

# Avaliação das Variáveis Laboratoriais de Distúrbios Minerais e Ósseo em Pacientes Submetidos à Hemodiálise

## Evaluation of Laboratory Variables of Mineral and Bone Disorders in Patients Undergoing Hemodialysis

João Victor Pereira Assunção<sup>1</sup>, Thuany Vulcão Raniéri Brito<sup>1</sup>, Patrícia Brazão Cohen<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Acadêmico – Universidade do Estado do Pará. Belém, PA, Brasil.

<sup>2</sup> Professora Doutora. – Universidade do Estado do Pará. Belém, PA, Brasil.

### Resumo

**Objetivo:** Avaliar o perfil bioquímico laboratorial dos distúrbios minerais e ósseos (DMO) em pacientes com doença renal crônica (DRC) em hemodiálise em Belém-PA, em 2019. **Métodos:** Trata-se de um estudo transversal, retrospectivo, observacional, realizado no Laboratório Ruth Brazão após aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa, com coleta de dados referentes ao ano de 2019. Além dos marcadores já mencionados, foram coletados também idade, creatinina sérica e produto CaxP, para traçar o perfil dos pacientes. **Resultados:** 166 pacientes (55%) apresentaram níveis séricos aumentados de Cal, o qual representa fator de risco independente para desfechos adversos. Níveis de vitamina D, P e PTH também estavam alterados em 85,8%, 56% e 60,6% dos pacientes, respectivamente. O hiperparatireoidismo secundário grave e a diminuição da vitamina D contribuem para a isquemia miocárdica e elevam mortalidade. Nesse contexto, o PTH pode ter efeitos diretos e indiretos no sistema cardiovascular, e seus níveis possuem nítida associação com calcificação vascular. O produto CaxP foi o único parâmetro com maioria dos pacientes dentro da normalidade. **Conclusão:** O perfil bioquímico laboratorial dos DMO-DRC em pacientes em hemodiálise demonstrou pouca adequação aos valores recomendados pelas Diretrizes, com níveis séricos alterados de Cal, P, PTH, FA e vitamina D na maioria dos pacientes.

**Palavras-chave:** Insuficiência Renal Crônica; Doença Crônica; Diálise Renal

### Abstract

**Objective:** To evaluate the biochemical laboratory profile of BMD in patients with CKD undergoing hemodialysis in Belém-PA, in 2019. **Methods:** This is a cross-sectional, retrospective, observational study carried out at the Ruth Brazão Laboratory after approval by the Ethics Committee in Research, with data from the year 2019. In addition to the markers already mentioned, age, serum creatinine and CaxP product were also collected, to build the patient's profile. **Results:** 166 patients (55%) had increased serum levels of Cal, which represents an independent risk factor for adverse outcomes. Levels of vitamin D, P and PTH were also altered in 85,8%, 56% and 60,6% of patients, respectively. Severe secondary hyperparathyroidism and decreased vitamin D contribute to myocardial ischemia and increase mortality. In this context, PTH can have direct and indirect effects on the cardiovascular system, and its levels have a clear association with vascular calcification. The CaxP product was the only parameter with most patients within the normal range. **Conclusion:** The biochemical laboratory profile of BMD-CKD in hemodialysis patients demonstrated little adequacy to the levels recommended by Guidelines, with altered serum levels of Cal, P, PTH, ALP and vitamin D in most patients.

**Keywords:** Renal Insufficiency Chronic; Chronic Disease; Renal Dialysis

Correspondência

João Victor Pereira Assunção

E-mail: joaovictorassuncao@live.com

Recebido em 17/03/2021

Aprovado em 14/03/2022

DOI: 10.21877/2448-3877.202202127

## INTRODUÇÃO

A doença renal crônica (DRC) é considerada uma enfermidade de elevada morbidade e mortalidade, e sua incidência e prevalência em estágio avançado têm aumentado no Brasil e em todo o mundo, sendo considerada atualmente, no cenário mundial, um dos maiores desafios à saúde pública.<sup>(1,2)</sup> Segundo a Sociedade Brasileira de Nefrologia, em 2017, o país apresentava uma estimativa de 126.583 pacientes em diálise. Em 2011, este número era de 91.314 e, em 2000, era de 42.695, com o número de pacientes mantidos em programas de diálise quase triplicando em menos de 20 anos.<sup>(2,3)</sup>

A associação entre doença renal e óssea é conhecida desde o final do século XIX, porém, passou a ser mais compreendida nos últimos 40, anos quando o tratamento dialítico e o transplante renal prolongaram a sobrevida dos pacientes com DRC. Este aumento de sobrevida permitiu que se observassem as características e a evolução da doença óssea, considerada uma das complicações que mais aumentam as morbidades desses pacientes.<sup>(4)</sup>

Os distúrbios na homeostase do cálcio (Ca), do fósforo (P) e do paratormônio (PTH), atualmente englobados sob a nomenclatura de distúrbio mineral e ósseo da doença renal crônica (DMO-DRC), ocorrem precocemente nos pacientes com DRC e desempenham papel fundamental na fisiopatologia das doenças ósseas que acometem esses pacientes.<sup>(5,6)</sup> Tais desordens do metabolismo são modificáveis e seu controle vai além da melhora da doença óssea, reduzindo complicações cardiovasculares secundárias à disfunção endotelial e miocárdica e à calcificação vascular, principais causa de morbidade e mortalidade na população com DRC em hemodiálise.<sup>(7)</sup>

A fosfatase alcalina (FA) é uma proteína secretada por osteoblastos e em outros tecidos do corpo, podendo ser utilizada como marcador de remodelação óssea, inclusive com melhor sensibilidade e especificidade da sua fração óssea em relação ao paratormônio, segundo alguns estudos. Também foi descrito que a análise da FA combinada ao PTH se mostrou melhor marcador para pacientes com ausência de hepatopatia e função hepática normal.<sup>(7)</sup> Conjuntamente, os níveis séricos de PTH, Ca, P e FA são utilizados para orientar o tratamento da DMO-DRC.<sup>(6)</sup>

Com base nisso, o presente estudo se mostra crucial frente à escassez de pesquisas sobre a prevalência de DMO-DRC no Brasil, especialmente na Região Norte. Por tratar-se de um distúrbio que acomete diretamente a qualidade de vida dos

pacientes e aumenta o risco cardiovascular, acredita-se que seja importante detectar o percentual de pacientes acometidos.<sup>(8)</sup> Dessa forma, a pesquisa teve como objetivo avaliar o perfil bioquímico laboratorial dos distúrbios minerais e ósseo em pacientes com doença renal crônica em hemodiálise, em Belém-PA, no ano de 2019.

## MATERIAL E MÉTODOS

Trata-se de um estudo transversal, retrospectivo, observacional, realizado no Laboratório Ruth Brazão, em Belém – PA, no período de agosto de 2019 a setembro de 2020. Foram avaliados os laudos dos exames laboratoriais dos pacientes nefropatas em tratamento hemodialítico no ano de 2019. Foram incluídos todos os pacientes maiores de 18 anos nefropatas em tratamento hemodialítico, cujos laudos dos exames laboratoriais estiveram armazenados nos arquivos do Laboratório Ruth Brazão. Foram excluídos todos os pacientes que por qualquer razão (legal ou ética) não foi possível acessar os laudos dos seus exames.

No protocolo de pesquisa, foram coletados os seguintes dados: a idade, os níveis de creatinina sérica, de cálcio iônico (Ca<sup>2+</sup>), de fosfatase alcalina (FA sérica), de 25-hidroxivitamina D (25-OH-vitamina D), de paratormônio (PTH), de fosfato sérico (P sérico) e o produto Ca total x Fósforo (para transformar o Ca em total, se multiplicará o mesmo por 8). Os dados para o preenchimento do questionário e banco de dados foram retirados dos laudos dos exames laboratoriais que estavam completos. Para fins de cálculo da taxa de filtração glomerular foi utilizada a fórmula de Cockcroft e Gault, a qual utiliza como variáveis a creatinina plasmática, o peso corporal, a idade e o gênero.

Posteriormente, os dados foram organizados em planilhas, tabelas e gráficos, e, em seguida, foi realizada a sua análise estatística.

## ÉTICA

O estudo foi realizado segundo os preceitos da Declaração de Helsinque e do Código de Nuremberg, respeitadas as Normas de Pesquisa envolvendo Seres Humanos (Rs. CNS 466/12) do Conselho Nacional de Saúde. Foi obtida aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade do Estado do Pará/ Centro de Ciências Biológicas e da Saúde, sob Parecer de nº 3.766.231.

## DISCUSSÃO

A doença renal crônica é classificada em cinco estágios, de acordo com a taxa de filtração glomerular (TFG), o que ajuda a guiar as intervenções terapêuticas e a monitorização de complicações. Conforme esperado, a maioria dos pacientes avaliados pelo estudo (72,85%) apresentavam-se no estágio 5 da DRC (Tabela 1), ou seja, com TFG <15 mL/min/1.73m<sup>2</sup>, nível em que o tratamento prevê a inclusão da terapia de substituição renal, seja na forma de hemodiálise, diálise peritoneal ou transplante renal.<sup>(9)</sup>

**Tabela 1**

Estadiamento, segundo a taxa de filtração glomerular, dos pacientes com doença renal crônica em hemodiálise, em Belém – PA, no ano de 2019.

| TFG                    | N   | %     |
|------------------------|-----|-------|
| Estágio 1              | 29  | 9,60  |
| Estágio 2              | 3   | 0,99  |
| Estágio 3 <sup>a</sup> | 9   | 2,98  |
| Estágio 3B             | 5   | 1,66  |
| Estágio 4              | 36  | 11,92 |
| Estágio 5              | 220 | 72,85 |

Fonte: Protocolo de pesquisa.

Quanto à idade (Tabela 2), observou-se a maioria dos pacientes na faixa etária entre 30 a 59 anos (50,3%) e 60 a 79 anos (36,4%). A idade, por si só, atua como fator de risco para doença mineral óssea e ocorrência de fraturas. Associando isso à DRC, que traz consigo distúrbios metabólicos, menores níveis de atividade física e diminuição da massa muscular, percebe-se que esses pacientes estão em risco elevado para o desenvolvimento de complicações.<sup>(10)</sup>

**Tabela 2**

Faixas etárias dos pacientes com doença renal crônica em hemodiálise, em Belém – PA, no ano de 2019.

| Faixa etária (anos) | N   | %    |
|---------------------|-----|------|
| 18 a 29             | 31  | 10,3 |
| 30 a 59             | 152 | 50,3 |
| 60 a 79             | 110 | 36,4 |
| Acima de 80         | 9   | 3    |

Fonte: Protocolo de pesquisa.

Os níveis plasmáticos de cálcio iônico (Cal), fósforo (P) e paratormônio (PTH) são marcadores bioquímicos úteis para avaliar o risco de mortalidade na população de renais crônicos e definir a melhor abordagem terapêutica desses pacientes.

<sup>(5)</sup> Com relação ao Cal (Tabela 3), 166 (55%) dos pacientes obtiveram níveis aumentados em relação ao recomendado pelas Diretrizes Brasileiras de Prática Clínica para o DMO-DRC, com mediana de 1,35 mmol/L ( $p < 0,05$ ) (Tabela 4). Níveis séricos de Cal acima dos limites normais representam uma das desordens do DMO-DRC, correlacionadas com aumento do número de fraturas e da mortalidade, especialmente associada à doença cardiovascular. A exposição excessiva ao cálcio, seja pela dieta, medicações ou dialisado, pode ser prejudicial para todas as fases de TFG, atuando como fator independente da presença de outros marcadores de risco, como a calcificação arterial.<sup>(11,12)</sup>

**Tabela 3**

Achados laboratoriais de pacientes com doença renal crônica em hemodiálise, em Belém – PA, no ano de 2019.

| Exame laboratorial | Normal n (%) | Alterado n (%) |
|--------------------|--------------|----------------|
| Creatinina         | 25 (8,3)     | 277 (91,7)     |
| Cal                | 136 (45)     | 166 (55)       |
| PTH                | 119 (39,4)   | 183 (60,6)     |
| Fósforo            | 133 (44)     | 169 (56)       |
| Ca x Fósforo       | 215 (71,2)   | 87 (28,8)      |
| 25-OH-vitamina D   | 43 (14,2)    | 259 (85,8)     |
| FA                 | 89 (29,5)    | 213 (70,5)     |

Fonte: Protocolo de pesquisa.

**Tabela 4**

Valores médios, medianas e desvio padrão das concentrações séricas de Cálcio, Fósforo, Paratormônio, 25-OH-vitamina D e Cálcio x Fósforo, dos pacientes com doença renal crônica em hemodiálise, em Belém – PA, no ano de 2019.

| Medidas       | Cal  | P    | PTH   | 25-OH-vit D | Ca x P |
|---------------|------|------|-------|-------------|--------|
| Média         | 1,26 | 5,3  | 426,3 | 28          | 32     |
| Mediana       | 1,35 | 4,6  | 538   | 34          | 44     |
| Desvio padrão | 0,17 | 1,05 | 502,5 | 12,1        | 9,8    |

Fonte: Protocolo de pesquisa.

A vitamina D tem papel importante na regulação do metabolismo mineral e ósseo, favorecendo a absorção intestinal de Ca e P, promovendo a mineralização óssea e inibindo a síntese e secreção de PTH. Sua deficiência está implicada na fisiopatologia do hiperparatireoidismo secundário (HPTS) e osteomalácia. No trabalho, notou-se que 259 pacientes (85,8%) possuíam níveis de 25-hidroxivitamina D abaixo dos valores de referência. Bastos et al.,<sup>(13)</sup> em uma pesquisa realizada em Minas Gerais, encontraram que 75,8% dos pacientes com DRC avaliados possuíam níveis insuficientes ou deficientes de vitamina D. Estudo sobre fatores de risco para isquemia miocárdica em pacientes em hemodiálise demonstrou correlação entre HPTS grave e níveis séricos diminuídos de vitamina D com uma baixa razão de viabilidade subendocárdica, o que se traduz como maior risco cardiovascular para esses pacientes.<sup>(14)</sup>

Quanto ao fósforo sérico, verificou-se que a maioria apresentou níveis alterados acima de 4,5mg/dL (56%). A mediana de 4,60mg/dL também está acima do padrão de normalidade ( $p=0,0401$ ). Em estudo com dados do Registro Brasileiro de Biópsias Ósseas (REBRABO), a hiperfosfatemia foi encontrada em 55% dos pacientes, valor compatível com o presente estudo.<sup>(15)</sup> Vale ressaltar que, apesar do ponto de corte de 4,5mg/dL, em pacientes dialíticos níveis séricos de fósforo de até 5,5mg/dL são aceitáveis. A hiperfosfatemia na DRC resulta de fatores como: redução da depuração de P, ingesta excessiva e estado da remodelação óssea. Esse fato está associado com morbidade e mortalidade em pacientes renais crônicos, principalmente relacionadas aos eventos cardiovasculares.<sup>(11)</sup> Anormalidades no fósforo sérico, assim como no cálcio e no PTH, foram correlacionadas com menor sobrevida em pacientes dialíticos.<sup>(16)</sup>

Sobre o produto Ca x P, verificou-se que 71,2% dos pacientes apresentaram níveis adequados ( $<55$ ). A mediana foi de  $44\text{mg}^2/\text{dL}^2$ , dentro do limite de normalidade. Estudo de Lehmkuhl et al.<sup>(5)</sup> verificou que os valores elevados de Ca x P foram uma das características dos pacientes que vieram a óbito dentro da população estudada. Assim, o produto Ca x P está associado à progressão e à sobrevida de renais crônicos e é um fator preditivo de risco de mortalidade nesses pacientes.

Nos pacientes em diálise, a calcificação vascular está relacionada com hipercalcemia, hiperfosfatemia, Ca x P elevado, HPTS e ingestão excessiva de Ca e, portanto, associados com mortalidade cardiovascular.<sup>(11)</sup> No presente estudo, verificou-se que 60,6% dos pesquisados apresentaram níveis de PTH

fora do alvo preconizado pelas Diretrizes. A mediana (538mg/mL) encontra-se acima do padrão de normalidade ( $p<0,05$ ).

O efeito do PTH no sistema cardiovascular não é totalmente explicado pela potencialização dos estados de hipercalcemia e hiperfosfatemia. Esse hormônio provavelmente atua na remodelação cardíaca e, portanto, sobre a morfologia e a função deste órgão, com efeitos diretos e indiretos em cardiomiócitos, células endoteliais, células musculares lisas e fibroblastos.<sup>(2,17)</sup> A doença óssea adinâmica, que cursa com PTH baixo, também se associa nitidamente com o risco de desenvolvimento de calcificação vascular.<sup>(2)</sup> Estudos indicam que este processo de calcificação está relacionado ao aumento da rigidez arterial, o que por sua vez eleva a pós-carga ventricular esquerda, com risco de hipertrofia de ventrículo esquerdo e menor perfusão coronariana.<sup>(17)</sup> Participa também desse processo o fator de crescimento de fibroblasto-23 (FGF-23), produzido por células ósseas e envolvido na DMO-DRC.<sup>(6)</sup>

## CONCLUSÃO

O perfil bioquímico laboratorial dos distúrbios minerais e ósseo em pacientes com doença renal crônica em hemodiálise demonstra dificuldade na adequação aos valores de referência propostos pelas Diretrizes para DMO-DRC, com a maioria dos pacientes estudados apresentando níveis séricos alterados de cálcio iônico, fósforo, paratormônio, fosfatase alcalina e 25-hidroxivitamina D. Tais achados demonstram a dificuldade na otimização do tratamento, apesar da fisiopatologia e das alterações bioquímicas da doença serem bem abordadas na literatura.

O controle do distúrbio mineral e ósseo é fundamental para minimizar complicações, prevenir a doença cardiovascular e reduzir as taxas de mortalidade em pacientes renais crônicos. Os fatores de risco do DMO são múltiplos, aditivos e incidem precocemente na evolução da DRC. Portanto, a monitoração contínua e medidas preventivas e terapêuticas devem ser instituídas na tentativa de minimizar os danos ao sistema cardiovascular e diminuir a mortalidade dessa população.

## SUPORTE FINANCEIRO

A pesquisa foi desenvolvida dentro do Programa de Institucional de Bolsas de Iniciação Científica (PIBIC), sendo contemplada com bolsa PIBIC/UEPA.

## AGRADECIMENTOS

Agradecemos à equipe do Laboratório Ruth Brazão, em especial a Dra. Patrícia Brazão Cohen, pelo auxílio para a realização deste trabalho.

## REFERÊNCIAS

1. Sesso RC, Lopes AA, Thomé FS, Lugon JR, Martins CT. Inquérito brasileiro de diálise crônica 2016. *J Bras Nefrol.* 2017 Sep;39(3):261-6. doi: <http://dx.doi.org/10.5935/0101-2800.20170049>.
2. 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 Dec;35(4):308-22. doi: [10.5935/0101-2800.20130050](https://doi.org/10.5935/0101-2800.20130050).
3. Thomé FS, Sesso RC, Lopes AA, Lugon JR, Martins CT. Brazilian chronic dialysis survey 2017. *J Bras Nefrol.* 2019 Jun;41(2):208-14. <https://doi.org/10.1590/2175-8239-jbn-2018-0178>.
4. Jorgetti V. Visão geral da doença óssea na doença renal crônica (DRC) e nova classificação. *Braz J Nephrol.* 2008;30(1 Suppl 1):4-5.
5. Lehmkuhl A, Maia AJM, Machado MO. Estudo da prevalência de óbitos de pacientes com doença renal crônica associada à doença mineral óssea. *J Bras Nefrol.* 2009; 31(1):10-7.
6. Custódio MR. DMO-DRC no Brasil: a distância entre a realidade e as diretrizes recomendadas [editorial]. *J Bras Nefrol.* 2018;40(1):4-5.
7. Oliveira RA. Avaliação do metabolismo mineral de pacientes com doença renal crônica em diálise peritoneal: correlação entre parâmetros clínicos, bioquímicos e de histologia óssea. São Paulo. Tese [Doutorado em Ciências] – Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo; 2014.
8. Tomich GM, Milhomem BM, Araújo CS, Sousa PPS, Coelho TA, Ginani GF, et al. Hiperparatireoidismo secundário à doença renal crônica em pacientes em diálise no Pará – Brasil. *Semina Cien Biol Saúde.* 2015;36(2):67-74.
9. Ammirati AL. Chronic kidney disease. *Rev Assoc Med Bras.* 2020;66(Suppl 1):s03-s09. doi: <https://doi.org/10.1590/1806-9282.66.s1.3>.
10. Damasiewicz M, Nickolas TL. Rethinking bone disease in kidney disease. *JBMR Plus.* 2018 Jun;2(6):309-22. doi: [10.1002/jbm4.10117](https://doi.org/10.1002/jbm4.10117).
11. Brasil. Ministério da Saúde. Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas – distúrbio mineral e ósseo na doença renal crônica. Brasília: Ministério da Saúde; 2017.
12. Ketteler M, Block GA, Evenepoel P, Fukagawa M, Herzog CA, McCann L, et al. Executive summary of the 2017 KDIGO chronic kidney disease-mineral and bone disorder (CKD-MBD) guideline update: what's changed and why it matters. *Kidney Int.* 2017 Jul;92(1):26–36. doi: [10.1016/j.kint.2017.04.006](https://doi.org/10.1016/j.kint.2017.04.006).
13. Bastos JA, Andrade LCF, Ferreira AP, Barroso EA, Daibert PC, Barreto PLS, et al. Níveis séricos de vitamina D e periodontite crônica em pacientes com doença renal crônica. *J Bras Nefrol.* 2013 Mar;35(1):20-6. doi: <https://doi.org/10.5935/01012800.20130004>.
14. Silva BC, Sanjuan A, Costa-Hong V, Reis L, Gracioli F, Consolim-Colombo F, et al. Factors associated with subendocardial ischemia risk in patients on hemodialysis. *J Bras Nefrol.* 2016 Sep;38(3):320-6. doi: <https://doi.org/10.5935/0101-2800.20160049>.
15. Carbonara CEM, Reis LM, Quadros KRS, Roza NAV, Sano R, Carvalho AB, et al. Renal osteodystrophy and clinical outcomes: data from the brazilian registry of bone biopsies - REBRABO. *Braz J Nephrol.* 2020 Jun;42(2):138-46. doi: <https://doi.org/10.1590/2175-8239-jbn-2019-0045>.
16. Abrita RR, Pereira BS, Fernandes NS, Abrita R, Huaira RMNH, Bastos MG, et al. Evaluation of prevalence, biochemical profile, and drugs associated with chronic kidney disease-mineral and bone disorder in 11 dialysis centers. *J Bras Nefrol.* 2018 Mar;40(1):26-34. doi: <https://doi.org/10.1590/2175-8239-jbn-3527>.
17. Karohl C. Risk factors associated with subendocardial ischemia in hemodialysis patients [editorial]. *J Bras Nefrol.* 2016 Sep;38(3):275-6.