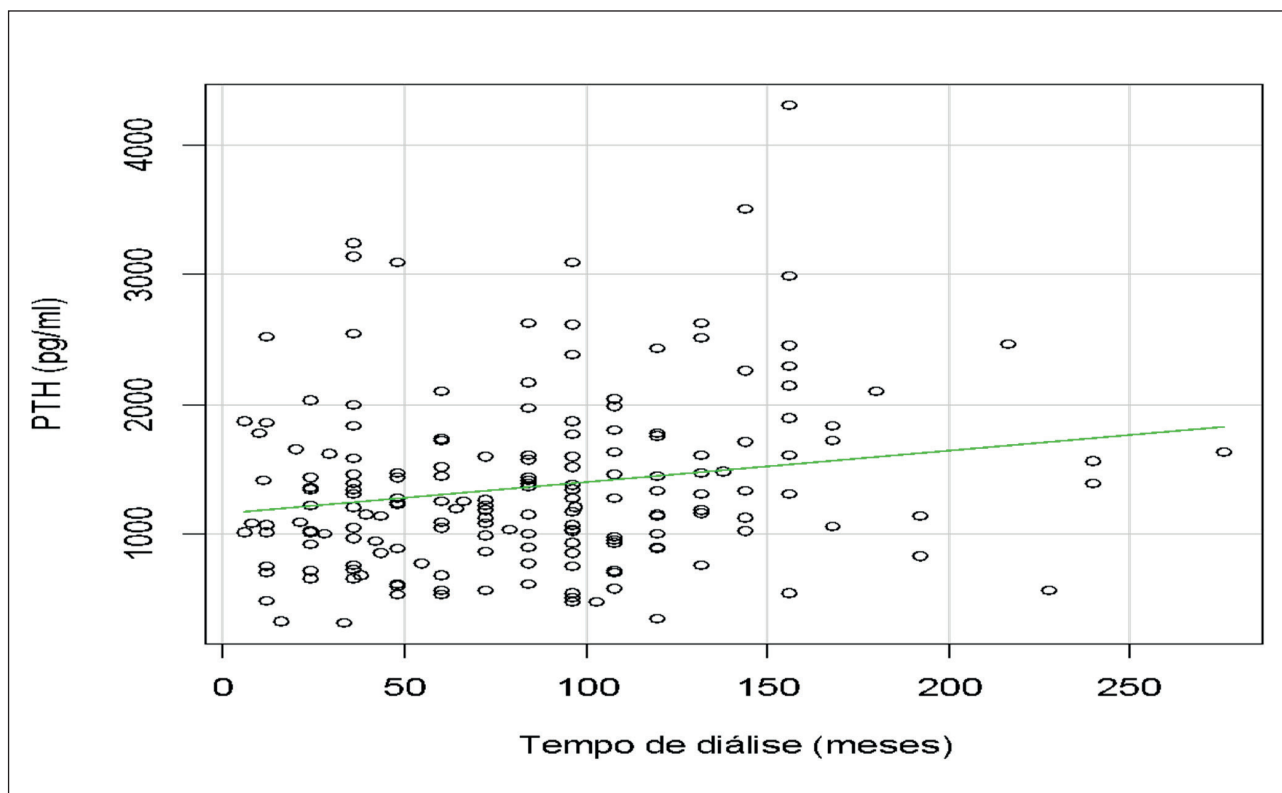
Fonte: elaborado pelos autores

Para análises de correlação entre as variáveis quantitativas foram utilizados o coeficiente de correlação de Pearson e o gráfico de dispersão, demonstrando correlações fracas entre as variáveis Ca ( $r = 0,08$ ), P ( $r = -0,12$ ), FA (fosfatase alcalina) ( $r = 0,33$ ) e PTH ( $r = 0,18$ ) com o tempo de hemodiálise, conforme Gráfico 1, que mostra a dispersão das variáveis PTH

x tempo de diálise.

Com intuito de observar como algumas variáveis se comportaram de acordo com a gravidade do HPTS, os valores de PTH foram divididos em dois subgrupos, o HPTS leve (PTH 300-600 pg/ml) e HPTS moderado a grave (PTH > 600 pg/ml), conforme tabela abaixo.

**Figura 1.** Gráfico de dispersão do PTH versus tempo de diálise



PTH: paratormônio.

Fonte: elaborado pelos autores

**Tabela 2.** Características da população do estudo de acordo com a gravidade do hiperparatireoidismo secundário atendidos em um serviço de referência em distúrbio mineral e ósseo, período 2013 a 2014.

Variáveis	PTH 300-600 pg/ml (n=17)	PTH > 600 pg/ml (n=165)
Idade (anos)	48,76 (± 12,84)	45,76 (± 12,81)
Tempo de Hemodiálise (meses)	85,17 (± 53,03)	84,75 (± 52, 23)
Sexo	10 M / 7 F	96 M / 69 F
PTH (pg/ml)	497 (± 88,4)	1447 (± 631,9)
Ca	9,5 (± 0,57)	9,6 (± 0,9)
P	5,4 (± 1,8)	5,8 (± 1,5)
FA	471 (± 396)	673 (± 635)

\*PTH: paratormônio. M: masculino. F: feminino. Dados referentes à distribuição de gênero estão descritos em números absolutos. Ca: cálcio. P: fósforo. FA: fosfatase alcalina. Dados do PTH, idade e tempo de hemodiálise estão descritos como média e desvio-padrão. Fonte: elaborado pelos autores

Quanto ao tempo de tratamento foi verificado que 40% dos pacientes realizavam hemodiálise entre 60 a 120 meses e o tempo médio de hemodiálise foi de 84,79 meses.

Sete (40,1%) dos pacientes apresentaram hiperfosfatemia no grupo do HPTS leve e 88 (53,3%) no grupo do HPTS moderado a grave. Houve um paciente (5,8%) com hipercalcemia no grupo do HPTS leve, enquanto que no grupo do HPTS moderado a grave foram encontrados 29 (17,5%). Para a  $FA \geq 300$  U/L, 9 (52,9%) pacientes apresentaram HPTS leve e 122 (73,9%) pacientes com HPTS moderado a grave. Observou-se também que 91% dos pacientes assintomáticos na primeira consulta estavam com o  $PTH > 600$  pg/ml.

Foi verificado dentro de cada subgrupo (hiperparatireoidismo secundário leve e hiperparatireoidismo moderado a grave) a correlação entre as variáveis Ca ( $r = 0,26$  e  $r = -0,19$ ), P ( $r = -0,06$  e  $r = 0,37$ ), FA ( $r = -0,07$  e  $r = 0,42$ ) e PTH ( $r = 0,31$  e  $r = 0,21$ ) com o tempo de diálise. O coeficiente de correlação de Pearson identificou uma fraca correlação para todas as variáveis analisadas em ambos os grupos. Assim como, correlação fraca entre as variáveis Ca ( $r = -0,19$  e  $r = 0,03$ ), P ( $r = 0,19$  e  $r = 0,38$ ) e FA ( $r = 0,34$  e  $r = 0,35$ ) com o PTH nos subgrupos.

## Discussão

Destaca-se que a maioria dos pacientes é do sexo masculino com faixa etária média de 46 anos, ou seja, composta de adultos em idade economicamen-

te ativa. A prevalência de homens em hemodiálise aumenta as chances de haver um predomínio destes sobre as mulheres em relação à frequência de HPTS, como foi constatado neste estudo e por outro estudo desenvolvido em Salvador-BA com o objetivo de descrever características gerais de 747 pacientes em hemodiálise.<sup>6</sup> Estes resultados sugerem que o sexo masculino se torna mais vulnerável à doença do que o sexo feminino, uma vez que os homens procuram menos os serviços de saúde do que as mulheres. O maior número de pacientes na faixa etária de 45 a 64 anos de idade pode estar relacionado à história natural das doenças, como hipertensão arterial e diabetes mellitus, que levam à perda da função renal ao longo dos anos.

Foi encontrado prevalência mais baixa de DM como causa da DRC e um índice consideravelmente maior (42%) de causas desconhecidas. Isso pode ser atribuído ao fato desses pacientes desconhecerem a doença e não terem acesso ao nefrologista. Em relação a maior frequência da hipertensão arterial sistêmica como causa da DRC, esse dado assemelha-se com muitos estudos nacionais, como o estudo realizado em Natal-RN para identificar a prevalência de HPTS em pacientes em terapia hemodialítica atendidos em uma instituição privada, na qual se verificou a nefrosclerose hipertensiva (39,3%) como principal causa da DRC.<sup>7</sup>

A maioria dos pacientes (60,77%) realizava hemodiálise em Salvador. A Bahia é um estado de grande extensão territorial, que possui 417 municípios, dos quais apenas 14 (3,30%) dispõem de centro de he-

modiálise, representando, 26 unidades no Estado. Destas, onze unidades estavam localizadas em Salvador, o que justifica o maior número de pacientes realizando tratamento dialítico na capital.<sup>8</sup>

A maioria dos pacientes que buscaram atendimento especializado no ambulatório de DMO era assintomático. Destaca-se que mesmo naquele grupo de pacientes graves, 91% eram assintomáticos, porém já apresentavam PTH elevado, provavelmente de início recente e potencialmente tratáveis. Contudo, poucos pacientes chegavam em uso de tratamento efetivo, caracterizando um desconhecimento médico aos protocolos clínicos, falta de experiência ou impedimento do tratamento devido a hipercalcemia e hiperfosfatemia. Acima de 50% dos pacientes que chegaram com PTH moderado a grave tinham hiperfosfatemia, sendo um grande impedimento do uso de análogos de vitamina D. O PCDT de 2017 que contempla os novos medicamentos poderá levar uma nova possibilidade terapêutica para esses pacientes que poderão ser tratados e conduzidos em seus centros de diálise.

Houve maior prevalência do uso de cloridrato de sevelâmer pelos pacientes. Apesar da maioria estar utilizando este medicamento, foi observado que o fósforo não estava controlado, assim, grande parte dos pacientes chegam em tratamento insuficiente para o HPTS. Isso pode ser devido a alguns fatores como, a falta de adesão ao tratamento, erro de prescrição e/ou a dificuldade do paciente em compreender a forma correta de utilizar o medicamento.

Das dosagens de PTH de acordo com os níveis definidos pela National Kidney Foundation,<sup>9</sup> a média encontrada, correspondendo a 1357,9 pg/mL, é considerada um HPTS grave. Um dos maiores e mais representativos estudos observacionais realizados em pacientes em diálise é o estudo multinacional DOPPS (Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study), que descreveu o estado dos distúrbios minerais ósseos e sua gestão em cinco países europeus, Estados Unidos e Japão, entre 1996 e 2001<sup>10</sup> e 2002 e 2004.<sup>11</sup> Este estudo mostrou uma prevalência de PTH >300 pg/ml relativamente baixa entre os países mencionados, sendo 19,0% para o Japão, 26,9% para países europeus e 30,3% para os Estados Unidos, respectivamente. A diferença nesses resultados pode estar associada ao fato de que até 2017, o Brasil

não tinha um PCDT que orientasse e disponibilizasse o uso de novos medicamentos, deixando-nos quase uma década atrás da maioria das nações Europeias e da América do Norte, no que se refere ao tratamento adequado do HPTS.

Os valores encontrados para Ca, P e FA, a média do Ca encontrava-se no limite superior de referência estabelecida, no entanto, a média do P e FA estavam acima do padrão de referência. Esses dados sugerem que a maioria dos pacientes não estava recebendo um tratamento adequado para controle do HPTS.

## Conclusão

Este estudo demonstrou uma população que é encaminhada para o ambulatório com HPTS grave, o que sugere a necessidade de promover educação continuada para médicos, melhor divulgação e disponibilização dos protocolos clínicos e fluxos de dispensação das novas terapêuticas.

O estudo agregou valores em relação ao perfil clínico e epidemiológico dos pacientes com HPTS no Estado da Bahia. Resultados estes, que contribuirão para um maior cuidado aos pacientes.

## Referências

1. Felsenfeld A, Silver J. Pathophysiology and clinical manifestations of renal osteodystrophy. In: Olgaard K, ed. Clinical guide to bone and mineral metabolism in CKD. New York, NY: National Kidney Foundation; 2006:31-41.
2. Silver J, Kilav R, Naveh-many T. Mechanisms of secondary hyperparathyroidism. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2002; 283(3):F367-76. Disponível em: <https://doi.org/10.1152/ajprenal.00061.2002>.
3. Ferreira A. Diagnóstico Clínico e Laboratorial do Hiperparatiroidismo Secundário. *J Bras Nefrol.* 2008;30(1):11-17. Disponível em: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/lil-604082>
4. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for bone metabolism and disease in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis.* 2003;42(4):S1-202. Disponível em: <https://mayoclinic.elsevierpure.com/en/publications/kdoqi-clinical-practice-guidelines-for-bone-metabolism-and-diseases-2>

5. Custódio MR, Canziani MEF, Moysés RMA, Barreto FC, Neves CL, Oliveira RB, et al. Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para o tratamento do hiperparatireoidismo secundário em pacientes com doença renal crônica. *J Bras Nefrol*, 2013;35(4):308-322.
6. Martins MT, Silva LF, Martins MT, Matos CM, Melo NA, Azevedo MF, et al. Prescription of phosphorus binders and calcitriol for chronic hemodialysis patients. *Rev Assoc Med Bras*. 2009;55:70–74. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S0104-42302009000100019>
7. Souza AB, Mendonça AEO, Santos MGPS, Costa I, Torres GV. Hiperparatireoidismo secundário em pacientes com insuficiência renal crônica atendidos em uma Instituição privada de Natal, Brasil. *Rev enferm UFPE on line*, nov/dez, 2010;4:1876-884. Disponível em: <https://periodicos.ufpe.br/revistas/revistaenfermagem/article/view/6377/5623>
8. Ritt GF, Braga PS, Guimarães EL, Bacelar T, Schriefer A, Kraychete AC, et al. Terapia Renal Substitutiva em pacientes no interior da Bahia: avaliação da distância entre o município de moradia e a unidade de hemodiálise mais próxima. *J Bras Nefrol*, 2007;29(2). Disponível em: <https://pesquisa.bvsalud.org/gim/resource/ru/lil-606106>
9. National Kidney Foundation. KDOQI clinical practice guideline for diabetes and CKD: 2012 update. *American Journal of Kidney Disease*, New York, 2012;60(5):850-886.
10. Young EW, Goodkin DA, Mapes DL, Port FK, Kenn ML, Chen K, et al. The dialysis outcomes and practice patterns study (DOPPS): An international hemodialysis study. *Kidney Int*, 2000;57:S74-81. Disponível em: <https://doi.org/10.1046/j.1523-1755.2000.07413.x>
11. Young EW, Akiba T, Albert JM, Mccarthy JT, Kerr PG, Mendelssohn DC, et al. Magnitude and impact of abnormal mineral metabolism in hemodialysis patients in the dialysis outcomes and practice patterns study (DOPPS). *Am J Kidney Dis* 2004;44(5 Suppl 2):34-8. Disponível: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0272638604011035>