

CLÁUDIA RIBEIRO

**ALTERAÇÕES ULTRASSONOGRÁFICAS DE PARATIREÓIDE PODEM  
PREDIZER EVOLUÇÃO CLÍNICA DE PACIENTES EM DIÁLISE COM  
HIPERPARATIREOIDISMO SECUNDÁRIO?**

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

BELO HORIZONTE

2009

CLÁUDIA RIBEIRO

**ALTERAÇÕES ULTRASSONOGRÁFICAS DE PARATIREÓIDE PODEM  
PREDIZER EVOLUÇÃO CLÍNICA DE PACIENTES EM DIÁLISE COM  
HIPERPARATIREOIDISMO SECUNDÁRIO?**

Dissertação de Mestrado a ser apresentada ao  
Curso de Pós-Graduação em Ciências  
Aplicadas à Saúde do Adulto - Área de  
Concentração em Clínica Médica da  
Faculdade de Medicina da Universidade  
Federal de Minas Gerais, sob orientação do  
Professor Lucas José de Campos Machado e  
co-orientação da Professora Maria Goretti  
Moreira Guimarães Penido

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS  
BELO HORIZONTE  
2009

R484a Ribeiro, Cláudia.  
Alterações ultrassonográficas de paratireóide podem prever evolução  
clínica de pacientes em diálise com hiperparatireoidismo secundário?  
[manuscrito]. / Cláudia Ribeiro. -- Belo Horizonte: 2009.  
99f.: il.  
Orientador: Lucas José de Campos Machado.  
Co-orientadora: Maria Goretti Moreira Guimarães Penido.  
Área de concentração: Clínica Médica.  
Dissertação (mestrado): Universidade Federal de Minas Gerais,  
Faculdade de Medicina.  
  
1. Insuficiência Renal. 2. Hiperparatireoidismo Secundário/ultra-  
sonografia. 3. Paratireoidectomia. 4. Diálise. 5. Dissertações Acadêmicas.  
I. Machado, Lucas José de Campos. II. Penido, Maria Goretti Moreira  
Guimarães. III. Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de  
Medicina. IV. Título.  
  
NLM: WJ 342

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

FACULDADE DE MEDICINA

**ALTERAÇÕES ULTRASSONOGRÁFICAS DE PARATIREÓIDE PODEM  
PREDIZER EVOLUÇÃO CLÍNICA DE PACIENTES EM DIÁLISE COM  
HIPERPARATIREOIDISMO SECUNDÁRIO?**

CLÁUDIA RIBEIRO

Dissertação de Mestrado a ser apresentada no Programa de Pós-Graduação em Ciências Aplicadas à Saúde do Adulto - Área de Concentração em Clínica Médica da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito parcial para obtenção do grau de Mestre.

Orientador: Prof. Dr. Lucas José de Campos Machado  
Professor Associado do Departamento de Clínica Médica  
Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais

Co-orientadora: Prof. Dra. Maria Goretti Moreira Guimarães Penido  
Professora Adjunta do Departamento de Pediatria  
Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais

BELO HORIZONTE  
2009

## **UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS**

### **Reitor**

Prof. Ronaldo Tadeu Pena

### **Vice-Reitora**

Profa. Heloísa Maria Murgel Starling

### **Pró-Reitor de Pós-Graduação**

Profa. Elisabeth Ribeiro da Silva

### **Pró-Reitor de Pesquisa**

Prof. Carlos Alberto Pereira Tavares

## **FACULDADE DE MEDICINA**

### **Diretor**

Prof. Francisco José Penna

### **Vice-Diretor**

Prof. Tarcizo Afonso Nunes

## **CENTRO DE PÓS-GRADUAÇÃO**

### **Coordenador**

Prof. Carlos Faria Santos Amaral

### **Sub-Coordenador**

Prof. Joel Alves Lamounier

### **Chefe do Departamento de Clínica Médica**

Prof. José Carlos Bruno da Silveira

## **PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS APLICADAS À SAÚDE DO ADULTO**

### **Coordenador**

Prof. Carlos Faria Santos Amaral

### **Subcoordenadora**

Profa. Tereza Cristina Abreu Ferrari

**COLEGIADO DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE DO  
ADULTO**

Prof. Luiz Gonzaga Vaz Coelho

Prof. Nilton Alves de Rezende

Profa. Suely Meireles Rezende

Profa. Valéria Azeredo Passos

Elizabeth Rosária de Miranda (Discente Titular)

“A ciência, a ciência, a ciência...  
Ah, como tudo é nulo e vão!  
A pobreza da inteligência  
Ante a riqueza da emoção!

Aquela mulher que trabalha  
Como uma santa em sacrifício,  
Com quanto esforço dado ralha!  
Contra o pensar, que é o meu vício!

A ciência! Como é pobre e nada!  
Rico é o que alma dá e tem.”

[...]

*Fernando Pessoa, 4-10-1934*

## **AGRADECIMENTOS**

Aos meus orientadores Dr Lucas José Campos Machado e Dra Maria Goretti Guimarães Penido que me mostraram “o caminho das pedras” e me incentivaram a dar os primeiros passos na pesquisa clínica.

À Dra Maria Carolina Barbosa Álvares e ao Dr Fabiano Franco Monteiro Prado pela disponibilidade e presteza na realização das ultrassonografias, fundamentais para este estudo.

À Dra Flávia Costa Carvalho Leão, “minha residente”, que aprendeu nefrologia e me ensinou obstinação, enquanto conduzíamos o estudo.

Ao Dr Anderson Ferreira Leite, “meu acadêmico”, pelo interesse, dedicação e cuidado no levantamento dos dados.

Aos pacientes do Centro de Nefrologia da Santa Casa, os que ficaram e os que partiram. Vocês foram o motivo principal de tudo o que foi feito.

Aos amigos Andrezinho, André, Patricia, Pedro, Soraia e Sarah, pelo incentivo e apoio nas horas de aperto.

A toda equipe médica, funcionários e colaboradores da Nefro-MG pelo ótimo trabalho que realizam, sem o qual não seria possível começar este projeto.

Aos meus irmãos que sempre acreditaram.

Aos meus pais pela compreensão e carinho nos momentos mais difíceis.

A Deus que permitiu que tudo acontecesse.

## RESUMO

### ALTERAÇÕES ULTRASSONOGRÁFICAS DE PARATIREÓIDE PODEM PREDIZER EVOLUÇÃO CLÍNICA DE PACIENTES EM DIÁLISE COM HIPERPARATIREOIDISMO SECUNDÁRIO?

**Introdução:** O achado de paratireóides aumentadas à ultrassonografia (US) indica má resposta ao tratamento em pacientes com hiperparatireoidismo secundário à insuficiência renal (IR).

**Métodos:** Oitenta e cinco pacientes com níveis de PTH maiores de 800pg/mL de janeiro de 2005 a janeiro de 2006 foram submetidos a US e acompanhados até janeiro de 2009. Foram avaliados parâmetros laboratoriais (cálcio(Ca), fósforo(P), PTH, fosfatase alcalina e fosfatase alcalina óssea), clínicos e demográficos (etiologia da IR, sexo, idade, tempo em diálise, acesso vascular, uso de vitamina D) e ocorrência de óbito, eventos vasculares e alterações ósseas.

**Resultados:** Cinquenta e três pacientes (62,4%) apresentavam nódulos de paratireóides e maiores níveis de PTH, Ca e P. Não houve associação entre ocorrência de nódulo e morbimortalidade. Os pacientes submetidos à paratireoidectomia (15 pacientes) apresentaram melhora significativa dos níveis de P e produto Ca x P (P= 0,03 e 0,006 respectivamente). Também apresentaram menor mortalidade (32 % vs 68%; p = 0,01) e menor ocorrência de eventos cardiovasculares ou cerebrovasculares ( 27% vs 73%.; p = 0,02). Produto Ca x P acima de 55mg<sup>2</sup>/dL (RR 1,48 [1,06; 2,08], p = 0,03) , presença de calcificação vascular (1,33 [1,01; 1,76], p = 0,015) e ocorrência anterior de eventos vasculares (RR 2,25 [1,27; 3,98], p < 0,001 ) foram fatores de risco de mortalidade nesta população.

**Conclusão:** A presença de nódulos de paratireóides à US está associada a pior perfil osteometabólico em pacientes com hiperparatireoidismo grave, mas não pode prever evolução clínica destes pacientes. Paratireoidectomia está associada com menor morbidade cardiovascular e menor mortalidade em pacientes com nódulos. Mais estudos são necessários para definir a utilidade da US na condução do hiperparatireoidismo secundário à IR.

**Palavras-chave:** insuficiência renal, hiperparatireoidismo secundário, paratireoidectomia, ultrassonografia

## ABSTRACT

### CAN CHANGES IN PARATHYROID ULTRASOUND PREDICT CLINICAL OUTCOME OF PATIENTS ON DIALYSIS WITH SECONDARY HYPERPARATHYROIDISM?

**Introduction:** The ultrasonographic finding of increased parathyroid indicates poor response to treatment in patients with hyperparathyroidism secondary to renal insufficiency (RI).

**Methods:** Eighty-five patients with levels of PTH higher than 800 pg/mL, from January 2005 to January 2006 were submitted to US and followed until January 2009. We evaluated laboratory parameters, clinical and demographic data and occurrence of death, vascular events and bone disease.

**Results:** Fifty-three patients (62.4%) had parathyroid nodules and higher levels of PTH, Ca and P. There was no association between nodule occurrence AND morbidity or mortality. Patients who underwent parathyroidectomy (n = 15) showed significant improvement in phosphorus levels as well as Ca x P product (P = 0.03 and 0.006 respectively). They also had lower mortality (32% vs 68%, p = 0.01) and lower incidence of cardiovascular or cerebrovascular events (27% vs 73%, P = 0.02). Calcium x Phosphorus product above 55 mg<sup>2</sup> / dL (RR 1.48 [1.06, 2.08], p = 0.03), presence of vascular calcification (1.33 [1.01, 1.76], p = 0.015) previous occurrence of vascular events (RR 2.25 [1.27, 3.98], p < 0.001) were risk factors for mortality in this population.

**Conclusion:** The presence of parathyroid nodules in ultrasound (US) is associated with worse metabolic profile in patients with severe hyperparathyroidism, but cannot predict clinical outcome of these patients. Parathyroidectomy is associated with lower cardiovascular morbidity and mortality in patients with nodules. Further studies are needed to define the usefulness of US in the evaluation of hyperparathyroidism secondary to IR.

**Keywords:** renal failure, secondary hyperparathyroidism, parathyroidectomy, parathyroid, ultrasound

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

BH - Belo Horizonte

Ca - Cálcio

CaSR - Receptores sensíveis ao cálcio

Ca x P - Produto Cálcio x Fósforo

CEP - Comitê de Ética e Pesquisa

CTI – Centro de Tratamento Intensivo

DNA - Ácido Deoxirribonucléico

DOPPS - *Dialysis Outcomes Practice Pattern Study*

DP - Diálise Peritoneal

DRC - Doença Renal Crônica

DTI – Doenças Tubulointesticiais

EGFT - *Epidermal Growth Factor Transforming*

EUA – Estados Unidos da América

FA – Fosfatase alcalina

FAO – Fosfatase alcalina óssea

FAV – Fístula arterio-venosa

FGF-23 - *Fibroblast Growth Factor 23*

HD - Hemodiálise

HPTS - Hiperparatireoidismo Secundário

IR - Insuficiência Renal

IRC - Insuficiência Renal Crônica

IRCT – Insuficiência Renal Crônica Terminal

K/DOQI - *Kidney Disease Outcomes Quality Initiative*

MS - Ministério da Saúde

Na – Sódio

NCE – Nefropatia Crônica do Enxerto

NKF - *National Kidney Foundation*

P - Fósforo

PM - Peso Molecular

PTH – Paratormônio

Ptx - Paratireoidectomia

RDC – Resolução da Diretoria Colegiada

RNA – Ácido Ribonucléico

SES – Secretaria Estadual de Saúde

SUS – Sistema Único de Saúde

TGF - *Transforming Growth Factor*

TRS - Terapia Renal Substitutiva

UFMG - Universidade Federal de Minas Gerais

US - Ultrassonografia

VDR - Receptores de Vitamina D

## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1_</b> Dose inicial de vitamina D para tratamento do hiperparatireoidismo secundário na Doença Renal Crônica .....	38
<b>Tabela 2_</b> Dose de manutenção de vitamina D para tratamento do hiperparatireoidismo secundário na Doença Renal Crônica .....	39
<b>Tabela 3_</b> Características clínicas e demográficas da população estudada .....	46
<b>Tabela 4_</b> Comparação do uso de vitamina D (calcitriol e/ou alfacalcidol) por grupo (n=85) .....	47
<b>Tabela 5_</b> Comparação dos resultados de PTH, Ca, P, Ca x P, FA (contínuos) no período de janeiro de 2005 a janeiro de 2006 (tempo1) (n=85) .....	48
<b>Tabela 6_</b> Desfechos observados até o final do período de avaliação (jan/2009) (n=85) .....	49
<b>Tabela 7_</b> Comparação dos resultados de PTH, Ca, P, produto Ca x P, FA (contínuos) no período de outubro de 2008 a janeiro de 2009 (tempo 2) por grupo (n=60) .....	50
<b>Tabela 8_</b> Comparação entre exames nos períodos de janeiro de 2005 a janeiro de 2006 e outubro de 2008 a janeiro de 2009 nos pacientes sem nódulo (n=25) .....	51
<b>Tabela 9_</b> Comparação entre exames nos períodos de janeiro de 2005 a janeiro de 2006 e outubro de 2008 a janeiro de 2009 nos pacientes com nódulo (n=35) .....	51
<b>Tabela 10_</b> Comparação dos resultados de PTH, Ca, P, Ca x P, FA e FAO (contínuos) no período de janeiro de 2005 a janeiro de 2006 no grupo com nódulo, por ocorrência de cirurgia (n=53) .....	52
<b>Tabela 11_</b> Comparação dos resultados de PTH, Ca, P, Ca x P, FA (contínuos) no período de outubro de 2008 a janeiro de 2009, nos pacientes com nódulo, por ocorrência de cirurgia (n=35) .....	52
<b>Tabela 12_</b> Comparação entre exames nos períodos de janeiro de 2005 a janeiro de 2006 e outubro de 2008 a janeiro de 2009 nos pacientes com nódulo e que não foram submetidos à Ptx (n= 20) .....	53
<b>Tabela 13_</b> Comparação dos exames nos anos de 2005/2006 e 2009 entre pacientes com nódulo submetidos à Ptx (n=15) .....	53
<b>Tabela 14_</b> Comparação das características clínicas e demográficas por ocorrência de Ptx (n=53) .....	54
<b>Tabela 15_</b> Comparação dos desfechos observados até janeiro de 2009 por ocorrência de cirurgia no grupo de pacientes com nódulo (n=53) .....	55
<b>Tabela 16_</b> Comparação das informações demográficas por óbito (n=85) .....	56

<b>Tabela 17_</b> Comparação dos resultados de PTH, Ca, P, Ca x P, (contínuos) no tempo 1 por óbito (n=85)	57
<b>Tabela 18_</b> Comparação dos resultados de PTH, Ca, P, Ca x P (categorizados) no tempo 1 por óbito (n=85)	57
<b>Tabela 19_</b> Comparação dos desfechos por óbito (n=85)	58
<b>Tabela 20_</b> Comparação dos resultados de PTH, Ca, P, Ca x P, (contínuos) no tempo 1 por óbito entre pacientes com nódulo (n=53)	59
<b>Tabela 21_</b> Comparação das características clínicas e demográficas por óbito entre pacientes com nódulo (n=53)	59
<b>Tabela 22_</b> Comparação dos desfechos por óbito entre pacientes com nódulo (n=53)	60
<b>Tabela 23_</b> Porcentagem de pacientes em cada país do estudo DOPPS fora dos alvos do K/DOQI	62

## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 1_</b> Representação esquemática dos fatores envolvidos na fisiopatologia do HPTS .....	25
<b>Figura 2_</b> Evolução da hiperplasia de paratireóide no hiperparatireoidismo secundário à IRC .....	27
<b>Figura 3_</b> Proporção de pacientes que alcançam os alvos propostos pelo K/DOQI em população de 2759 pacientes .....	29
<b>Figura 4_</b> Glândula paratireóide aumentada à ultrassonografia (volume maior de 0,5 cm <sup>3</sup> ) .....	31
<b>Figura 5_</b> Fluxograma de acompanhamento de 85 pacientes submetidos à ultrassonografia de paratireóides no período de janeiro de 2005 a janeiro de 2009....	42
<b>Figura 6_</b> Probabilidade de se manter dentro das faixas recomendadas para Ca, P e PTH após paratireoidectomia .....	66

## SUMÁRIO

<b>1. INTRODUÇÃO</b> .....	18
<b>2. REVISÃO DA LITERATURA</b> .....	19
<b>2.1 HIPERPARATIREOIDISMO NA INSUFICIÊNCIA RENAL</b> .....	19
2.2.1 FISILOGIA .....	19
2.2.2 HOMEOSTASE DO CÁLCIO .....	19
2.2.3 HOMEOSTASE DO FÓSFORO .....	21
2.2.4 PARATORMÔNIO .....	22
2.2.5 VITAMINA D .....	23
<b>2.3 FISIOPATOLOGIA DO HIPERPARATIREOIDISMO SECUNDÁRIO</b> ....	24
<b>2.4 TRATAMENTO DO HIPERPARATIREOIDISMO SECUNDÁRIO E SUAS</b> <b>IMPLICAÇÕES (LIMITAÇÕES) CLÍNICAS</b> .....	28
<b>2.5 MORBI-MORTALIDADE NO HIPERPARATIREOIDISMO</b> <b>SECUNDÁRIO</b> .....	32
<b>2.6 CONSIDERAÇÕES FINAIS</b> .....	34
<b>3. OBJETIVOS</b> .....	35
<b>3.1 OBJETIVO GERAL</b> .....	35
<b>3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS</b> .....	35
<b>4. MÉTODOS</b> .....	36
<b>4.1 LEVANTAMENTO BIBLIOGRÁFICO</b> .....	36
<b>4.2 DESENHO DO ESTUDO</b> .....	36
<b>4.3 PACIENTES</b> .....	36
4.3.1 POPULAÇÃO ESTUDADA .....	36
4.3.2 CAPTAÇÃO DOS PACIENTES .....	37
4.3.3 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO .....	37
4.3.4 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO .....	37
<b>4.4 ASPECTOS ÉTICOS</b> .....	38
<b>4.5 CRITÉRIOS UTILIZADOS PARA TRATAMENTO</b> .....	38
<b>4.6 COLETA DE DADOS</b> .....	39
<b>5. ANÁLISE ESTATÍSTICA</b> .....	43
<b>5.1 ESTATÍSTICAS DESCRITIVAS</b> .....	43
<b>5.2 COMPARAÇÃO ENTRE OS GRUPOS COM E SEM NÓDULO</b> .....	43
<b>5.3 COMPARAÇÃO DOS NÍVEIS DE PTH, Ca, P, Ca x P NOS</b> <b>PERIODOS</b> .....	43

5.4 COMPARAÇÃO ENTRE OS PACIENTES SUBMETIDOS OU NÃO À CIRURGIA .....	44
<b>6. RESULTADOS .....</b>	<b>45</b>
6.1 CARACTERÍSTICAS DOS GRUPOS ESTUDADOS .....	45
6.2 COMPARAÇÃO DOS DADOS LABORATORIAIS E DESFECHOS ENTRE OS GRUPOS SEM E COM NÓDULO À ULTRASSONOGRAFIA .....	47
6.3 COMPARAÇÃO DOS DADOS LABORATORIAIS E DESFECHOS NOS PACIENTES COM NÓDULO À ULTRASSONOGRAFIA SUBMETIDOS E NÃO SUBMETIDOS A CIRURGIA (Ptx).....	51
6.4 COMPARAÇÃO DOS DADOS LABORATORIAIS E DESFECHOS POR OCORRÊNCIA DE ÓBITO .....	56
<b>7. DISCUSSÃO .....</b>	<b>62</b>
<b>8. CONCLUSÕES .....</b>	<b>75</b>
<b>9. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....</b>	<b>76</b>
<b>11. APÊNDICES E ANEXOS.....</b>	<b>92</b>
<b>APÊNDICE 1 -TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO ..</b>	<b>92</b>
<b>ANEXO 1 – APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA DA SANTA CASA DE BH ..</b>	<b>95</b>
<b>ANEXO 2 – APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA DA UFMG .....</b>	<b>96</b>
<b>ANEXO 3 – TÉCNICAS DE DOSAGEM E VALORES DE REFERÊNCIA PARA OS EXAMES LABORATORIAIS.....</b>	<b>97</b>

## 1. INTRODUÇÃO

A associação entre insuficiência renal crônica (IRC) e doença óssea é conhecida desde 1883 quando foi descrito quadro de raquitismo renal. Alguns anos mais tarde a relação etiológica entre IRC e lesões esqueléticas foi estabelecida (Carvalho et al, 2002). Na década de 30 o estudo da doença óssea renal tomou grande impulso após observação feita por vários pesquisadores da freqüente ocorrência de hiperplasia de glândulas paratireóides na vigência de osteodistrofia renal. O aumento da sobrevida dos pacientes com o advento de melhores técnicas de terapia renal substitutiva (TRS) permitiu que se observasse melhor a doença óssea em toda sua gama de manifestações (Carvalho et al, 2002).

Os conhecimentos sobre a fisiopatologia do hiperparatireoidismo secundário (HPTS) têm se aprofundado na última década devido à técnica de biologia molecular e celular e pesquisadores têm buscado identificar fatores clínicos ou laboratoriais nos pacientes com HPTS que poderiam indicar pior prognóstico e orientar condutas mais adequadas, adiando a progressão da doença (Jofre et al, 2003; Hörl, 2004; Block et al, 2004).

A identificação de parâmetros clínicos e/ou laboratoriais que permitam prever qual paciente evoluirá com complicações da doença osteometabólica seria de grande relevância na prática clínica, pois é exatamente nesse grupo que as intervenções terapêuticas teriam indicação. Entretanto, são necessários mais estudos, com maiores amostras e com tempo de seguimento mais longo para que se possam identificar parâmetros clínicos e/ou laboratoriais que sinalizariam pior prognóstico dessa enfermidade.

Nesse contexto, espera-se que este estudo possa contribuir para o avanço na compreensão da evolução do HPTS, especialmente em relação ao seu prognóstico.

## **2. REVISÃO DA LITERATURA**

### **2.1 HIPERPARATIREOIDISMO NA INSUFICIÊNCIA RENAL**

O hiperparatireoidismo secundário (HPTS) desenvolve-se na IRC, desde os estágios iniciais, devido a distúrbios do metabolismo de cálcio, fósforo e vitamina D. e caracteriza-se por doença óssea de alto *turnover* (Costa et al, 2003). A administração de calcitriol em pulsos via oral ou venosa é uma opção de tratamento para pacientes com HPTS em hemodiálise. Entretanto, este efeito não é sempre observado na prática clínica (Katoh et al, 2000). Sabe-se que no HPTS ocorre estímulo à síntese e secreção de paratormônio (PTH) e proliferação das células da paratireóide, ou seja, hiperplasia. Esta proliferação é inicialmente policlonal (hiperplasia difusa), e mais tarde é monoclonal ou multiclonal (hiperplasia nodular) (Katoh et al, 2000). Receptores de vitamina D (VDR) assim como receptores cálcio-sensíveis (CaSR) estão significativamente reduzidos nas glândulas paratireóides com hiperplasia nodular. Pacientes com tal hiperplasia são freqüentemente resistentes à terapia com vitamina D (Katoh et al, 2000; Tominaga et al, 1997).

### **2.2 FISIOLOGIA**

#### **2.2.1 HOMEOSTASE DO CÁLCIO**

Cerca de 99% do cálcio total do organismo encontra-se no tecido ósseo e somente 1% deste é intercambiável com o meio extracelular. O restante 1% encontra-se em dentes, tecidos moles e fluido extracelular. O cálcio solúvel extracelular, além de participar como co-fator importante em uma série de processos no organismo, como a coagulação, influencia profundamente a eletrofisiologia de células excitáveis tais como

células musculares lisas, sendo a concentração intracelular de cálcio 4 vezes menor que a concentração extracelular (Reis & Jorgetti, 2002).

Mecanismos reguladores mantêm os níveis de cálcio dentro de uma faixa bastante estreita que varia de 8,5 a 10,5mg/dL. Em pH e temperatura normais, aproximadamente 50% do cálcio sérico encontra-se na forma ionizada, que é a fração fisiologicamente ativa e importante. Outros 40% estão ligados a proteínas (36% a albumina). Os outros 10% formam complexos com outras substâncias especialmente citrato e fósforo. Tanto a fração iônica quanto a fração complexada são excretadas pelos rins.

A absorção intestinal de cálcio depende da oferta da dieta e da capacidade de transporte do próprio intestino. Na população norte-americana, a ingestão diária média de cálcio em adultos é de 600 a 800mg/dia, na maior parte por produtos lácteos. (Hristova & Henry, 2008). Um estudo conduzido no Brasil avaliou a ingestão de cálcio em adultos, no estado de São Paulo, e a mediana não chegou a 500 mg/dia (Velásquez-Meléndez et al, 1997). O mecanismo de transporte no íleo é predominantemente passivo (paracelular e não saturável), enquanto no duodeno e jejuno a absorção é principalmente ativa, à custa de vitamina D ( $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ ), com a participação de proteínas transportadoras do epitélio intestinal como calmodulinas e calbindinas.

A quantidade de cálcio excretado na urina equivale à diferença entre a absorção e a secreção intestinal, o que permite manter o equilíbrio no adulto, ou balanço zerado. A maior parte do cálcio filtrado é reabsorvida passivamente por via paracelular, no túbulo proximal. Também há reabsorção de 20% na alça de Henle, 5% no túbulo distal e menos de 5% no túbulo coletor. É no túbulo distal que o PTH estimula a absorção de cálcio seja por co-transporte com sódio ou por transporte ativo (transcelular) (Reis & Jorgetti, 2002).

### 2.2.2 HOMEOSTASE DO FÓSFORO

Cerca de 85% do fósforo do organismo se encontra no osso e 15% no fluido extracelular. No meio intracelular localiza-se principalmente nas mitocôndrias. Em condições normais a concentração sérica de fósforo vai de 3,0 a 4,5mg/dL variando com idade, sexo, pH e ritmo circadiano, variando a ingestão diária média de adultos de 800mg a 1400mg. No plasma mensuramos o fósforo sob a forma de fosfato inorgânico como ânions divalentes ( $\text{HPO}_4^{2-}$ ) e monovalentes ( $\text{H}_2\text{PO}_4$ ) (Hristova & Henry, 2008). A absorção pode ser passiva (paracelular) ou ativa (co-transporte Na/P) ao longo de todo o intestino delgado, sendo maior no jejuno. Os metabólitos da vitamina D promovem a absorção ativa de fósforo no intestino.

No rim, cerca de 85% da carga filtrada são reabsorvidos pelos túbulos. Os 12% excretados fazem parte do sistema de excreção de ácidos fixos. A maior parte dessa absorção é passiva e ocorre no túbulo proximal, geralmente em co-transporte com o sódio. O mecanismo de absorção é, no entanto, rapidamente saturado o que faz com que a carga excretada aumente à proporção da carga filtrada. O PTH atua no túbulo proximal causando fosfatúria. Ele se liga a enzimas específicas na membrana basolateral resultando em ativação de duas vias – AMP cíclico/proteína quinase A e fosfolipase C/ cálcio / proteína quinase C, ambos envolvidos com a inibição do co-transporte Na-P. (Hristova & Henry, 2008; Reis & Jorgetti, 2002).

### 2.2.3 PARATORMÔNIO

As paratireóides são geralmente em número de 4 e seu peso total varia entre 120 e 145mg. Essas glândulas sintetizam o PTH a partir de dois precursores: o pré-pro-paratormônio, um polipeptídeo contendo 115 aminoácidos e o pro-paratormônio com 90 aminoácidos. Este último fica armazenado no complexo de Golgi e quando clivado origina o PTH com 84 aminoácidos e PM de 9500 dáltons. Ele exerce as suas ações biológicas clássicas através dos primeiros 34 aminoácidos da sua estrutura N-terminal (D'Amour, 2006). O principal regulador da secreção de PTH são os níveis séricos de cálcio através da ligação com os receptores cálcio-sensíveis (CaSR) que pertencem à superfamília de receptores da proteína G. Na ausência de cálcio ligante ao CaSR nas situações de hipocalcemia, há um aumento da síntese e liberação de PTH que ocorre em segundos (Cannata-Andia & Carrera, 2008). No tecido ósseo, o PTH aumenta a reabsorção óssea – aumenta o número e a atividade dos osteoclastos, através de estímulo dos osteoblastos que realmente possuem receptores para o PTH. Nos rins o PTH aumenta a reabsorção tubular de cálcio inserindo canais específicos na membrana luminal das células do túbulo distal e através da abertura de canais de cloro basolaterais que hiperpolarizam a célula provendo o influxo de cálcio. Também inibe a absorção de fósforo no túbulo proximal diminuindo, portanto, a quantidade de cálcio ligada a fósforo no plasma. Por fim, estimula a síntese de vitamina D ativa, que aumenta a absorção intestinal de cálcio e fósforo (Reis & Jorgetti, 2002). O metabolismo do PTH é complexo e produz vários fragmentos de reatividade imunológica variável e cujos papéis não estão totalmente esclarecidos. No fígado é clivado em peptídeos menores que são filtrados pelos rins (Hristova & Henry, 2008).

#### 2.2.4 VITAMINA D

O calcitriol ou 1,25 dihidroxicolecalciferol ( $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ ) é o metabólito ativo da vitamina D, sendo as principais fontes a alimentação e a pele. A primeira hidroxilação ocorre no hepatócito e a segunda, nas células dos túbulos proximais, sob a ação da 1-alfa-hidroxilase (Carvalho et al, 2002). Os níveis sanguíneos de PTH estimulam a conversão de  $25(\text{OH})\text{D}_3$  a  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ , seja por ação direta seja por alteração dos níveis de fósforo.

No intestino, a vitamina D promove a absorção de cálcio e fósforo. Nos rins, aumenta a absorção de fósforo. E nos ossos, induz a proliferação dos osteoclastos que aumentam a reabsorção óssea. A vitamina D atua também nas glândulas paratireóides através de receptores específicos (VDR), diminuindo a secreção de PTH (Reis & Jorgetti, 2002). Outros órgãos e tecidos possuem receptores nucleares para a vitamina D e muito se tem falado dos efeitos desta que vão além do metabolismo mineral ósseo. Dentre os efeitos pleiotrópicos citamos: ações no sistema renina-angiotensina-aldosterona, efeitos cardiovasculares, ações imunomodulatórias. No entanto, ainda são necessários estudos que corroborem o uso da vitamina D fora do contexto da doença óssea relacionada à DRC (Szeto & Kam-Tao Li, 2009).

### 2.3 FISIOPATOLOGIA DO HIPERPARATIREOIDISMO SECUNDÁRIO

Sabe-se que os níveis de PTH aumentam na IRC mesmo nos estágios iniciais. O principal estímulo à produção do PTH é a hipocalcemia. Os CaSR, uma vez livres do seu ligante, disparam uma série de eventos intracelulares que culminam com a secreção do PTH armazenado e aumento da síntese do mesmo. O estado prolongado de hipocalcemia provoca a hipertrofia e hiperplasia do tecido paratireoidiano. Esta hipocalcemia se deve a fatores clássicos como a hiperfosfatemia, a diminuição da síntese de vitamina D e o surgimento de uma resistência óssea à ação do PTH, além de uma diminuição do número de receptores para PTH no córtex renal (Carvalho et al, 2002).

A retenção de fósforo induz à diminuição do cálcio livre plasmático e inibe a atividade da 1-alfa-hidroxilase. Mesmo nas fases iniciais da IRC, quando não se nota hiperfosfatemia persistente, elevações transitórias do nível de fósforo poderiam causar redução do cálcio sérico, estimulando a secreção do PTH. Este PTH elevado deveria ser capaz de promover a excreção de fósforo e reabsorção de cálcio a nível renal (teoria do *trade off*). Outras teorias indicam que a diminuição da massa renal e a hiperfiltração nos néfrons remanescentes promovem um aumento do transporte de fósforo pelas células do túbulo contornado proximal, elevando sua concentração nestas células e inibindo a 1-alfa-hidroxilase.

Estudos experimentais mostraram efeito direto do fósforo nas células da paratireóide aumentando a secreção de PTH (Kates et al, 1997). Outros estudos demonstraram associação independente entre fosfatemia e PTH em portadores de DRC (Block et al, 2004).

A diminuição da vitamina D reduz a absorção intestinal de cálcio, levando à hipocalcemia e consequente aumento da secreção de PTH. Como existe uma resistência óssea a ação do PTH é necessário nível elevado de PTH para mobilização óssea de cálcio e manutenção da calcemia. Quando se avalia a curva dose-resposta para cálcio-PTH este limite (*set point*) encontra-se deslocado para a direita. Isto demonstra a redução da sensibilidade da glândula paratireóide ao cálcio, de forma que níveis mais elevados de cálcio são necessários para inibir a secreção de PTH. A redução do número de VDR também pode estar relacionada à alteração do *set point* (Carvalho et al, 2002)

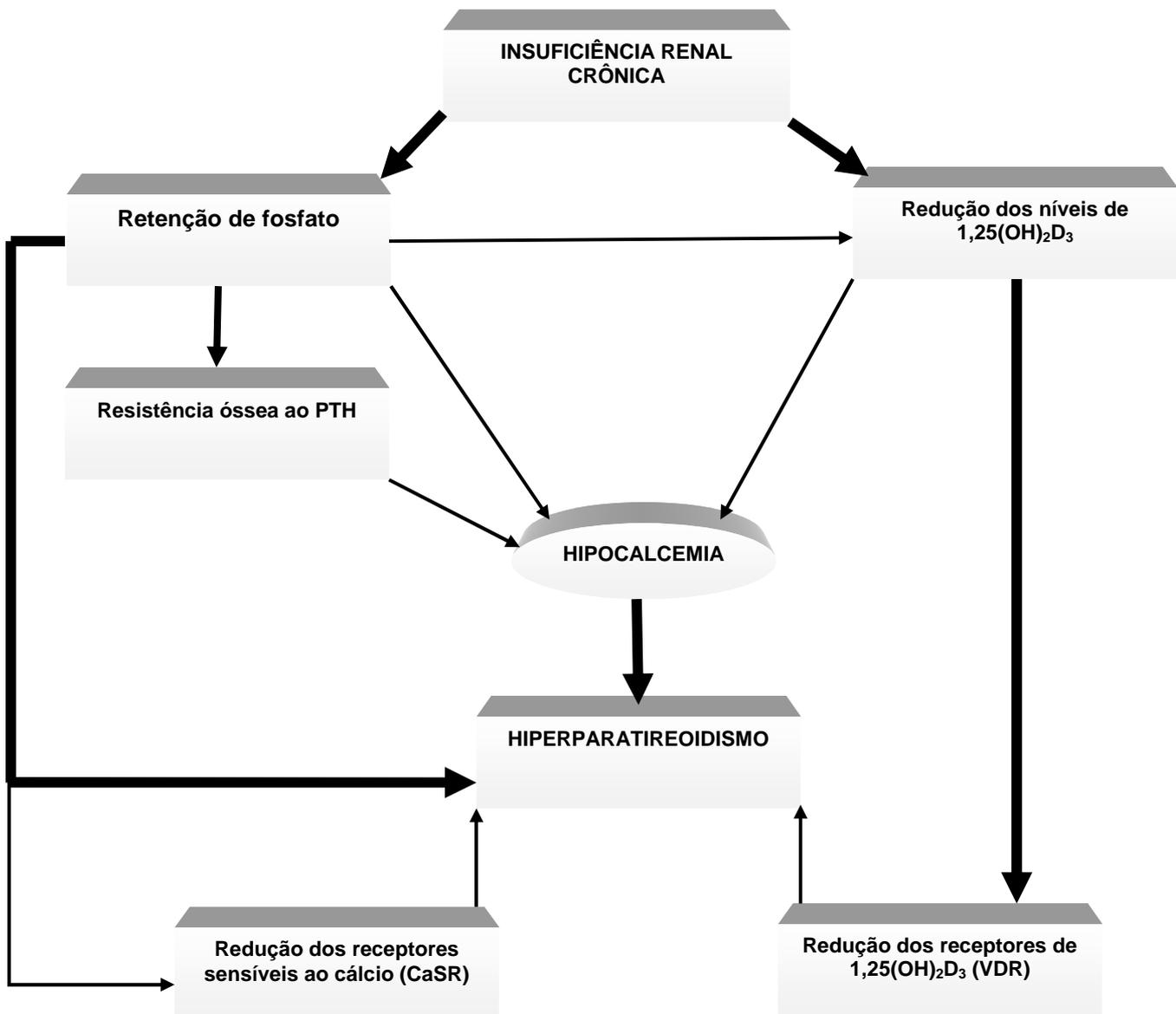
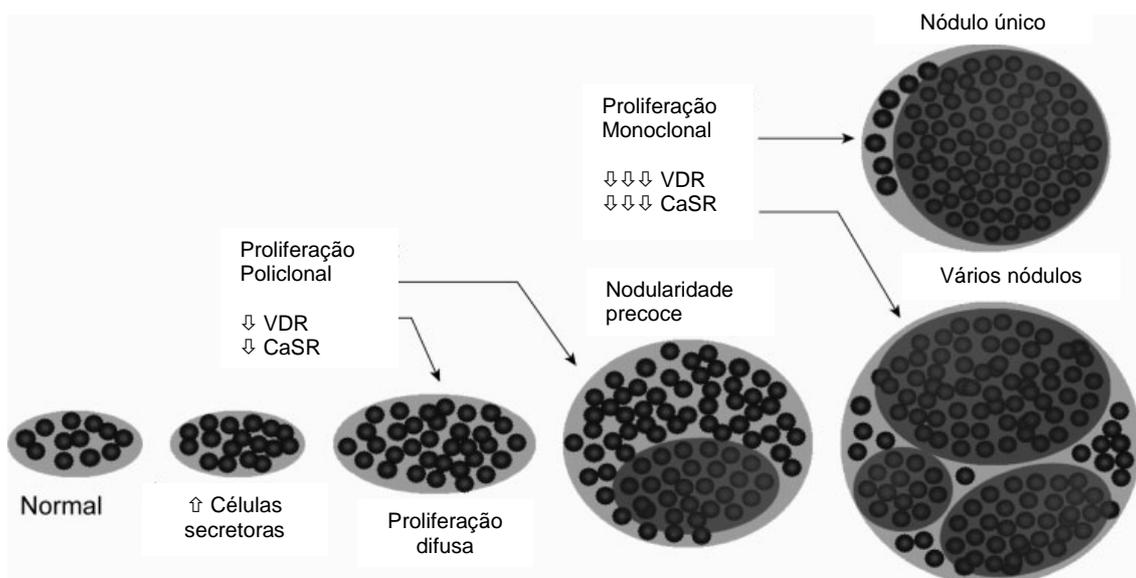


Figura 1: Representação esquemática dos fatores envolvidos na fisiopatologia do HPTS

A vitamina D, independente do cálcio, atua diretamente nas células paratireóides através de ligação com seu receptor e gera supressão da síntese do RNAm do pré-pró-PTH. Com a progressão da doença renal ocorre uma redução da expressão de CaSR e VDR nas células da paratireóide (Cannata-Andía & Carrera, 2008; Drueke et al, 2007; De Franciso et al, 2002). Demonstrou-se posteriormente que essa diminuição ocorria de forma heterogênea, sendo que o número de receptores era menor nas glândulas paratireóides de pacientes com hiperplasia nodular quando comparados com aqueles com hiperplasia difusa (Drueke et al, 2007; Tokumoto et al, 2002; Fukagawa et al, 2006; Gogusev et al, 1997). A redução da expressão dos CaSR está associada com proliferação nodular independente da redução da expressão de VDR (Yano et al, 2000). Áreas de hiperplasia nodular - de crescimento anômalo e funcionalmente autônomas - podem ser observadas no interior de tecido paratireoidiano difusamente hiperplásico e explicar a não resposta a tratamento com vitamina D (D'Amour, 2006; Drueke et al, 2007).

No curso da hiperplasia das glândulas paratireóides a capacidade de síntese de PTH aumenta progressivamente em meio à diminuição dos VDR e CaSR, resultando em autonomia de funcionamento da glândula, o que caracteriza o quadro de hiperparatireoidismo terciário ( Drueke et al, 2007; Gogusev et al, 1997; Canadillas et al, 2005) (figura 2).



**Figura 2** – Evolução da hiperplasia de paratireóide no hiperparatireoidismo secundário à IRC, inicialmente com aumento difuso do número das células glandulares que perdem progressivamente receptores de Ca e vitamina D (CaSR e VDR) e se transformam em nódulos autônomos únicos ou vários. Fonte: Drueke et al., 2007, p. 1830

Os fatores que favorecem a transformação de hiperplasia difusa em hiperplasia nodular ainda não foram totalmente esclarecidos. Mudanças na expressão de vários fatores e receptores de fatores de crescimento e de genes que favorecem expressão de tumores têm sido observados: alfa-TGF( *transforming growth factor*), c-myc , EGFT (*epidermal growth factor transforming*) (Drueke et al, 2007; Dusso et al, 2006) Defeitos no mecanismo de reparo do DNA, mutações ou perdas de genes supressores tumorais ou ativação de genes pró-oncogênicos, podem estar envolvidos. Perdas no cromossomo 11 e mutações no gene *Ha-ras* e WT1 podem estar implicadas no desenvolvimento de hiperplasia nodular (Rodriguez et al, 2002).

Na última década foi identificado o hormônio FGF-23 (*fibroblast growth factor* 23), uma proteína de 32kD com maior expressão no tecido ósseo, produzida pelo osteócito, cujas ações fisiológicas são: redução do fósforo sérico através da *down regulation* do co-transportador Na-P tipo 2; a redução do calcitriol através da inibição da síntese da 1-alfa-hidroxilase e, portanto, aumento do PTH sérico. Os níveis de FGF-

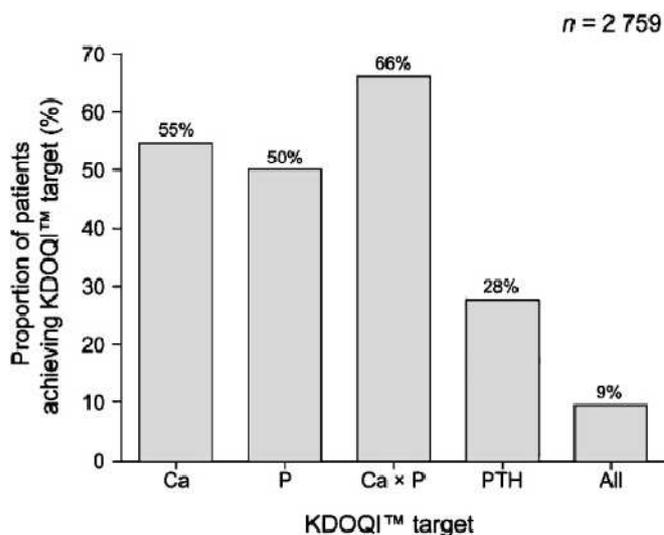
23 estão aumentados em situações de elevação da fosfatemia. Na progressão da DRC o aumento dos níveis de FGF-23 ocorre desde as fases iniciais, antes do desenvolvimento de alterações no metabolismo mineral e está independentemente relacionado ao fósforo sérico. O aumento de FGF-23 ocorre para tentar manter níveis normais de fósforo, mas há uma redução dos níveis de calcitriol concomitante (Gutierrez et al, 2005). Um estudo envolvendo 103 pacientes em hemodiálise mostrou que níveis de FGF-23 elevados podem ser preditores de hiperparatireoidismo secundário refratário (Nakanish et al, 2005).

Outros fatores envolvidos seriam: diminuição do catabolismo renal do PTH, acidose metabólica favorecendo o balanço negativo de cálcio (Carvalho et al, 2002).

## **2.4 TRATAMENTO DO HIPERPARATIREOIDISMO SECUNDÁRIO E SUAS IMPLICAÇÕES (LIMITAÇÕES) CLÍNICAS**

O Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (K/DOQI) criado pela National Kidney Foundation (NKF) propõe alvos estritos para o controle do PTH, cálcio e fósforo na IRC (Eknoyan G et al, 2003). Os fármacos disponíveis para tratamento – quelantes à base de cálcio, vitamina D oral ou venosa - freqüentemente dificultam o controle do metabolismo mineral, levando a hiperfosfatemia e/ou hipercalcemia (Cannata-Andía & Carrera, 2008; Locatelli, 2004; Cunningham, 2004). (figura 2) Os quelantes de fósforo que não contém cálcio na sua composição são uma alternativa. Os calcimiméticos também representam um avanço na terapia do HPTS, mas ainda não disponível no Brasil. Trabalhos mostraram efetivo controle dos níveis de Ca, P e PTH em pacientes tratados com cinacalcete (Fukagawa et al, 2008). Em modelos animais, cinacalcete foi capaz de, não só impedir, como também regredir a hiperplasia de

paratireóides. Este mesmo efeito ainda não foi comprovado em humanos (Drüeke et al, 2007). Experimentos têm demonstrado outras ações dos calcimiméticos que ultrapassam o metabolismo mineral ósseo: vasodilatação, indução da produção de óxido nítrico em células endoteliais, efeito anti-hipertensivo, redução da calcificação extra-óssea e remodelação vascular (Al-Aly, 2009; Koleganova et al, 2009).



**Figura 3** - Proporção de pacientes que alcançam os alvos propostos pelo K/DOQI em população de 2759 pacientes.  
Fonte: Cannata-Andía & Carrera, 2008, p.3.

Tendo em vista que adenomas de paratireóide apresentam uma resistência à ação da vitamina D torna-se interessante discriminar, entre os pacientes com IRC que apresentem níveis elevados de PTH, quem apresenta menor chance de resposta ao tratamento com vitamina D e, portanto, maior chance de necessitar de paratireoidectomia. Dados do K/DOQI revelam hiperparatireoidismo grave e refratário em pacientes com níveis séricos de PTH acima de 800pg/mL (Eknayan G et al, 2003).

Estes pacientes seriam candidatas à paratireoidectomia ainda mais se os níveis elevados de PTH estiverem associados a hipercalcemia ( $Ca > 10$  mg/dL) e/ou hiperfosfatemia ( $P > 5,5$  mg/dL) persistentes e sintomas clínicos como: dor óssea, fraturas ou rupturas espontâneas de tendões, prurido intratável, anemia resistente à

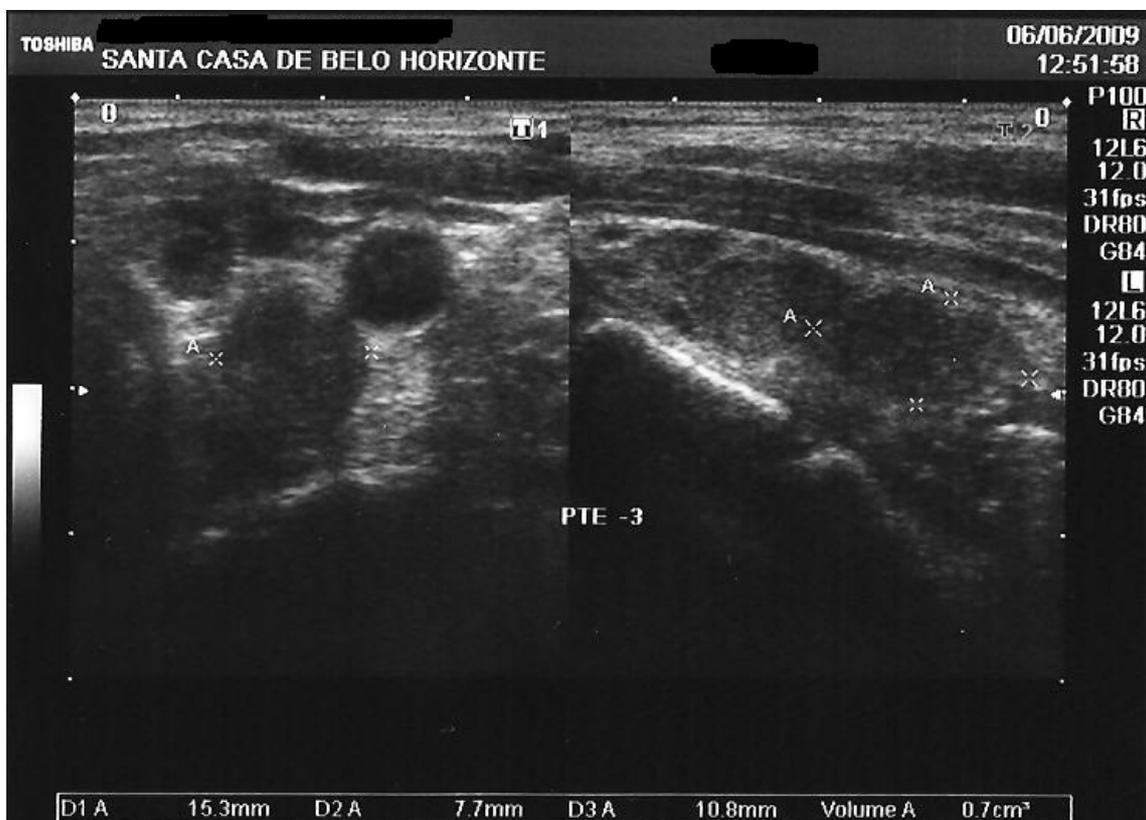
eritropoetina sem outra causa e calcifilaxia, esta última sendo o extremo de maior gravidade da manifestação clínica do HPTS (Tominaga, 2008; Schöming et al, 2000). Infelizmente, as alterações metabólicas do HPTS podem levar a calcificações vasculares e valvulares e outras anormalidades clínicas deformantes que não são reversíveis após paratireoidectomia, além de aumentarem a mortalidade desta população (Tominaga, 2008; Kovesdy et al, 2008).

Vários autores tentaram identificar fatores de risco para HPTS refratário. A hiperplasia nodular de paratireóides torna a glândula resistente ao tratamento com vitamina D. Mesmo em pacientes com glândulas aumentadas à US tratados com calcimiméticos, a resposta não foi satisfatória, com dificuldade de controle dos níveis de cálcio e fósforo (Tanaka et al, 2008).

Os níveis séricos de fosfatase alcalina e PTH após o primeiro ano de início de terapia renal substitutiva foram variáveis independentes em predizer a gravidade do HPTS com necessidade de paratireoidectomia (Jorna et al, 2004). Outros marcadores podem ser usados para predizer a eficácia do tratamento do HPTS com vitamina D, como os níveis de FGF-23 (Kazama et al, 2005). Kestenbaum et al (2004 - A) mostraram que, embora a paratireoidectomia esteja associada com maior mortalidade em curto prazo, a mortalidade em longo prazo é menor, nos pacientes em diálise crônica.

A ultrassonografia (US) pode ser um método de imagem útil, economicamente viável e não invasivo capaz de identificar hiperplasia paratireoidiana nodular (Tomic-Brzac, 2004). A US pode ser um método não só de localização das glândulas paratireóides auxiliando no pré-operatório, mas também de marcador do prognóstico e da resposta ao tratamento do hiperparatireoidismo com vitamina D (Fukagawa et al, 1994; Khati et al, 2003).

Mendes et al (1983) foram os primeiros a descrever freqüentes formações nodulares em glândulas paratireóides de pacientes urêmicos com HPTS grave. Tominaga et al (1997) verificaram em pacientes submetidos a paratireoidectomia que mais de 90% das glândulas com peso acima de 0,5g correspondiam a hiperplasia nodular (Fukagawa et al, 1999), este peso correspondia a 0,5 cm<sup>3</sup> em volume ou 1 cm no maior diâmetro (Fukagawa et al, 1994). Glândulas paratireóides aumentadas, apesar de vários aspectos ultrassonográficos e das possíveis localizações ectópicas, geralmente se caracterizam por ter uma cápsula ecogênica distinta da cápsula tireoidiana circundando uma área hipoecogênica, devido à progressiva hiperplasia e ao desaparecimento do tecido adiposo (Randel et al, 1987; Vulpio & Bossola, 2008). Não só o tamanho, mas também, a expressão gênica nestas glândulas, podem ser preditores de má resposta ao tratamento farmacológico (Indriadson et al, 1996).



**Figura 4** – Glândula paratireóide aumentada à ultrassonografia (volume maior de 0,5 cm<sup>3</sup>)

Este estudo propõe o uso da US das paratireóides de pacientes com IRC em diálise para identificar aqueles com hiperplasia nodular e as associações clínicas e laboratoriais nestes pacientes, afim de propor abordagem terapêutica adequada em cada caso .

## **2.5 MORBI-MORTALIDADE NO HIPERPARATIREOIDISMO SECUNDÁRIO**

Doença óssea e distúrbios do metabolismo ósseo estão associados com pior prognóstico na DRC e com progressão da doença renal crônica, mesmo nos estágios iniciais, particularmente, hiperfosfatemia e aumento do produto Ca x P (Schwartz et al, 2006). Pacientes renais crônicos em diálise com hiperfosfatemia apresentam maior mortalidade ( Delmez et al, 1992; Llach, 1999) assim como redução dos níveis séricos de vitamina D (Wolf et al, 2007). Além disso, outros demonstraram melhora na sobrevida com a terapia oral com vitamina D (Naves-Diaz et al, 2008). O PTH age como uma toxina urêmica e pode ser responsável por conseqüências graves em longo prazo: osteodistrofia renal, anormalidades não esqueléticas incluindo calcificação vascular e valvar, alterações na estrutura e função miocárdicas, disfunção imunológica e anemia não responsiva à eritropoetina (Jofré et al, 2003; Hörl, 2004). Hiperparatireoidismo tem sido associado com histologia óssea anormal, dor óssea, e fraturas entre os pacientes com sua forma primária ou secundária (Khosla et al, 1999; Vestergaard et al, 2000; Atsumi et al, 1999).

Calcificações de músculo cardíaco e vasos coronários podem levar a arritmia, disfunção ventricular esquerda, isquemia, insuficiência cardíaca congestiva e morte, e, a calcifilaxia, resulta em lesões de pele que podem se tornar infectadas e gangrenar,

elevando significativamente a morbi-mortalidade entre pacientes em diálise (Llach, 1999; Budisavljevic et al, 1996). O mesmo é observado com o aumento do PTH e do produto Ca x P (Block et al, 1998). Kovesdy et al (2008) também mostraram que HPTS grave está associado a uma maior mortalidade em homens com IRC moderada a grave. Além disso, existem evidências experimentais que níveis de PTH elevados podem estar associados com disfunção miocárdica e hematopoiética e danos musculares esqueléticos e neurológicos (Delmez & Slatopolsky, 1992). Mesmo em população não portadora de DRC houve correlação entre níveis elevados de PTH e mortalidade num estudo realizado unidades de urgência (Carlstedt et al, 1997)

No entanto, contribuindo para maior complexidade do quadro da doença mineral óssea, outro extremo da doença também determina pior evolução clínica. Níveis de PTH abaixo do recomendado também foram relacionados a pior prognóstico. Outros estudos com pacientes em diálise mostraram um aumento do risco de morte entre pacientes em diálise com hipoparatiroidismo (Guh et al, 2002; Block & Port, 2000). Anormalidades do metabolismo mineral podem levar a calcifilaxia ou calcificação extra-óssea de tecidos moles e vasculares também nestes pacientes. Essa complicação tem afetado aproximadamente 1% dos pacientes em diálise (Budisavljevic et al, 1996). Estudo de calcificação de artéria coronária usando tomografia computadorizada por emissão de feixe de elétrons mostrou que pacientes em diálise tinham mais calcificação coronariana que pacientes com doença coronariana conhecida (Braun et al, 1996). A patogênese ainda não é clara, mas, hiperfosfatemia, hipercalcemia, produto Ca x P elevado e níveis elevados de PTH parecem contribuir.

## **2.6 CONSIDERAÇÕES FINAIS**

Apesar dos grandes avanços no entendimento da doença mineral óssea nas últimas décadas, ainda persistem inúmeras dúvidas. Sabe-se que as alterações osteometabólicas são fundamentais na principal causa de morte entre pacientes renais crônicos: a doença cardiovascular. Pesquisadores têm buscado fatores clínicos ligados ao hiperparatireoidismo secundário que poderiam indicar progressão da doença cardiovascular e que orientariam a conduta adequada.

Definir parâmetros clínicos e/ou laboratoriais que permitam identificar os pacientes que necessitam de tratamento clínico ou cirúrgico poderia mudar a realidade do quadro atual. Assim sendo, estudos nessa área apresentam grande relevância, sejam para detectar quais pacientes têm predisposição para má evolução, ou para criar estratégias terapêuticas que atuem de forma mais específica no prognóstico destes pacientes.

### **3. OBJETIVOS**

#### **3.1 OBJETIVO GERAL**

Avaliar a utilidade da ultrassonografia de paratireóides em pacientes renais crônicos em terapia renal substitutiva como preditor da evolução clínica no hiperparatireoidismo grave.

#### **3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

Verificar a associação entre os achados ultrassonográficos das paratireóides e os dados clínicos, epidemiológicos e laboratoriais – cálcio, fósforo, fosfatase alcalina, fosfatase alcalina óssea, paratormônio - dos pacientes com IRCT e doença mineral óssea.

Verificar a associação entre os achados ultrassonográficos das paratireóides e a resposta ao tratamento clínico da doença mineral óssea dos pacientes com IRCT e doença mineral óssea.

Verificar a associação entre os achados ultrassonográficos das paratireóides e a morbimortalidade dos pacientes com IRCT e doença mineral óssea.

Verificar a associação entre a ocorrência de paratireoidectomia e a evolução das variáveis laboratoriais dos pacientes com IRC e doença mineral óssea.

Verificar a associação entre a ocorrência de paratireoidectomia e a morbimortalidade dos pacientes com IRC e doença mineral óssea.

## **4 MÉTODOS**

### **4.1 LEVANTAMENTO BIBLIOGRÁFICO**

Foi realizado um levantamento bibliográfico utilizando-se MEDLINE e LILACS como bancos de dados de consulta. A consulta nos referidos bancos de dados foi feita a partir de 1980 até a presente data, utilizando-se as seguintes palavras chave: *secondary hyperparathyroidism, ultrasonography, parathyroid, renal osteodystrophy*

### **4.2 DESENHO DO ESTUDO**

Este foi um estudo observacional longitudinal prospectivo de pacientes em TRS no Centro de Nefrologia da Santa Casa de Belo Horizonte de janeiro de 2005 a janeiro de 2009. A amostra dos pacientes foi de conveniência.

Durante o acompanhamento clínico os pacientes foram submetidos mensalmente a exame clínico e a exames laboratoriais de acordo com a Resolução – RDC N° 154, de 15 de junho de 2004, da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA, 2004). As dosagens laboratoriais foram realizadas nas amostras mensais coletadas na rotina do Centro de Nefrologia antecedendo a primeira sessão de hemodiálise da semana em cada mês.

### **4.3 PACIENTES**

#### **4.3.1 POPULAÇÃO ESTUDADA**

Foram estudados pacientes que estavam em tratamento dialítico no Centro de Nefrologia da Santa Casa de Belo Horizonte, de janeiro de 2005 a janeiro de 2006. Este centro conta com equipe multidisciplinar – médicos, enfermeiras, psicólogos,

assistentes sociais e nutricionistas – para atender aos pacientes que participam de programas de hemodiálise, diálise peritoneal ou transplante. No final de janeiro de 2006 a população total deste centro em diálise era de 414 pacientes.

#### **4.3.2 CAPTAÇÃO DOS PACIENTES**

Os pacientes foram captados para o estudo quando em tratamento dialítico no Centro de Nefrologia da Santa Casa de Belo Horizonte. Eles ou seus responsáveis foram sensibilizados para esse estudo aos interessados em participar foi apresentado o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Apêndice 1), lido juntamente com os mesmos ou seus responsáveis, e fornecida uma cópia do mesmo ao paciente. Os pacientes foram examinados pela pesquisadora e uma médica residente e demais dados coletados através de análise de prontuário quanto aos critérios de inclusão e exclusão.

#### **4.3.3 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO**

Pacientes com IRC em tratamento dialítico com pelo menos uma medida de PTH sérico, mensurado de janeiro de 2005 a janeiro 2006, maior que 800 pg/mL, que, conforme o K/DOQI, é considerado com maior chance de resistência ao tratamento clínico (Eknoyan G et al, 2003).

Pacientes de ambos os sexos e maiores de 18 anos de idade que consentissem em participar do estudo.

#### **4.3.4 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO**

Foram excluídos os pacientes que possuíam doenças neuro-psiquiátricas graves, devido à dificuldade de realização dos exames propostos; os pacientes que se recusaram a participar do estudo; os pacientes que possuíam alterações anatômicas e/ou funcionais

que impedissem a realização da ultra-sonografia; e, os pacientes que se apresentavam agudamente descompensados, tais como aqueles com infecção descontrolada, desequilíbrio hemodinâmico e/ou metabólico agudo.

#### 4.4 ASPECTOS ÉTICOS

Este estudo foi submetido à avaliação pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do Centro de Pós-Graduação da Santa Casa de Belo Horizonte e aprovado em 26 de abril de 2005 pelo CEP e Comitê Nacional de Ética e Pesquisa (Anexo 1) e pelo CEP da Universidade Federal de Minas Gerais (Anexo 2).

#### 4.5 CRITÉRIOS UTILIZADOS PARA TRATAMENTO

Os pacientes receberam tratamento com vitamina D, oral ou venoso, de acordo com os critérios da Secretaria de Estado da Saúde de Minas Gerais, em resolução SES Nº 267, de 8 de outubro de 2003 (SES de Minas Gerais,2003). Ressaltamos que o análogo da vitamina D fornecida não foi sempre o mesmo no decorrer do estudo, já que acompanhou a disponibilidade da medicação nos órgãos de distribuição, podendo ser calcitriol em alguns e alfacalcidol em outros momentos.

Para início de tratamento os pacientes receberam vitamina D conforme tabela 1.

**Tabela 1:** Dose inicial de vitamina D para tratamento do hiperparatireoidismo secundário na Doença Renal Crônica

NÍVEL DE PTH	DOSE DE VITAMINA D
PTH 200 a 499 pg/ml	0,25 mcg oral /dia
PTH 500 a 999 pg/ml	0,50 mcg oral /dia ou 1 mcg oral/ 3 vezes por semana
PTH > 1000 pg/ml	2,0 mcg oral / 3 vezes por semana

PTH = Paratormônio

**Fonte:** Secretaria do Estado da Saúde de Minas Gerais, Resolução SES N.º 0267, de 08 de outubro de 2003: Disponível em: <[http://www.saude.mg.gov.br/atos\\_normativos/resolucoes/2003](http://www.saude.mg.gov.br/atos_normativos/resolucoes/2003)> Acesso em: 10 de agosto de 2009

Após reavaliação do nível de PTH, em caso de ausência de resposta, os pacientes receberam vitamina D de acordo com tabela 2.

**Tabela 2:** Dose de manutenção de vitamina D para tratamento do hiperparatireoidismo secundário na Doença Renal Crônica

<b>NÍVEL DE PTH</b>	<b>DOSE DE VITAMINA D</b>
PTH 200 a 299 pg/ml	0,25 mcg oral / dia
PTH 300 a 399 pg/ml	0,50 mcg oral /dia ou 0,75 mcg oral / 3 vezes por semana
PTH 400 a 999 pg/ml	1,0 mcg oral / 3 vezes por semana
PTH > 1000 pg/ml	2,0 mcg oral ou venoso/ 3 vezes por semana

PTH = Paratormônio

**Fonte:** Secretaria do Estado da Saúde de Minas Gerais, Resolução SES N.º 0267, de 08 de outubro de 2003: Disponível em: <[http://www.saude.mg.gov.br/atos\\_normativos/resolucoes/2003](http://www.saude.mg.gov.br/atos_normativos/resolucoes/2003)> Acesso em: 10 de agosto de 2009.

Para este protocolo da SES foi considerada resposta ao tratamento uma redução dos níveis de PTH entre 30 e 50% do PTH inicial. Em caso de hipercalcemia (cálcio acima de 10,0 mg/dL) e/ ou hiperfosfatemia ( fósforo acima de 5,5 mg/dL) a vitamina D era suspensa, assim como se o Ca x P estivesse acima de 55 mg<sup>2</sup>/dL<sup>2</sup> ou quando os níveis de PTH estivessem menor que 200 pg/mL.

#### **4.6 COLETA DE DADOS**

No período de janeiro 2005 a janeiro de 2006 cada paciente com PTH maior ou igual a 800pg/mL, que preencheu os critérios de inclusão e que aceitou participar do estudo, foi submetido a uma ultrassonografia de paratireóides, realizada por um examinador e um médico residente em treinamento, sendo que ambos não conheciam dados quaisquer dos pacientes (“cegos”), com aparelho Siemens, modelo SonoLine VersaPlus e transdutor de 7,5Mhz.

Foi considerada como glândula paratireóide aumentada, ou seja, presença de nódulo de paratireóide, aquela que tivesse mais de 1cm em qualquer eixo ou mais de 0,5cm<sup>3</sup> de volume (Fukagawa et al, 1994; Fukagawa et al, 1999).

Os dados laboratoriais foram analisados em dois momentos, sendo tempo 1, de janeiro 2005 a janeiro 2006, e tempo 2, de outubro de 2008 a janeiro de 2009, a saber: cálcio total, fósforo, fosfatase alcalina, fosfatase alcalina óssea (somente no tempo 1), PTH, produto cálcio x fósforo.

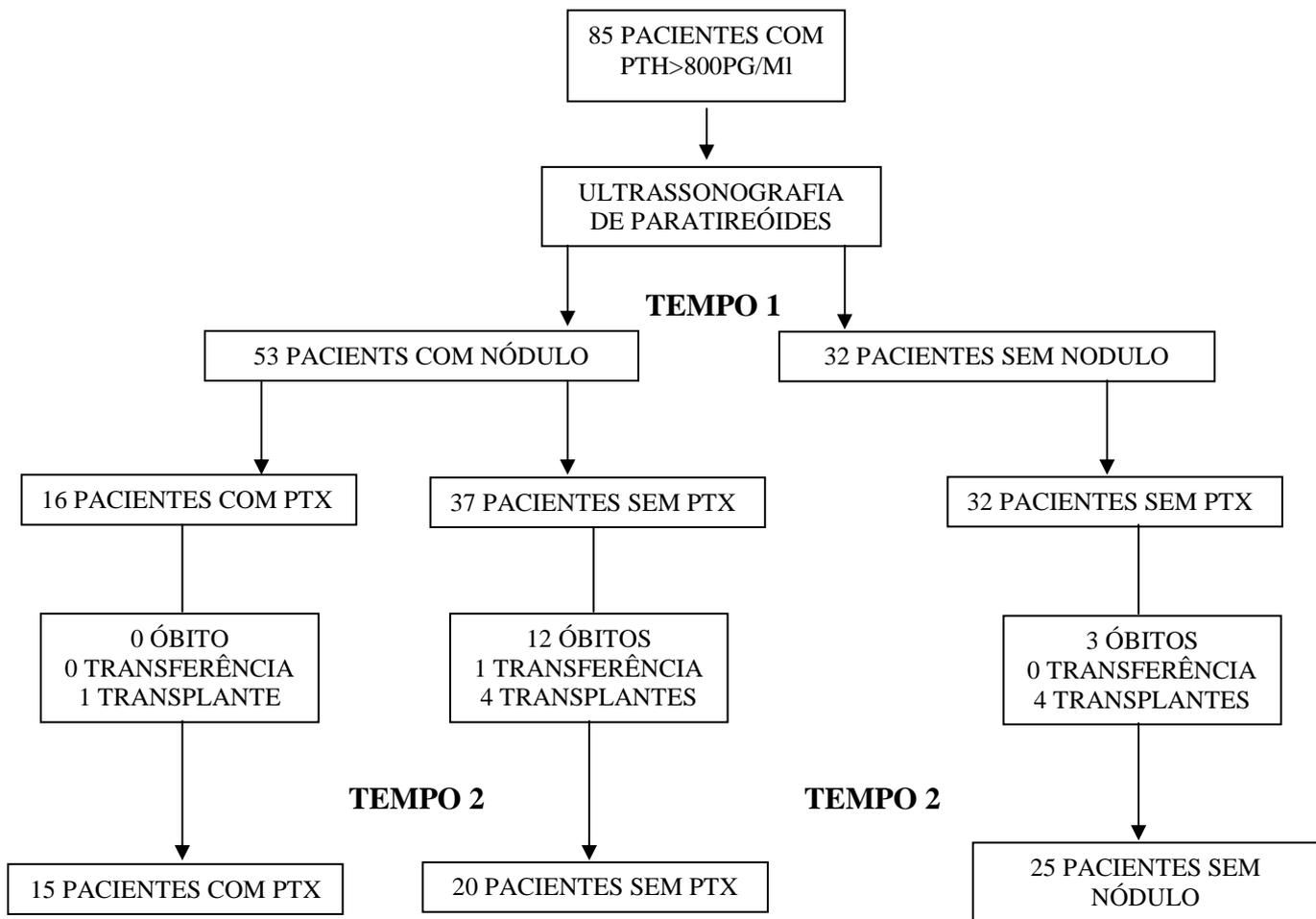
Os dados clínicos e demográficos avaliados foram: idade, sexo, tempo em terapia renal substitutiva, etiologia da insuficiência renal, tipo de acesso para TRS, alterações ósseas e/ou alterações vasculares como dados de exames de imagem e/ou mencionados em prontuário. Foram considerados como portadores de alterações ósseas aqueles pacientes que apresentassem em prontuário exames radiológicos ou anotações sobre os mesmos, com evidência de doença óssea atribuída ao HPTS, além de deformidades ósseas ou fraturas atribuídas à doença. Foram consideradas alterações vasculares menção de calcificação vascular em exames radiológicos, fossem ultrassonografia, tomografia computadorizada ou radiografias.

Durante o período de janeiro de 2005 a janeiro de 2009 foram levantados dados de prontuários referentes aos seguintes desfechos: ocorrência de calcificações vasculares ou alterações ósseas atribuídas ao HPTS, óbito, transplante, eventos cerebrovasculares (acidente vascular encefálico) e/ou cardiovasculares. Foram considerados eventos cardiovasculares anotações em prontuário referentes a: infarto agudo do miocárdio, síndrome coronariana aguda, angina instável, oclusão arterial aguda, insuficiência cardíaca descompensada e alterações encontradas em cateterismo cardíaco, angioplastia coronariana e cirurgia de revascularização miocárdica.

Pacientes que usaram vitamina D em algum momento do estudo foram identificados através de anotação no prontuário de prescrição ou não de vitamina D.

As amostras de sangue foram coletadas antecedendo a primeira sessão de diálise da semana, seguindo o cronograma de coleta do centro de diálise, e de acordo com a Resolução RDC 154, portaria do Ministério da Saúde que regulamenta o funcionamento técnico dos serviços de diálise (ANVISA, 2004). Para a dosagem do cálcio total e fósforo foi usado método colorimétrico. A dosagem de fosfatase alcalina foi trimestral através do método colorimétrico enzimático. O PTH foi medido em três ocasiões no período de janeiro 2005 a janeiro de 2006 pelo método de quimioluminescência. Foi ainda realizada, em 2005, uma medida sérica da fosfatase alcalina óssea destes pacientes, utilizando a amostra colhida na rotina dos exames, pelo método de inativação térmica (Anexo 3) (Hristova & Henry, 2008).

Para análise das variáveis laboratoriais no tempo 2 foi utilizada mesma metodologia, nos períodos de outubro de 2008 a janeiro de 2009 para os pacientes que ainda permaneciam em diálise no serviço. Foram comparadas as médias das variáveis estudadas para cada paciente em cada período. Todas as variáveis foram coletadas dos prontuários médicos e digitadas em um banco de dados em Excel. A figura 5 resume o acompanhamento destes pacientes.



**Figura 5:** Fluxograma de acompanhamento de 85 pacientes submetidos à ultrassonografia de paratireóides no período de janeiro de 2005 a janeiro de 2006 (tempo 1) e acompanhados até janeiro de 2009 (tempo 2)

## **5 ANÁLISE ESTATÍSTICA**

### **5.1 ESTATÍSTICAS DESCRITIVAS**

Inicialmente foi feita uma análise descritiva das variáveis utilizadas no estudo para cada um dos grupos analisados (sem e com nódulo). Para as variáveis nominais ou categóricas, foram feitas tabelas de distribuição de frequências. Já para as variáveis contínuas foram utilizadas medidas de tendência central e variabilidade.

### **5.2 COMPARAÇÃO ENTRE OS GRUPOS COM E SEM NÓDULO**

Para comparar os grupos com e sem nódulo, na análise univariada das variáveis categóricas foram utilizados o teste Qui-quadrado de Pearson para comparação de proporções ou do teste exato de Fisher, que é apropriado quando são utilizadas amostras com pequenas frequências. Quando se consideraram variáveis contínuas, para verificar diferenças entre dois grupos (com e sem nódulo) foi utilizado o teste t-Student para comparação de amostras independentes. Optou-se por utilizar um teste paramétrico, pois as variáveis contínuas analisadas (níveis de PTH, P, Ca, Ca x P, FA) tiveram distribuição aproximadamente normal.

### **5.3 COMPARAÇÃO DOS NÍVEIS DE PTH, Ca, P, Ca x P NOS PERÍODOS**

Para comparação dos exames avaliados em 2005/2006 e 2009 foi utilizado o teste t-pareado, apropriado para comparação de médias em amostras pareadas (antes/depois).

Os valores foram comparados separadamente nos dois grupos (com e sem nódulo).

## **5.4 COMPARAÇÃO ENTRE OS PACIENTES SUBMETIDOS OU NÃO À CIRURGIA**

Para comparar os grupos que fizeram ou não cirurgia, na análise das variáveis categóricas foram utilizados o teste Qui-quadrado de Pearson para comparação de proporções ou do teste exato de Fisher, que é apropriado quando são utilizadas amostras com pequenas frequências. Quando se consideraram variáveis contínuas, para verificar diferenças entre dois grupos foi utilizado o teste t-Student para comparação de amostras independentes.

Em todas as análises considerou-se um nível de 5% de significância e foi utilizado o software SPSS 12.0.

Em todas as análises com variáveis contínuas, testou-se a utilização de testes não paramétricos (Mann-Whitney e Wilcoxon) e os resultados foram similares àqueles apresentados pelos testes paramétricos (t-Student e t-pareado), por isso optou-se por apresentar os testes paramétricos (Pagano & Gauvreau, 2003).

## **6. RESULTADOS**

No período de janeiro de 2005 a janeiro de 2006 encontramos 116 pacientes que apresentavam níveis séricos de PTH superiores a 800 pg/mL. Oito pacientes se recusaram a participar do estudo. Dos 108 pacientes restantes, 17 pacientes abandonaram o estudo no decorrer do período e seis pacientes faleceram antes da realização da ultrassonografia.

Portanto, 85 pacientes foram submetidos à US de paratireóides. Cinquenta e três (62,4%) apresentaram pelo menos um nódulo de paratireóide à US e 32 pacientes (37,6%) não apresentaram anormalidades nas paratireóides.

### **6.1 CARACTERÍSTICAS DOS GRUPOS ESTUDADOS**

Não houve diferença entre os grupos em relação ao sexo e idade dos pacientes. A idade da população total variou entre 18 e 76 anos, em média de 44,5 +/- 13 anos, sendo 52% do sexo feminino. O tempo médio em TRS entre os pacientes sem nódulo (104,4 +/- 54 meses) foi semelhante ao grupo com nódulo de paratireóide (106 +/- 65 meses; teste t-Student; p=0,91). Não houve diferença entre os grupos em relação ao tipo e acesso de diálise. A maioria dos pacientes estava em hemodiálise por FAV (89,4%, p=0,47). As doenças glomerulares foram as causas mais comuns da DRC em ambos os grupos seguidas das doenças vasculares, mas não houve predomínio de nenhuma delas com significância estatística. (tabela 3)

**Tabela 3:** Características clínicas e demográficas da população estudada

	Grupo	Sem Nódulo (n=32)	Com nódulo (n=53)		Valor-p	OR [IC 95%]
<b>Sexo</b>		n	n			
		%	%			
Masculino		16	25	41(100%)		1,00
Feminino		16	28	44(100%)	0,800*	1,12 [0,46-2,69]
Total		32	53	85(100%)		
<b>Idade</b>						
Média		43	46			1,02 [0,99-1,06]
Mediana		42	47			
Desvio-padrão		14	13		0,179**	
Mínimo		19	18			
Máximo		75	76			
<b>Tempo de diálise</b>						
Média		104,4	106,0			1,00 [0,99-1,01]
Mediana		90,2	90,2			
Desvio-padrão		53,6	64,7		0,908**	
Mínimo		9,0	10,0			
Máximo		214,8	253,5			
<b>Acesso para diálise</b>						
outros		2	7	9(10,6%)		2,3 [0,4-11,7]
		6,3%	13,2%			
FAV		30	46	76(89,4%)	0,473*	1,00
		93,8%	86,8%			
<b>Etiologia da DRC***</b>						
GLOMERULOPATIA		9	17	26(30,6%)		
		28,1%	32,1%			
UROPATIA OBSTRUTIVA		8	6	14(16,5%)		
		25,0%	11,3%			
DOENÇA VASCULAR / ATROSCLERÓTICA		4	8	12(14,1%)		
		12,5%	15,1%			
DTI / PIELONEFRITE		3	9	12(14,1%)		
		9,4%	17,0%			
NCE		2	4	6(7%)		
		6,3%	7,6%			
DIABETES MELLITUS		1	4	5(5,9%)		
		3,1%	7,5%			
INDETERMINADA		3	2	5(5,9%)		
		9,4%	3,8%			
DOENÇAS CÍSTICAS		1	3	4(4,7%)		
		3,1%	5,7%			
OUTRAS		1	0	1(1,2%)		
		3,1%	,0%			

\*Teste Qui-quadrado de Pearson \*\*Teste t-Student \*\*\* Valor-p Teste Fisher = 0,640  
 FAV = Fístula arterio-venosa DRC= Doença Renal Crônica DTI=Doença tubulointerstitial NCE=  
 Nefropatia Crônica do Enxerto

A despeito da indicação ao uso de vitamina D observamos que seis pacientes (7%) não fizeram uso de vitamina D, sendo que quatro não conseguiram níveis de P e dois, níveis de Ca e P, que permitissem o início da mesma. Mesmo os pacientes que utilizaram vitamina D tiveram várias menções no prontuário de suspensão da mesma por alteração nos níveis de Ca e/ou P. (dados não mostrados). Não houve diferença entre os grupos quanto ao uso da vitamina D. (tabela 4)

**Tabela 4:** Comparação do uso de vitamina D (calcitriol e/ou alfacalcidol) por grupo (n=85)

Grupo	Sem Nódulo (n=32)	Com nódulo (n=53)	Valor-p	OR [IC 95%]
<b>Uso de vitamina D</b>				
Não	1 3,2%%	5 10,4%	6(7%) 0,402*	3,23 [0,34-100,0]
Sim	31 96,8%%	48 89,6%	79(83%)	1,00

\*Teste Qui-quadrado de Pearson

## 6.2 COMPARAÇÃO DOS DADOS LABORATORIAIS E DESFECHOS ENTRE OS GUPOS SEM E COM NÓDULO À ULTRASSONOGRRAFIA

Os pacientes com nódulo de paratireóides apresentaram médias maiores de PTH ( $1106 \pm 463$  pg/mL vs  $796 \pm 230$  pg/mL,  $p < 0,001$ ), cálcio ( $9,0 \pm 0,6$  mg/dL vs  $8,6 \pm 0,7$  mg/dL,  $p < 0,006$ ), fósforo ( $5,9 \pm 1$  mg/dL vs  $4,8 \pm 1,2$ mg/dL,  $p < 0,001$ ) e do produto Ca x P ( $53,1 \pm 10,3$  mg<sup>2</sup>/dL<sup>2</sup> vs  $41,5 \pm 12,4$  mg<sup>2</sup>/dL<sup>2</sup>,  $p < 0,001$ ). Não houve diferença quanto aos níveis plasmáticos de FA e FAO. (tabela 5).

**Tabela 5:** Comparação dos resultados de PTH, Ca, P, Ca x P, FA (contínuos) no período de janeiro de 2005 a janeiro de 2006 (tempo1) (n=85)

	<b>Estatísticas</b>	<b>PTH</b>	<b>Ca</b>	<b>P</b>	<b>Ca x P</b>	<b>FA</b>	<b>FAO</b>
<b>Sem nódulo</b> (n=32)	Média	796,2	8,6	4,8	41,5	246,7	100,8
	Mediana	806,5	8,5	4,6	40,2	219,6	94,3
	Desvio-padrão	229,7	0,7	1,2	12,4	128,7	69,6
	Mínimo	397,7	7,2	2,4	19,8	53,8	6,0
	Máximo	1212,3	10,3	7,8	80,0	540,4	268,0
<b>Com nódulo</b> (n=53)	Média	1106,4	9,0	5,9	53,1	283,0	106,4
	Mediana	965,7	9,0	5,9	53,4	187,4	79,5
	Desvio-padrão	462,5	0,6	1,0	10,3	254,4	91,9
	Mínimo	353,3	7,4	3,2	24,5	84,2	7,0
	Máximo	2500,0	10,3	8,3	81,1	1313,0	434,5
	Valor-p*	<b>&lt;0,001</b>	<b>0,006</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>	0,387	0,783

\*Teste t-Student

A tabela 6 mostra que não houve diferença entre os grupos com e sem nódulo quanto à evolução clínica (desfechos): taxas de óbito (9% sem nódulo vs 23% com nódulo,  $p = 0,12$ ), ocorrência de transplante (13% sem nódulo vs 9% com nódulo,  $p = 0,72$ ), eventos vasculares (22% sem nódulo vs 19% com nódulo,  $p = 0,74$ ) e calcificação vascular (21,9% sem nódulo vs 25% com nódulo,  $p = 0,63$ ) e doença óssea (38% sem nódulo vs 22% com nódulo,  $p = 0,20$ ).

Dezesseis pacientes (30,2%) que possuíam nódulo foram submetidos à paratireoidectomia (Ptx) neste período.

**Tabela 6:** Desfechos observados até o final do período de avaliação (jan/2009) (n=85)

Grupo	Sem Nódulo (n=32)	Com nódulo (n=53)	Valor-p	OR [IC 95%]
<b>Óbito</b>				
Não	29 90,6%	41 77,4%	0,120**	1,00 2,83 [0,73-10,93]
Sim	3 9,4%	12 22,6%		
<b>Transplante</b>				
Não	28 87,5%	48 90,6%	0,723**	1,37 [0,54-5,53] 1,00
Sim	4 12,5%	5 9,4%		
<b>Eventos vasculares #</b>				
Não	25 78,1%	43 81,1%	0,737*	1,20 [0,41-3,56] 1,00
Sim	7 21,9%	10 18,9%		
<b>Calcificação vascular §</b>				
Não	23 71,9%	33 62,3%	0,633*	1,00 1,29 [0,40-4,28]
Sim	7 21,9%	13 24,5%		
Sem registro	2 6,3%	7 13,2%		
<b>Doença Óssea &amp;</b>				
Não	18 56,3%	34 64,2%	0,202*	1,89 [0,63-5,56] 1,00
Sim	12 37,5%	12 22,6%		
Sem registro	2 6,3%	7 13,2%		
<b>Cirurgia</b>				
Não	32 100,0%	37 69,8%	<b>&lt;0,001</b>	***
Sim	0 0,0%	16 30,2%		

\*Teste Qui-quadrado de Pearson \*\*Teste exato de Fisher

\*\*\*Impossível calcular o OR devido à existência de caselas nulas

# Anotações em prontuário referentes a: infarto agudo do miocárdio, síndrome coronariana aguda, angina instável, oclusão arterial aguda, insuficiência cardíaca descompensada e alterações encontradas em cateterismo cardíaco, angioplastia coronariana e cirurgia de revascularização miocárdica.

§ Calcificação vascular em exames radiológicos, fossem ultrassonografia, tomografia computadorizada ou radiografias

& Exames radiológicos ou anotações sobre os mesmos, com evidência de doença óssea atribuída ao HPTS, além de deformidades ósseas ou fraturas atribuídas à doença

Portanto, no período de janeiro de 2005 a janeiro de 2009, nove pacientes foram transplantados, 15 faleceram e uma paciente foi transferida para outro centro de diálise, e não puderam ter as variáveis analisadas no tempo 2.

Assim sendo, dos 85 pacientes submetidos à US, 60 permaneceram em tratamento dialítico no período de outubro de 2008 a janeiro de 2009 e tiveram dados analisados. Neste período não houve diferença entre os grupos com e sem nódulo para as variáveis PTH, Ca, P, Ca x P, FA. (tabela 7)

**Tabela 7:** Comparação dos resultados de PTH, Ca, P, produto Ca x P, FA (contínuos) no período de outubro de 2008 a janeiro de 2009 (tempo 2) por grupo (n=60)

	<b>Estatísticas</b>	<b>PTH</b>	<b>Ca</b>	<b>P</b>	<b>Ca x P</b>	<b>FA</b>
<b>Sem nódulo</b> (n=25)	Média	833,2	8,7	4,8	41,4	249,6
	Mediana	617,0	8,7	5,0	41,5	145,5
	Desvio-padrão	602,2	0,7	1,4	12,5	255,6
	Mínimo	80,0	6,8	2,2	20,7	46,5
	Máximo	2500,0	10,0	7,0	67,6	1287,5
<b>Com nódulo</b> (n=35)	Média	1031,2	8,7	5,1	44,6	396,2
	Mediana	856,0	8,8	5,1	44,5	152,5
	Desvio-padrão	775,1	0,9	1,5	13,6	535,8
	Mínimo	2,0	5,6	2,4	20,4	53,0
	Máximo	2501,0	10,0	9,0	72,5	2063,5
	Valor-p*	0,271	0,974	0,341	0,350	0,210

\*Teste t-Student

Comparamos também as variáveis laboratoriais no tempo 1 e no tempo 2, em ambos os grupos. No grupo sem nódulo à US, para todas as variáveis houve uma elevação nas médias no tempo 2 se comparado ao tempo 1, entretanto, em nenhum dos casos essa diferença foi significativa (valor-p > 0,05). No grupo com nódulo, houve uma queda significativa dos níveis de P (de  $5,8 \pm 1,0$  mg/dL para  $5,1 \pm 1,5$  mg/dL; p = 0,008) e Ca x P (de  $51,6 \pm 8,7$  mg<sup>2</sup>/dL<sup>2</sup> para  $44,6 \pm 13,6$  mg<sup>2</sup>/dL<sup>2</sup>; p = 0,007). (tabelas 8 e 9)

**Tabela 8:** Comparação entre exames nos períodos de janeiro de 2005 a janeiro de 2006 e outubro de 2008 a janeiro de 2009 nos pacientes sem nódulo (n=25)

	2005/2006		2009		Valor-p*
	Média	Desvio-padrão	Média	Desvio-padrão	
<b>PTH</b>	798,5	223,4	833,2	602,2	0,748
<b>Ca</b>	8,6	0,7	8,7	0,7	0,288
<b>P</b>	4,7	1,2	4,8	1,4	0,724
<b>Ca x P</b>	40,3	12,3	41,4	12,6	0,686

\*Teste t-pareado

**Tabela 9:** Comparação entre exames nos períodos de janeiro de 2005 a janeiro de 2006 e outubro de 2008 a janeiro de 2009 nos pacientes com nódulo (n=35)

	2005/2006		2008/2009		Valor-p*
	Média	Desvio-padrão	Média	Desvio-padrão	
<b>PTH</b>	1128,1	472,7	1031,2	775,1	0,334
<b>Ca</b>	8,9	0,6	8,7	0,9	0,256
<b>P</b>	5,8	1,0	5,1	1,5	<b>0,008</b>
<b>Ca x P</b>	51,6	8,7	44,6	13,6	<b>0,007</b>

\*Teste t-pareado

### 6.3 COMPARAÇÃO DOS DADOS LABORATORIAIS E DESFECHOS NOS PACIENTES COM NÓDULO À ULTRASSONOGRAFIA SUBMETIDOS E NÃO SUBMETIDOS A CIRURGIA (Ptx)

No grupo de pacientes com nódulo, comparamos no tempo 1 as variáveis laboratoriais de pacientes que foram com os que não foram submetidos à Ptx. Houve diferença significativa apenas para a FA ( $445,9 \pm 385,1$  U/L no grupo operado vs  $212,6 \pm 121,5$  U/L no grupo não operado;  $p = 0,03$ ) e para FAO ( $160,5 \pm 132$  U/L no grupo operado vs  $82,7 \pm 55,3$  U/L no grupo não operado;  $p = 0,05$ ). (tabela 10). No tempo 2, os pacientes submetidos à cirurgia tinham valores médios de P ( $4,5 \pm 1,6$  mg/dL vs  $5,6 \pm 1,2$  mg/dL;  $p = 0,03$ ) e produto Ca x P ( $37,6 \pm 13,1$ mg<sup>2</sup>/dL<sup>2</sup> vs  $49,9 \pm 11,7$  mg<sup>2</sup>/dL<sup>2</sup>;  $p = 0,006$ ) menores e valores de FA maiores ( $638 \pm 708,3$ mg/dL vs  $214,9 \pm 251,7$ mg/dL;  $p = 0,04$ ). (tabela 11)

**Tabela 10:** Comparação dos resultados de PTH, Ca, P, Ca x P, FA e FAO (contínuos) no período de janeiro de 2005 a janeiro de 2006 no grupo com nódulo, por ocorrência de cirurgia (n=53)

<b>Cirurgia</b>	<b>Estatísticas</b>	<b>PTH</b>	<b>Ca</b>	<b>P</b>	<b>Ca x P</b>	<b>FA</b>	<b>FAO</b>
<b>Não</b> (n=37)	Média	1030,8	9,0	6,0	53,7	212,6	82,7
	Mediana	936,7	9,0	5,9	53,4	167,8	77,5
	Desvio-padrão	391,8	0,6	1,0	10,9	121,5	55,3
	Mínimo	353,3	7,4	3,3	29,5	84,2	7,0
	Máximo	2442,3	10,3	8,3	81,1	517,3	200,0
<b>Sim</b> (n=16)	Média	1281,1	9,1	5,7	51,6	445,9	160,5
	Mediana	1155,7	9,1	5,8	53,0	273,5	92,0
	Desvio-padrão	571,4	0,6	1,0	9,0	385,1	132,0
	Mínimo	524,0	7,7	3,2	24,5	108,2	19,0
	Máximo	2500,0	10,3	7,1	61,2	1313,0	434,5
	Valor-p*	0,125	0,605	0,354	0,497	<b>0,030</b>	<b>0,050</b>

\*Teste t-Student

**Tabela 11:** Comparação dos resultados de PTH, Ca, P, Ca x P, FA (contínuos) no período de outubro de 2008 a janeiro de 2009, nos pacientes com nódulo, por ocorrência de cirurgia (n=35)

<b>Cirurgia</b>	<b>Estatísticas</b>	<b>PTH</b>	<b>Ca</b>	<b>P</b>	<b>Ca x P</b>	<b>FA</b>
<b>Não</b> (n=20)	Média	992,4	8,9	5,6	49,9	214,9
	Mediana	864,5	8,9	5,4	50,7	141,0
	Desvio-padrão	639,5	0,8	1,2	11,7	251,7
	Mínimo	259,0	7,2	3,2	26,4	53,0
	Máximo	2501,0	10,0	9,0	72,5	1224,0
<b>Sim</b> (n=15)	Média	1082,9	8,4	4,5	37,6	638,0
	Mediana	811,0	8,7	4,3	37,6	277,5
	Desvio-padrão	948,2	1,1	1,6	13,1	708,3
	Mínimo	2,0	5,6	2,4	20,4	60,5
	Máximo	2501,0	9,9	8,7	68,1	2063,5
	Valor-p*	0,752	0,126	<b>0,030</b>	<b>0,006</b>	<b>0,041</b>

\*Teste t-Student

Quando comparamos os tempos 1 e 2 no grupo com nódulo que não foi operado houve um aumento do nível de Ca nestes pacientes, de  $8,8 \pm 0,5$  mg/dL para  $8,9 \pm 0,8$  mg/dL ( $p = 0,03$ ). (tabela 12). Os demais parâmetros se elevaram, mas sem significância.

**Tabela 12:** Comparação entre exames nos períodos de janeiro de 2005 a janeiro de 2006 e outubro de 2008 a janeiro de 2009 nos pacientes com nódulo e que não foram submetidos à Ptx (n= 20)

	2005/2006			2009			Valor-p
	Média	Mediana	Desvio-padrão	Média	Mediana	Desvio-padrão	
<b>PTH</b>	995,4	912,0	325,7	992,4	864,5	639,5	0,940
<b>Ca</b>	8,8	8,7	0,5	8,9	8,9	0,8	<b>0,033</b>
<b>P</b>	5,9	5,9	1,0	5,6	5,4	1,2	0,332
<b>Ca x P</b>	51,5	52,1	8,6	49,9	50,7	11,7	0,654

\*Teste Mann-Whitney

A tabela 13 mostra que no grupo que foi submetido a cirurgia houve uma redução nas médias de Ca (de  $9,1 \pm 0,7$  mg/dL para  $8,4 \pm 1,1$  mg/dL;  $p = 0,017$ ), P (de  $5,7 \pm 1$  mg/dL para  $4,5 \pm 1,6$  mg/dL;  $p = 0,009$ ) e Ca x P ( $51,8 \pm 9,3$  mg<sup>2</sup>/dL<sup>2</sup> para  $37,6 \pm 13,1$  m<sup>2</sup>/dL<sup>2</sup>;  $p = 0,004$ ) no tempo 2, mas sem alteração do PTH.

**Tabela 13:** Comparação dos exames nos anos de 2005/2006 e 2009 entre pacientes com nódulo submetidos à Ptx (n=15)

	2005/2006			2008/2009			Valor-p
	Média	Mediana	Desvio-padrão	Média	Mediana	Desvio-padrão	
<b>PTH</b>	1281,1	1155,7	571,4	1082,9	811,0	948,2	0,173
<b>Ca</b>	9,1	9,1	0,7	8,4	8,7	1,1	<b>0,017</b>
<b>P</b>	5,7	5,8	1,0	4,5	4,3	1,6	<b>0,009</b>
<b>Ca x P</b>	51,8	53,0	9,3	37,6	37,6	13,1	<b>0,004</b>

\*Teste Mann-Whitney

Quando analisamos apenas os pacientes com nódulo, observamos que no grupo operado o tempo em diálise era maior ( $146 \pm 61$  vs  $96 \pm 57$  meses;  $p = 0,002$ ). Não houve diferença entre as demais características demográficas. (tabela 14)

**Tabela 14:** Comparação das características clínicas e demográficas por ocorrência de Ptx (n=53)

	Cirurgia		Valor-p	OR [IC 95%]
	Não (n=37)	Sim (n=16)		
<b>Sexo</b>	n	n		
	%	%		
Masculino	18	7		1,00
	48,6%	43,8%	0,743*	
Feminino	19	9		1,25 [0,42; 3,73]
	51,4%	56,3%		
<b>Idade</b>				
Média	46	42		0,98 [0,93; 1,02]
Mediana	46	39	0,283**	
Desvio-padrão	13	14		
Mínimo	19	18		
Máximo	76	63		
<b>Tempo de diálise</b>				
Média	95,9	146,4		<b>1,02 [1,01; 1,03]</b>
Mediana	85,6	145,9		
Desvio-padrão	56,7	60,5	<b>0,002**</b>	
Mínimo	9,0	52,0		
Máximo	253,5	237,6		
<b>Acesso vascular</b>				
outros	5	0		
	11,1%	,0%		****
FAV	40	16	0,318***	
	88,9%	100,0%		

\*Teste Qui-quadrado de Pearson

\*\*Teste t-Student

\*\*\*Teste exato de Fisher

\*\*\*\*Impossível calcular o OR devido a existência de caselas nulas

FAV= fístula arterio-venosa

A tabela 15 mostra os principais desfechos quando comparamos os pacientes com nódulo, submetidos com os não submetidos à Ptx. Houve diferença estatisticamente significativa, com maior ocorrência de óbito ( $p = 0,01$ ) e eventos vasculares ( $p = 0,023$ ) nos pacientes que não foram submetidos a cirurgia.

**Tabela 15:** Comparação dos desfechos observados até janeiro de 2009 por ocorrência de cirurgia no grupo de pacientes com nódulo (n=53)

	Cirurgia		Valor-p	OR [IC 95%]
	Não (n=37)	Sim (n=16)		
<b>Óbito</b>				
não	25 67,6%	16 100,0%	<b>0,010**</b>	***
sim	12 32,4%	0 0%		
<b>Transplante</b>				
não	33 89,2%	15 93,8%	0,999**	0,51 [0,06; 4,38]
sim	4 10,8%	1 6,3%		
<b>Evento cerebrovascular e/ou cardiovascular #</b>				
não	27 73,0%	16 100,0%	<b>0,023*</b>	***
sim	10 27,0%	0 0%		
<b>Calcificação vascular §</b>				
Não	21 56,8%	12 75%	0,286	<b>0,32 [0,04; 1,96]</b>
Sim	11 29,7%	2 12,5%		
Sem registro	5 13,5%	2 12,5%		
<b>Doença Óssea &amp;</b>				
Não	26 70,3%	8 50%	0,087	<b>3,25 [0,67; 16,29]</b>
Sim	6 16,2%	6 37,5%		
Sem registro	5 13,5%	2 12,5%		

\*Teste Qui-quadrado de Pearson \*\*Teste exato de Fisher \*\*\* impossível calcular devido caselas nulas

# Anotações em prontuário referentes a: infarto agudo do miocárdio, síndrome coronariana aguda, angina instável, oclusão arterial aguda, insuficiência cardíaca descompensada e alterações encontradas em cateterismo cardíaco, angioplastia coronariana e cirurgia de revascularização miocárdica.

§ Calcificação vascular em exames radiológicos, fossem ultrassonografia, tomografia computadorizada ou radiografias

& Exames radiológicos ou anotações sobre os mesmos, com evidência de doença óssea atribuída ao HPTS, além de deformidades ósseas ou fraturas atribuídas à doença

## 6.4 COMPARAÇÃO DOS DADOS LABORATORIAIS E DESFECHOS POR OCORRÊNCIA DE ÓBITO

Não encontramos diferenças entre sexo, idade, tempo em diálise ou tipo de acesso vascular utilizado quando comparamos os pacientes que morreram com os sobreviventes. (tabela 16)

**Tabela 16:** Comparação das informações demográficas por óbito (n=85)

	Óbito		Valor-p	RR [IC 95%]
	Não (n=70)	Sim (n=15)		
<b>Sexo</b>	n	n		
	%	%		
Masculino	32	9		1,61 [0,63; 4,13]
	45,7%	60,0%	0,315*	
Feminino	38	6		1,0
	54,3%	40,0%		
<b>Idade</b>				
Média	38,0	41,1		
Mediana	35,4	39,6	0,435**	---
Desvio-padrão	14,4	10,6		
<b>Tempo de diálise</b>				
Média	107,0	98,1		
Mediana	90,7	85,6	0,605**	
Desvio-padrão	59,7	65,2		
<b>Acesso vascular</b>				
outros	6	3		2,11 [0,73; 6,09]
	8,6%	20,0%	0,192***	
FAV	64	12		1,0
	91,4%	80,0%		
<b>Uso de vitamina D</b>				
Não	3	3	0,065**	1,69 [0,76; 3,85]
	4,3%	20,0%		
Sim	67	12		1,00
	95,7%	80,0%		
<b>Nódulo à US</b>				
Sim	41	12	0,120**	1,18 [0,97; 1,41]
	58,6%	80,0%		
Não	29	3		1,00
	41,4%	20,0%		

\*Teste Qui-quadrado de Pearson  
FAV = fístula arterio-venosa

\*\*Teste t-Student  
US = ultrassonografia

\*\*\* Teste exato de Fisher

Os pacientes que morreram até o final do estudo, tinham maiores médias de Ca ( $9,2 \pm 0,8$  vs  $8,8 \pm 0,6$  mg/dL;  $p = 0,025$ ), P ( $6,1 \pm 1,2$  vs  $5,3 \pm 1,1$  mg/dL;  $p = 0,018$ ) e Ca x P ( $56,9 \pm 14,4$  vs  $47 \pm 11,3$  mg<sup>2</sup>/dL<sup>2</sup>;  $p = 0,004$ ) no tempo 1. Não houve diferença para o PTH. (tabela 17) Para as variáveis categorizadas pacientes com produto Ca x P acima de 55mg<sup>2</sup>/dL<sup>2</sup> tinham risco de óbito quase 50% maior que os demais ( $p = 0,003$ ; RR = 1,48 [1,06; 2,08]). (tabela 18)

**Tabela 17:** Comparação dos resultados de PTH, Ca, P, Ca x P, (contínuos) no tempo 1 por óbito (n=85)

Óbito	Estatísticas	PTH	Ca	P	Ca x P
<b>Não</b> (n=70)	Média	975,2	8,8	5,3	47,0
	Mediana	905,0	8,7	5,5	49,0
	Desvio-padrão	415,6	0,6	1,1	11,3
<b>Sim</b> (n=15)	Média	1056,9	9,2	6,1	56,9
	Mediana	965,7	9,5	6,1	55,2
	Desvio-padrão	437,4	0,8	1,2	14,4
	Valor-p*	0,495	<b>0,025</b>	<b>0,018</b>	<b>0,004</b>

\*Teste t-Student

**Tabela 18:** Comparação dos resultados de PTH, Ca, P, Ca x P (categorizados) no tempo 1 por óbito (n=85)

	Óbito		Valor-p	RR [IC 95%]
	Não (n=70)	Sim (n=15)		
<b>Ca</b>				
≤ 10	67 95,7%	13 86,7%	0,212**	1,0 1,40 [0,68; 2,87]
> 10	3 4,3%	2 13,3%		
<b>P</b>				
≤ 5,5	35 50,0%	5 33,3%	0,241*	1,0 1,12 [0,92; 1,37]
> 5,5	35 50,0%	10 66,7%		
<b>Ca x P</b>				
≤ 55	56 80,0%	6 40,0%	<b>0,003**</b>	<b>1,0</b> <b>1,48 [1,06; 2,08]</b>
> 55	14 20,0%	9 60,0%		

\*Teste Qui-quadrado de Pearson \*\*Teste exato de Fisher

Pacientes que apresentaram eventos vasculares tiveram mais de duas vezes maior risco de morte que os que não apresentaram eventos ( $p < 0,001$ ;  $RR = 2,25$  [ 1,27-3,98]) (tabela 19). Também os que apresentavam calcificação vascular em exames de imagem tiveram maior mortalidade ( $p = 0,016$ ;  $RR=1,33$  [1,01-1,76]).

**Tabela 19:** Comparação dos desfechos por óbito (n=85)

	Óbito		Valor-p	RR [IC 95%]
	Não (n=70)	Sim (n=15)		
<b>Evento cardiovascular e/ou cerebrovascular #</b>				
Não	63 90,0%	5 33,3%	<b>&lt;0,001*</b>	<b>1,0</b> <b>2,25 [1,27; 3,98]</b>
Sim	7 10,0%	10 66,7%		
<b>Calcificação vascular §</b>				
Não	49 70,0%	4 26,7%	<b>0,015*</b>	<b>1,33 [1,01; 1,76]</b>
Sim	16 22,9%	7 46,7%		
Sem registro	5 7,1%	4 26,7%		
<b>Doença Óssea &amp;</b>				
Não	44 62,9%	8 53,3%	0,999*	1,03 [0,85; 1,25]
Sim	21 30,0%	3 20,0%		
Sem registro	5 7,1%	4 26,7%		

\*Teste exato de Fisher    \*\*Impossível calcular o RR devido a existência de caselas nulas

# Anotações em prontuário referentes a: infarto agudo do miocárdio, síndrome coronariana aguda, angina instável, oclusão arterial aguda, insuficiência cardíaca descompensada e alterações encontradas em cateterismo cardíaco, angioplastia coronariana e cirurgia de revascularização miocárdica.

§ Calcificação vascular em exames radiológicos, fossem ultrassonografia, tomografia computadorizada ou radiografias

& Exames radiológicos ou anotações sobre os mesmos, com evidência de doença óssea atribuída ao HPTS, além de deformidades ósseas ou fraturas atribuídas à doença

Quando avaliamos apenas os pacientes com nódulo à US que morreram, estes tinham Ca e produto Ca x P maiores ( $9,3 \pm 0,8$  vs  $8,9 \pm 0,6$  mg/dL;  $p = 0,05$  e  $58,8 \pm 14$  vs  $51,5 \pm 8,6$  mg<sup>2</sup>/dL<sup>2</sup>;  $p = 0,04$ ) respectivamente. As características demográficas e clínicas não foram diferentes (tabelas 20 e 21).

**Tabela 20:** Comparação dos resultados de PTH, Ca, P, Ca x P, (contínuos) no tempo 1 por óbito entre pacientes com nódulo (n=53)

Óbito	Estatísticas	PTH	Ca	P	Ca x P
Não (n=41)	Média	1111,2	8,9	5,8	51,5
	Mediana	952,3	8,9	5,9	52,4
	Desvio-padrão	463,0	0,6	0,9	8,6
Sim (n=12)	Média	1090,0	9,3	6,2	58,5
	Mediana	996,8	9,5	6,2	56,6
	Desvio-padrão	480,9	0,8	1,2	14,0
	Valor-p*	0,891	<b>0,054</b>	0,168	<b>0,039</b>

\*Teste t-Student

**Tabela 21:** Comparação das características clínicas e demográficas por óbito entre pacientes com nódulo (n=53)

	Óbito		Valor-p	RR [IC 95%]
	Não (n=41)	Sim (n=12)		
<b>Sexo</b>	n	n		
	%	%		
Masculino	18	7		1,57 [0,57; 4,32]
	43,9%	58,3%	0,378*	
Feminino	23	5		1,0
	56,1%	41,7%		
<b>Idade</b>				
Média	38,5	43,9	0,781**	---
Mediana	36,8	44,9		
Desvio-padrão	14,3	9,2		
<b>Tempo de diálise</b>				
Média	107,4	101,4	0,227**	---
Mediana	95,4	81,5		
Desvio-padrão	63,2	72,2		
<b>Acesso vascular</b>				
outros	4	3	0,183***	2,19 [0,78; 6,18]
	9,8%	25,0%		
FAV	37	9		1,0
	90,2%	75,0%		
<b>Uso de vitamina D</b>				
Não	9	1	0,289*	1,00
	22,0%	8,3%		
Sim	32	11		1,21 [0,92; 1,59]
	78,0%	91,7%		

\*Teste Qui-quadrado de Pearson  
FAV = fístula arterio-venosa

\*\*Teste t-Student

\*\*\*Teste exato de Fisher

Neste grupo, pacientes que sofreram eventos cardiovasculares e/ou cerebrovasculares tiveram quase três vezes maior chance de óbito ( $p < 0,001$ ; RR = 2,95 [1,14;7,64]) (tabela 22).

**Tabela 22:** Comparação dos desfechos por óbito entre pacientes com nódulo (n=53)

	Óbito		Valor-p	RR [IC 95%]
	Não (n=41)	Sim (n=12)		
<b>Evento cardiovascular e/ou cerebrovascular #</b>				
não	38 92,7%	5 41,7%		1,0
sim	3 7,3%	7 58,3%	<b>&lt;0,001**</b>	<b>2,95 [1,14; 7,64]</b>
	90,2%	75,0%		
<b>Calcificação vascular §</b>				
Não	28 68,3%	5 41,7%		1,00
Sim	9 22,0%	4 33,3%	0,246	1,23 [0,83; 1,81]
Sem registro	4 9,8%	3 25,0%		
<b>Doença Óssea &amp;</b>				
Não	26 63,4%	8 66,7%		1,20 [0,93; 1,54]
Sim	11 26,8%	1 8,3%	0,409	1,00
Sem registro	4 9,8%	3 25,0%		

\*\*Teste exato de Fisher    \*\*\*Impossível calcular o RR devido a existência de caselas nulas

# Anotações em prontuário referentes a: infarto agudo do miocárdio, síndrome coronariana aguda, angina instável, oclusão arterial aguda, insuficiência cardíaca descompensada e alterações encontradas em cateterismo cardíaco, angioplastia coronariana e cirurgia de revascularização miocárdica.

§ Calcificação vascular em exames radiológicos, fossem ultrassonografia, tomografia computadorizada ou radiografias

& Exames radiológicos ou anotações sobre os mesmos, com evidência de doença óssea atribuída ao HPTS, além de deformidades ósseas ou fraturas atribuídas à doença

Em resumo, não encontramos diferenças para as características clínicas e demográficas entre os pacientes com e sem nódulo à US. No primeiro momento da avaliação (tempo 1) pacientes com nódulo tinham pior perfil metabólico com maiores níveis de Ca, P, Ca x P e PTH. Não houve diferença para a ocorrência de óbito, eventos

vasculares ou doença óssea entre estes dois grupos. Os pacientes com nódulo submetidos a cirurgia tinham mais tempo de TRS. Também tiveram redução significativa dos níveis de Ca, P e Ca x P, mas não houve redução do PTH. Entre os pacientes com nódulo a mortalidade e a ocorrência de eventos cardiovasculares foi menor nos pacientes a cirurgia. Pacientes que morreram tinham significativamente maiores níveis de CA, Ca x P e P e tiveram maior ocorrência de eventos e calcificações vasculares

## 7. DISCUSSÃO

Muito se descobriu até o momento sobre a fisiopatologia do HPTS na IRC, mas seu tratamento continua sendo um tema complexo, principalmente devido aos fatores inter-relacionados para se obter sucesso terapêutico. Muitos esforços vêm sendo feitos a fim de definir níveis ótimos para controle dos níveis de cálcio, fósforo, produto Ca x P e PTH (Cunningham, 2004). No entanto, alcançar tais níveis tem sido verdadeiro desafio. O Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS), um grande estudo observacional, envolvendo pacientes em hemodiálise em vários países na Europa e nos EUA, mostrou que 19 a 31% dos pacientes tinham níveis de PTH acima de 300pg/mL e que 35,1% a 56,5% tinham Ca x P a cima de 55 mg<sup>2</sup>/dL<sup>2</sup> (K/DOQI, 2003) (tabela 23).

**Tabela 23:** Porcentagem de pacientes em cada país do estudo DOPPS fora dos alvos do K/DOQI

Country	% PTH <150 pg/ml	% PTH >300 pg/ml	% Ca×P >55 mg <sup>2</sup> /dl <sup>2</sup>	% Phosphorus >5.5 mg/dl
France	55.6	21.4	38.0	45.1
Germany	50.5	25.5	56.5	69.6
Italy	52.6	25.5	35.1	37.8
Japan	58.5	19.1	43.1	53.6
Spain	50.8	27.5	43.2	46.4
UK	47.8	31.2	44.9	50.8
USA	48.8	29.3	43.8	52.0

Fonte: Locatelli, 2004, p. 16.

Neste estudo encontramos, de janeiro de 2005 a janeiro de 2006, 116 pacientes que tinham PTH acima de 800pg/mL, o que correspondia a 28% da população em diálise neste centro. Destes, trinta e um pacientes não puderam ser avaliados (perdas). Não sabemos se estes dados poderiam modificar os resultados do nosso estudo.

No primeiro momento do estudo (tempo 1) não encontramos diferenças significativas relacionadas ao sexo, idade, tempo em TRS, doença de base ou acesso vascular entre os grupos com e sem nódulo (tabela 3), mas os níveis séricos de Ca, P, PTH, Ca x P, foram significativamente maiores no grupo com nódulo (tabela 5). Estes dados sugerem maior dificuldade em se atingir os níveis alvo destas variáveis laboratoriais nos pacientes portadores de paratireóides aumentadas à US, a despeito do uso de vitamina D.

Não encontramos diferenças demográficas entre pacientes com nódulo e sem nódulo. Provavelmente devido ao alto ponto de corte usado para o PTH em ambos os grupos sendo ambos graves do ponto de vista de doença mineral óssea. Talvez encontrássemos diferença ao analisarmos pacientes com níveis menores de PTH e alterações ultrassonográficas.

Muitos estudos já mostraram que glândulas paratireóides maiores de 0,5g em sua grande maioria se caracterizam por hiperplasia nodular (Tominaga et al, 1997; Tominaga, 2008; Fukagawa et al, 1994; Fukagawa et al, 1999; Lewin & Olgaard, 2006). Tomić Brzac et al (1989) compararam resultados ultrassonográficos de paratireóides de 72 pacientes em hemodiálise crônica com achados clínicos e bioquímicos sugestivos de HPTS. Paratireóides aumentadas à US foram mais freqüentemente encontradas em pacientes com maior tempo de diálise e naqueles com maiores níveis de PTH. Outro estudo com 12 pacientes também mostrou correlação positiva entre maiores níveis de PTH e paratireóides aumentadas à US, mas não encontrou correlação entre outros parâmetros clínicos e bioquímicos (Hamada e al, 2003).

Mendes et al (1983) correlacionaram diretamente o tamanho da glândula aos níveis de PTH e encontraram pesos maiores entre pacientes com pielonefrite crônica do que entre pacientes com glomerulopatias como doença de base da IRC. Pacientes diabéticos

parecem ter menores níveis de PTH (Salem, 1997; Kestenbaum et al, 2004). Ressaltamos aqui a singularidade de nossos pacientes que eram, na sua maior parte, não portadores de nefropatia diabética.

A paratireoidectomia é o último recurso terapêutico para tratamento do HPTS grave, significando fracasso do tratamento farmacológico. Consideramos em nosso estudo que todo paciente com nódulos à US era candidato à Ptx. Porém, somente 16 pacientes foram operados até janeiro de 2009. Entre as causas estão: excesso de burocracia no SUS para autorização dos procedimentos, falta de leitos de internação e CTI com grande fila de espera, dificuldade de equipe cirúrgica com familiaridade com o procedimento.

Vários estudos demonstraram que a presença de glândulas aumentadas à US era preditora de resistência a terapia oral ou venosa com vitamina D em seus mais diferentes análogos (Kato et al, 2000; Fukagawa et al, 1994; Okuno et al, 2003).

Quando avaliamos o grupo sem nódulo no tempo 2 não houve melhora dos níveis de Ca, P ou PTH. A manutenção de níveis elevados destas variáveis reflete falha no tratamento clínico mesmo nos pacientes sem nódulo ao US. Ou seja, mesmo na ausência de nódulos, a maioria dos pacientes deste estudo, com PTH acima de 800pg/mL, foi resistente à vitamina D. Segundo critério da SES, resposta ao tratamento foi definida como queda de no mínimo 30% no PTH inicial com o uso de vitamina D. Sabemos que, não aderência do pacientes, falhas no fornecimento da medicação pela SES e erros de prescrição são fatores que podem interferir na avaliação da resposta ao tratamento farmacológico.

Já para o grupo com nódulo houve uma redução significativa da média de P e do produto Ca x P. Isto se deve ao grupo de pacientes que foi operado. Quando analisamos as variáveis laboratoriais destes 15 pacientes observamos um melhor controle dos níveis

de Ca, P e Ca x P. Já os pacientes com nódulo não operados, tiveram aumento do Ca no tempo 2 ( $p=0,03$ ) sem alterações das demais variáveis.

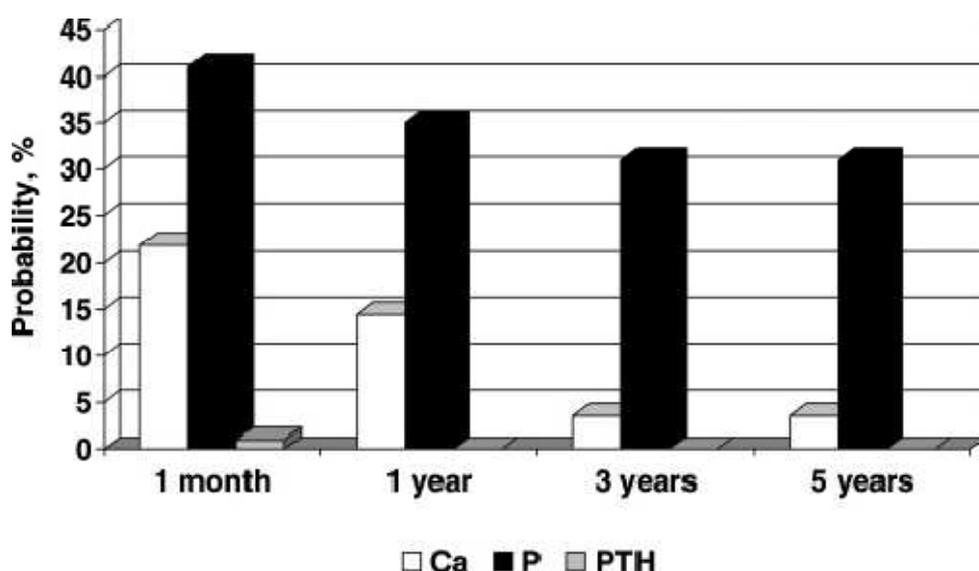
Chama a atenção que, apesar da Ptx, não houve queda dos níveis de PTH no grupo operado. A média do PTH no tempo 1 era de  $1281,1 \pm 571$  pg/mL e no tempo 2,  $1082,9 \pm 948$  pg/mL ( $p > 0,05$ ). Este estudo não avaliou a técnica cirúrgica utilizada nem os resultados anatomopatológicos das Ptx. No entanto, a Ptx permitiu melhor controle metabólico dos pacientes.

O índice de sucesso após Ptx pode ter relação com a técnica cirúrgica. As técnicas cirúrgicas utilizadas são: Ptx subtotal, Ptx total e Ptx total com auto-transplante de glândula. O fragmento de glândula transplantado pode ser colocado no músculo esternocleidomastóideo ou no antebraço do paciente. O principal argumento a favor da Ptx com auto-transplante e subtotal seria a menor possibilidade de desenvolver doença óssea adinâmica no pós-operatório, quando comparado a Ptx total. Por outro lado tem-se observado que a taxa de recorrência tem variado de 5% a 80% em alguns estudos para a Ptx subtotal e total com auto-transplante (Stracke, 1999). Mesmo após Ptx total tem havido elevação de PTH. As causas seriam glândulas supranumerárias não localizadas no ato operatório, implante de fragmentos derivados de hiperplasia nodular, implantes disseminados de células do tecido paratireoidiano na região operada (paratireomatose) (De Francisco et al, 2002). Tominaga et al (2001) publicaram resultados de 1053 pacientes submetidos a Ptx total com auto-transplante com HPTS persistente em 4% dos pacientes e incidência de HPTS recorrente de 10% no primeiro ano, 20% no quinto ano e 30% no sétimo ano após a cirurgia. Uma meta-análise de 53 publicações encontrou 501 pacientes submetidos a nova Ptx no período de 1983 a 2004, sendo 17% por HPTS persistente e de 83% por recorrência. Os achados à segunda cirurgia foram: hiperplasia do auto-transplante (49%), glândulas supranumerárias

(20%), hiperplasia remanescente (17%), glândula não percebida *in situ* (7%) e exploração negativa (5%) (Richards, 2006). Trabalho publicado há mais de duas décadas já não mostrava diferença na evolução pós-operatória de pacientes submetidos a Ptx total com ou sem autotransplante, exceto por maior necessidade de reposição de cálcio (Tagaki et al, 1984).

Os pacientes operados tinham no tempo 1 valores maiores de FA e FAO que os demais pacientes com nódulo. Isso pode ter ocorrido porque pacientes com doença osteometabólica mais grave foram encaminhados mais rapidamente para a cirurgia. Porém apesar de melhores níveis de P e Ca x P, a FA, assim como o PTH, se manteve alta no tempo 2 nos pacientes operados.

Mazzafero et al acompanharam 77 pacientes em TRS submetidos a Ptx e verificaram que mesmo após a cirurgia a maioria dos pacientes estavam fora dos valores de Ca, P e PTH recomendados pelo K/DOQI (Mazzafero et al, 2008). A maioria dos pacientes desenvolveu hipoparatiroidismo subsequente à Ptx não importando a técnica utilizada.



**Figura 6:** Probabilidade de se manter dentro das faixas recomendadas para Ca, P e PTH após paratireoidectomia. Fonte: Mazzafero et al, 2008, p. 2322.

Neste estudo os pacientes operados tinham maior tempo em TRS como encontrado na literatura. Outro estudo mostrou que os pacientes operados eram mais jovens e não diabéticos em sua maioria (Jofré et al, 2003). Um estudo retrospectivo conduzido nos EUA analisando o período de 1990-1999 evidenciou uma redução progressiva do número de paratireoidectomias em pacientes em TRS, que era de 7,16/1000 pacientes tendo caído 30% ao final de 1999 (Kestenbaum et al; 2004, B). Foram fatores relacionados à incidência de PTx: menor idade, sexo feminino, causa não diabética de IRC dialítica, aumento do tempo em TRS, sendo os principais idade e tempo em TRS. Outro estudo semelhante conduzido de 1992-2002 mostrou que a taxa de Ptx caiu no período de 1992-1998 e tornou a subir de 1998-2002. Também encontrou correlação positiva entre incidência de Ptx e menor idade, maior tempo em TRS, não ser diabético, sexo feminino, uso venoso de vitamina D (Foley et al, 2005). O fato de pacientes operados serem mais jovens pode significar um viés de seleção dos candidatos a cirurgia.

Embora a introdução de terapia endovenosa com vitamina D tenha contribuído para a redução da incidência de Ptx, a associação entre o uso de vitamina D injetável e Ptx subsequente pode refletir um HPTS mais grave e já avançado no início de acompanhamento dos pacientes. Na Itália, dados do “Registro Lombardo Dialisi e Trapianto” também verificaram associação de Ptx com maior tempo de TRS, menor idade dos pacientes, sexo feminino, não ser diabético e estar em diálise peritoneal (Malberti et al, 2001).

Foley et al (2005) encontraram mortalidade até 50% maior nos primeiros 3 a 6 meses após Ptx seguidas em longo prazo de menor mortalidade (RR = 0,6) quando comparados com não operados. Uma das causas seria que a correção do HPTS refratário melhoraria o risco cardiovascular em longo prazo à custa de uma maior mortalidade

precoce, talvez associada ao risco operatório. Outro estudo norte-americano também mostrou que a Ptx estava associada a maior mortalidade a curto prazo menor mortalidade a longo prazo em pacientes em TRS (Kestenbaum et al, 2004; A).

A presença de paratireóides aumentados à US não foi associada a maior mortalidade, maior ocorrência de eventos cardiovasculares ou cerebrovasculares ou mais alterações vasculares e ósseas em nosso estudo. Também não mostrou associação negativa com a ocorrência de transplante. Porém, quando comparamos no grupo com nódulo à US, pacientes operados e não operados, observamos maior mortalidade e maior ocorrência de eventos vasculares no grupo não operado. Um perfil metabólico pior no tempo 1, do grupo não operado, poderia justificar a maior mortalidade. No entanto, não havia diferença no perfil laboratorial entre operados e não operados no início do período de acompanhamento. Ao contrário, o grupo operado tinha maiores valores de FA e FAO no tempo 1. O melhor controle metabólico após a cirurgia pode ter contribuído para melhor sobrevida e menor morbidade.

Um estudo conduzido no Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo acompanhou 118 pacientes com HPTS grave. Comparando os pacientes operados com os não operados também encontrou maior (RR = 2,34; IC = 1,25-5,14; p=0,007) mortalidade e mais eventos cardiovasculares em pacientes que não foram operados (Costa-Hong et al, 2007). Outros trabalhos mostraram, além do melhor controle laboratorial, uma redução dos sintomas tais como: prurido, dor óssea e fraqueza muscular (Zaraca et al, 1999; Pasieka & Parsons, 2000). Utilizando tomografia computadorizada foi possível mostrar redução da calcificação vascular em pacientes submetidos a Ptx quando comparados ao tratamento clínico (Bleyer et al, 2005).

Analisando a ocorrência de óbito entre os 85 pacientes não encontramos diferenças clínicas e demográficas significativas. O grupo que evoluiu para óbito tinha

Ca, P e Ca x P significativamente maiores que os demais. Pacientes com Ca x P acima de  $55\text{mg}^2/\text{dL}^2$  tinham 50% mais chance de morte nesta população. A ocorrência prévia de evento cardiovascular ou cerebrovascular apresentou um RR de 2,25 [IC = 1,27; 3,98] de óbito, ( $p < 0,001$ ). Também a ocorrência de calcificação vascular em métodos de imagem foi associada a maior mortalidade. O PTH não foi preditor de morte nesta população uma vez que não foi diferente entre os grupos.

Quando comparamos a ocorrência de óbito somente na população com nódulo encontramos três vezes mais risco de óbito para pacientes que apresentaram eventos cardiovasculares e ou cerebrovasculares durante o tempo de acompanhamento.

Novamente ressaltamos a grande perda de dados, de até 25% em algumas análises, por falta de registro em prontuário, uma limitação do desenho deste estudo.

Há 11 anos Block et al (1998), estudando a população em hemodiálise, encontraram risco relativo de morte de 1,27 para pacientes com fósforo acima de  $6,5\text{mg}/\text{dL}$  e de 1,34 para pacientes com Ca x P maior que  $72\text{mg}^2/\text{dL}^2$ . Seis anos mais tarde associaram tal risco com níveis de P já acima de  $5\text{mg}/\text{dL}$  (Block et al, 2004). Também encontraram associação entre níveis de PTH acima de  $600\text{pg}/\text{mL}$  e risco de morte.

A causa mais comum de morte entre pacientes em TRS é cardiovascular e este cenário não tem mudado nos últimos anos. Estudos de necropsia mostram calcificação cardíaca em cerca de 60% dos pacientes em TRS. Neste contexto o fósforo parece ter papel crucial (Llach, 1999). Uma revisão sistemática recente indicou que existe uma associação independente entre níveis séricos de P e mortalidade, principalmente de causa cardiovascular e entre os níveis séricos de P e progressão da doença renal em pacientes com e sem DRC (Kanbay et al, 2009). Estudos experimentais mostraram que P pode ser capaz de transformar uma célula muscular lisa em células osteoblásticas

através de um mecanismo envolvendo o co-transportador Pit-1. O fósforo induz a expressão de marcadores ósseos e mineralização da matriz extracelular. Proteínas ósseas incluindo osteonectina, osteopontina, sialoproteína, colágeno tipo I e fosfatase alcalina também foram identificadas em calcificações ectópicas (Kanbay et al, 2009). A calcifilaxia é a expressão clínica mais aterrorizante destas modificações.

Estudo conduzido na população americana em hemodiálise identificou forte relação entre níveis elevados de P, Ca x P, e PTH e morte de causa cardíaca, especialmente doença coronariana e morte súbita (Ganesh et al, 2001). Pacientes com P acima de 6,5 mg/dL tinham RR de 1,41 (  $p < 0,0005$ ) para morte por doença coronariana. O mecanismo parecer ser a aceleração da calcificação das placas e sua conseqüente instabilidade (Ganesh et al, 2001).

Outro estudo com 1629 pacientes do *Netherlands Cooperative Study on Adequacy of Dialysis* (NECOSAD) comparou pacientes em HD com pacientes em diálise peritoneal (DP). Pacientes em DP eram mais jovens, tinham maior função renal residual, maior nível de Ca e menores níveis de P e Ca x P. Este estudo encontrou um aumento significativo da mortalidade cardiovascular com RR de 2,2 para P e 2,4 para Ca x P acima dos níveis sugeridos pelo K/DOQI. Para a população em HD o RR para morte de causa cardiovascular foi de 1,5 para o P e 1,5 para Ca x P (Noordzij et al, 2006). Neste estudo não foi encontrada relação entre níveis aumentados de PTH e mortalidade.

Porém, sabe-se que o PTH elevado pode ser responsável por uma série de alterações vasculares e cardíacas em pacientes em TRS, podendo levar a hipertensão por acúmulo de cálcio nas células musculares lisas. Está associado à hipertrofia de ventrículo esquerdo e aumento da massa muscular cardíaca através de efeitos tróficos diretos nos miócitos cardíacos e, indiretamente, por efeitos na hipertensão arterial,

anemia, e alterações nos pequenos e grandes vasos (Hörl, 2004). Além disso, o PTH tem sido implicado em várias anormalidades vistas em pacientes com IRC: osteodistrofia com maior risco de fraturas, disfunção do sistema imunológico, dificuldade de controle da anemia. Altos níveis de PTH podem inclusive diminuir o ATP das ilhotas pancreáticas aumentando o nível intracelular de cálcio e prejudicando a secreção de insulina (Hörl, 2004).

Dados do DOPPS mostraram que, a maioria dos pacientes em TRS, apresentava valores de Ca, P, Ca x P e PTH fora dos níveis recomendados. Altos níveis destes elementos foram associados com maior mortalidade, e havia muita irregularidade na prescrição de vitamina D nestes pacientes (Young et al, 2005). Outra revisão sistemática também encontrou relação entre os parâmetros minerais e todas as causas de mortalidade, mortalidade cardiovascular e eventos cardiovasculares em pacientes em diálise (Covik et al, 2009).

Mesmo estudos conduzidos em população não portadora de DRC mostraram associação entre PTH e mortalidade, mesmo em níveis ainda dentro da faixa de normalidade (Carlstedt et al, 1997; Hagström et al, 2009). Estudos semelhantes também associaram o P a maior risco de hipertrofia ventricular esquerda, eventos cardiovasculares e mortalidade na população geral (Foley, 2009). Recentemente um estudo mostrou que altos níveis de P, mesmo dentro dos valores de referência, em adultos jovens com função renal normal, eram fator de risco para desenvolver calcificação de artéria coronária detectada à tomografia computadorizada (Foley et al, 2009).

Embora pareça evidente associação de altos níveis de Ca, P e PTH em várias combinações possíveis e morbidade e mortalidade, principalmente relacionada a eventos cardiovasculares, não está claro como a Ptx pode reduzir estes índices. Apesar disso a

população operada apresentou menor mortalidade nos 49 meses de acompanhamento, porém não houve correlação significativa entre PTH e mortalidade. A média de PTH nem sequer foi diferente comparando-se os dois tempos de estudo. Ora, se o sucesso de uma cirurgia de Ptx se mede pela queda dos níveis séricos de PTH, como explicar melhor evolução clínica de uma população onde a cirurgia não foi efetiva? Seria apenas uma seleção natural ou estes pacientes apresentariam outros fatores protetores ainda não identificados? Vimos que a população operada conseguiu melhor controle dos níveis de Ca e P, mesmo sem queda do PTH.

Este estudo possui algumas limitações. O número de pacientes foi pequeno e nosso estudo não foi idealizado para comparar tratamento clínico com o tratamento cirúrgico. Não houve randomização para os tipos de tratamento e quase todos os pacientes já haviam sido tratados clinicamente. Uma associação entre o número de glândulas encontradas à US e o resultado anátomo-patológico com a técnica cirúrgica poderia ter sido feita. Porém, dificuldade na consulta aos prontuários, falta de registros, não padronização da técnica cirúrgica e perda de material e exames foram obstáculos encontrados.

As causas de óbito nesta população não foram avaliadas. A não correção dos níveis de Ca pela albumina e a não avaliação de outros parâmetros nutricionais e de impacto em morbimortalidade podem ter sido limitantes na análise dos resultados. Dados estatísticos deste Centro de Nefrologia mostram que 90% dos pacientes durante um ano de avaliação possuíam albumina acima de 3,5g/dL. Não sabemos se em nossa amostra de pacientes esta proporção foi a mesma.

Somente pudemos recuperar os dados dos pacientes que faleceram. A taxa de transplante não foi diferente nos grupos com e sem nódulo, operados e não operados,

nem teve associação com mortalidade. Os demais dados destes pacientes transplantados não foram encontrados para uma análise mais profunda.

Nos tempos atuais dispomos de outras opções terapêuticas além da cirurgia convencional para tratamento do HPTS. A ultrassonografia intervencionista das glândulas paratireóides tem se mostrado boa ferramenta no controle do HPTS, principalmente em pacientes com pequeno número de glândulas aumentadas (Fukagawa et al, 1996; Kitaoka, 2003). Pesquisadores japoneses desenvolveram técnicas de injeção percutânea guiada por US de álcool (etanol) e vitamina D (calcitriol, 22-oxacalcitriol) em glândulas aumentadas, com bons resultados em longo prazo tendo sido proposto inclusive um protocolo específico para este fim (Kitaoka et al, 2003; Tanaka et al, 2003; Fukagawa et al, 2003).

A descoberta dos CaSR possibilitou um novo entendimento do HPTS e do papel desempenhado por cada protagonista do metabolismo mineral, além de abrir novas opções terapêuticas para seus distúrbios. No entanto, ainda não existem grandes estudos randomizados que avaliem o efeito da terapia com calcimiméticos na morbidade e mortalidade cardiovascular em pacientes com HPTS.

Por outro lado, estudos têm demonstrado a associação positiva entre o uso de análogos da vitamina D e sobrevida em pacientes com IRC dialítica (Teng et al, 2005; Zadeh et al, 2006; Wetmore & Quarles, 2009). Acredita-se que, pelos seus efeitos pleiotrópicos, os análogos da vitamina D sejam essenciais aos pacientes com IRC dialítica. Porém, ainda há de se definir um protocolo ideal, mais individualizado, para o tratamento do HPTS, que provavelmente, deverá envolver um quelante de fósforo, calcimiméticos e o uso criterioso de análogos de vitamina D.

Se muito temos que caminhar no tratamento do HPTS, mais ainda no que se refere ao diagnóstico da doença. Arakawa et al (2006) relataram a ocorrência de novas

formas ativas moleculares de fragmentos de PTH que podem ser secretadas por um clone específico em casos de HPTS com hiperplasia nodular, que podem causar erros de interpretação nos testes laboratoriais utilizados para detecção do hormônio. Ainda não se sabe qual a relevância clínica destes fragmentos.

Neste trabalho evidenciamos necessidade de adequação dos serviços de nefrologia para serem fornecedores de material para estudo e pesquisa. Devido falta de padronização e registros organizados muitos dados se perderam e não foram analisados. A atuação da comunidade nefrológica junto aos gestores poderia melhorar os protocolos de abordagem do HPTS facilitando o manejo do mesmo.

Assim sendo, enquanto não percorremos este longo caminho, resta-nos zelar pelo melhor controle clínico e metabólico possível a fim de prevenir o surgimento do HPTS ou minimizar os seus danos, e trabalhar para que linhas de pesquisa sejam criadas neste sentido.

## 8. CONCLUSÕES

Pacientes com PTH acima de 800pg/mL com nódulo de paratireóides apresentam pior perfil osteometabólico que pacientes sem nódulo.

A ultrassonografia de paratireóides não pode predizer resposta ao tratamento clínico em pacientes com PTH acima de 800pg/mL.

A ultrassonografia de paratireóides também não é capaz de predizer eventos vasculares ou mortalidade neste grupo de pacientes.

Hipercalcemia, hiperfosfatemia e aumento do produto cálcio x fósforo estão associados com maior mortalidade nesta população.

A paratireoidectomia melhora o controle os níveis de cálcio, fósforo e produto Ca x P em pacientes com nódulo e PTH acima de 800mg/dL.

Pacientes com HPTS grave submetidos à paratireoidectomia apresentam maior sobrevida quando comparados com os que permanecem em tratamento clínico.

A paratireoidectomia em pacientes com HPTS grave esta associada com menor ocorrência de eventos vasculares.

## 9. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Al-Aly, Ziyad. The new role of calcimimetics as vasculotropic agents. *Kidney Int* 2009; 75(1): 9-12

ANVISA - Resolução RDC nº 154, de 15 de junho de 2004. Estabelece o Regulamento Técnico para o funcionamento dos Serviços de Diálise. Diário Oficial da União; Poder Executivo, de 17 de junho de 2004: Disponível em: <<http://e-legis.anvisa.gov.br/leisref/public/showAct.php?id=11539>> Acesso em: 10 de agosto de 2009.

Arakwa T, D'Amour P, Rousseau L, Brossard JH, Sakai M, Kasumoto H, Igaki N, Goto T, Cantor T, Fukagawa M. Overproduction and secretion of a novel Amino-terminal form of parathyroid hormone from a severe type of parathyroid hyperplasia in uremia. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006; 1(3): 535-531

Atsumi K, Kushida K, Yamazaki K, Shimizu S, Ohmura A, Inoue T. Risk factors for vertebral fractures in renal osteodystrophy. *Am J Kidney Dis* 1999; 33(2): 287-293

Bleyer AJ, Burkart J, Piazza M, Russel G, Rohr M, Carr JJ. Changes in cardiovascular calcification after parathyroidectomy in patients with ESRD. *Am J Kidney Dis* 2005; 46(3): 464-469

Block GA, Klassen PS, Lazarus JM, Ofsthun N, Lowrie EG, Chertow GM. Mineral metabolism, mortality, and morbidity in maintenance hemodialysis. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15(8): 2208-18

Block GA, Hulbert-Shearon TE, Levin NW, Port FK. Association of serum phosphorus and calcium x phosphate product with mortality risk in chronic hemodialysis patients: a national study. *Am J Kidney Dis* 1998; 31(4): 607-617

Block GA, Port FK: Re-evaluation of risks associated with hyperphosphatemia and hyperparathyroidism in dialysis patients: recommendations for a change in management. *Am J Kidney Dis* 2000; 35(6): 1226-1237

Braun J, Oldendorf M, Moshage W, Heidler R, Zeitler E, Luft FC. Electron beam computed tomography in the evaluation of cardiac calcification in chronic dialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1996; 27(3): 394-401

Budisavljevic M, Cheek D, Ploth D: Calciphylaxis in chronic renal failure. *J Am Soc Nephrol* 1996; 7(7): 978-982

Canadillas S, Canalejo A, Santamaria R, Rodriguez ME, Estepa JC, martin-Malo A, Bravo J, Ramos B, Aguilera-Tejero E, Rodriguez M, Almaden Y. Calcium-sensing receptor expression and parathyroid hormone secretion in hyperplastic parathyroid glands from humans. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16(7): 2190-2197

Cannata-Andía JB, Carrera F. The pathophysiology of secondary hyperparathyroidism and the consequences of uncontrolled mineral metabolism in chronic kidney disease: the role of COSMOS. *Nephrol Dial Transplant Plus* 2008; [Suppl 1]: S2–S6

Carvalho AB, Lucca LJ, Kubrusly M, Jorgetti V. Fisiopatologia, Clínica e Tratamento da Osteodistrofia Renal *in*: Riella MC, ed. *Princípios de Nefrologia e Distúrbios Hidroeletrólitos 4th*, Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2002: 494 – 502

Carlstedt F, Lind L, Wide L, Lindahl B, Hanni A, Rastad J, Ljunghall S. Serum levels of parathyroid hormone are related to the mortality and severity of illness in patients in the emergency department. *Eur J Clin Invest* 1997; 27: 977-981

Costa AF, Reis LM, Ribeiro MC, Moyses RM, Jorgetti V. Effects of calcitriol on parathyroid function and on bone remodelling in secondary hyperparathyroidism. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18(4): 743-749

Costa-Hong V, Jorgetti V, Gowdak LHW, Moyses RMA, Krieger EM, De Lima JGG. Parathyroidectomy reduces cardiovascular events and mortality in renal hyperparathyroidism. *Surgery* 2007; 142: 699-703

Covic A, Kothawala P, Bernal M, Robbins S, Chalia A, Goldsmith D. Systematic review of the evidence underlying the association between mineral metabolism disturbances and risk of all-cause mortality, cardiovascular mortality and cardiovascular events in chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24(5): 1506-1523

Cunningham J. Achieving therapeutic targets in the treatment of secondary hyperparathyroidism. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19[Suppl 5]: 9-14

D'Amour P. Circulating PTH molecular forms: What we know and what we don't. *Kidney Int* 2006; 70[Suppl 102]: S29–S33

De Francisco ALM, Fresnedo GF, Rodrigo E, Piñera C, Amado JA, Arias M. Parathyroidectomy in dialysis patients. *Kidney Int* 2002; 61 [Suppl 80]: S161–S166

Delmez JA, Slatopolsky E. Hyperphosphatemia. Its consequences and treatment in patients with chronic renal disease. *Am J Kidney Dis* 1992; 19(4): 303-317

Drueke T, Martin D, Rodriguez M. Can calcimimetics inhibit parathyroid hyperplasia? Evidence from preclinical studies. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22(7): 1828–1839

Dusso AS, Sato T, Arcidiacono MV, Alvarez-Hernandez D, Yang J, Gonzalez-Suarez I, Tominaga Y, Slatopolsky E. Pathogenic mechanisms for parathyroid hyperplasia. *Kidney Int* 2006; 70[Suppl 102]: S8-S11

Eknoyan, G, Levin A, Levin, N. K/DOQI Clinical Practice guidelines for bone metabolism and disease in Chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2003; 42(4) [Suppl 3]: S1-201. Disponível em: <<http://www.ajkd.org>> Acesso em: 10 de agosto de 2009

Foley NR, Li S, Liu S, Gilbertson DT, Chen SC, Collins A. The fall and rise of parathyroidectomy in US hemodialysis patients, 1992 a 2002. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16(1): 210-218

Foley RN. Phosphate levels and cardiovascular disease in the general population. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009; 4: 1136-1139

Foley RN, Collins AJ, Herzog C, Ishani A, Kalra PA. Serum phosphorus levels associate with coronary atherosclerosis in young adults. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20(2): 397-404

Fukagawa M, Nakanish S, Kazama JJ. Basic and clinical aspects of parathyroid hyperplasia in chronic kidney disease. *Kidney Int* 2006; 70 [Suppl 102]: S3-S7

Fukagawa M, Kitaoka M, Yi H, Fukuda N, Matsumoto T, Ogata E, Kurokawa/k. Serial evaluation of parathyroid size by ultrasonography is another useful marker for the long term prognosis of calcitriol pulse therapy in chronic dialysis patients. *Nephron* 1994; 68(2): 221-228

Fukagawa M, Tominaga Y, Kitaoka M, Kakuta T, Kurokawa K. Medical and surgical aspects of parathyroidectomy. *Kidney Int.* 1999; 56 [Suppl 73]: 65-69

Fukagawa M, Kitaoka M, Kurokawa K. Ultrasonographic intervention of parathyroid hyperplasia in chronic dialysis patients: a theoretical approach. *Nephrol Dial Transplant* 1996; 11 [Suppl 3]: 125-129

Fukagawa M, Kitaoka, Tominaga Y, Akizawa T, Kakuta T, Onoda N, Koiwa F, Yumita S, Kurokawa K Guidelines for percutaneous ethanol injection therapy of the

parathyroid glands in chronic dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18 [Suppl 3]: 31-33

Fukagawa M, Yumita S, Akizawa T, Uchida E, Tsukamoto Y, Iwasaki M, Koshikawa S, KRN1493 study group Cinacalcet (KRN 1493) effectively decreases the serum intact PTH level with favourable control of the serum phosphorus and calcium levels in Japanese dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23(1): 328-335

Ganesh SK, Stack AG, Levin NW, Hulbert-Shearon, Port FK. Association of elevated serum PO<sub>4</sub>, Ca x PO<sub>4</sub> product, and parathyroid hormone with cardiac mortality risk in chronic hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12(10): 2131-2138

Gogusev J, Duchambon P, Hory B, Giovanini M, Goureau Y, Sarfati E, Drueke TB. Depressed expression of calcium receptor in parathyroid gland tissue of patients with hyperparathyroidism. *Kidney Int* 1997; 51(1): 328-336

Guh JY, Chen HC, Chuang HY, Huang SC, Chien LC, Lai YH. Risk factors and risk for mortality of mild hypoparathyroidism in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2002; 39(6): 1245-1254

Gutierrez O, Isakova T, Rhee E, Shah A, Holmes J, Collerone G, Jüppner H, Wolf M. Fibroblast Growth Factor-23 mitigates hyperphosphatemia but accentuates calcitriol deficiency in chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16(7): 2205-2215

Hagström E, Hellman P, Larson TE, Ingelsson E, Berglund L, Sundström J, Melhus H, Held C, Lind L, Michaëlsson K, Arnlöv J. Plasma parathyroid hormone and the risk of cardiovascular mortality in the community. *Circulation* 2009; 119(21): 2765-2771

Hamada C, Fukui M, Sakamoto T, Koizumi M, Ashiguro C, Osada S, Shou I, Hayashi K, Tomino Y. Evaluation of parathyroid hyperplasia by ultrasonographic examination in patients with end-stage renal failure before and at initiation of dialysis. *Nephrology* 2003; 8(3): 116-120

Hörl WH. The clinical consequences of secondary hyperparathyroidism: focus on clinical outcomes. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19 [Suppl 5]: 2-8

Hristova EN & Henry JB. Intermediários Metabólicos, Íons Inorgânicos e Marcadores Bioquímicos do Metabolismo Ósseo in: Henry JB, ed. *Diagnósticos clínicos e tratamento por métodos laboratoriais 20th*, Barueri, São Paulo: Manole, 2008: 209 – 243. Título original: *Clinical diagnosis and management by laboratory methods*.

Indriadson O, Heath III H, Khosla S, Yohay D, Quarles LD. Non-suppressible parathyroid hormone secretion is related to gland size in uremic secondary hyperparathyroidism. *Kidney Int* 1996; 49(6): 1663-1671

Jofré R, Gómez JML, Menargués J, Paolo JR, Guinsburg M, Villaverde T, Flores IP, Carretero D, Benitez PR, Garcia RP. Parathyroidectomy: Whom and When? *Kidney Int* 2003; 63[ Suppl 83]: S97-S100

Jorna FH, Tobe´ TJM, Huisman RM, de Jong PE, Plukker JTM, Stegeman CA. Early identification of risk factors for refractory secondary hyperparathyroidism in patients with long-term renal replacement therapy. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19(5): 1168–1173

Kanbay M, Goldsmith D, Akcay A, Covic A. Phosphate – the silent stealthy cardiorenal culprit in all stages of chronic kidney disease. *Blood Purification* 2009; 27(2): 220-230

Kates DM, Sherrard DJ, Andress DL. Evidence that serum phosphate is independently associated with serum PTH in patients with chronic renal failure. *Am J Kidney Dis* 1997; 30(6): 809 – 813

Katoh N, Nakayama M, Shigematsu T, Yamamoto H, Sano K, Saito I, Nakano H, Kasa K, Kubo H, Sakai S, Kawaguchi Y, Hosoya T. Presence of sonographically detectable parathyroid glands can predict resistance to oral pulsed-dose calcitriol treatment of secondary hyperparathyroidism. *Am J Kidney Dis* 2000; 35(3): 465-468

Kazama JJ, Sato F, Omori K, Hama H, Yamamoto S, Maruyama H, Narita I, Gejyo F, Yamashita T, Fukumoto S, Fukagawa M. Pretreatment serum FGF-23 levels predict the efficacy of calcitriol therapy in dialysis patients. *Kidney Int* 2005; 67(3): 1120–1125

Kestenbaum B, Andress DL, Schwartz SM, Gillen DL, Seliger SL, Jadav PR, Sherrard DJ, Stehman-Breen C. Survival following parathyroidectomy among United States dialysis patients. *Kidney Int* 2004; 66(5): 2010-2016 - A

Kestenbaum B, Seliger SL, Gillen DL, Wasse H, young B, Sherrard DJ, Weiss NS Stheman-Breen. Parathyroidectomy rates among United States dialysis patients: 1990-1999. *Kidney Int* 2004; 65(1): 282-288 – B

Khatri N, Adamson T, Johnson KS, Hill MC. Ultrasound of thyroid and parathyroid glands. *Ultrasound Q* 2003; 19(4): 162-76

Khosla S, Melton LJ III, Wermers RA, Crowson CS, O'Fallon W, Riggs B. Primary hyperparathyroidism and the risk of fracture: a population-based study. *J Bone Miner Res* 1999; 14: 1700-1707

Kitaoka M. Ultrasonographic diagnosis of parathyroid glands and percutaneous ethanol injection therapy. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18 [Suppl 3]: 27-30

Kitaoka M, Onoda N, Kitamura H, Koiwa F, Tanaka M, Fukagawa M. Percutaneous calcitriol injection therapy (PCIT) for secondary hyperparathyroidism: multicentre trial. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18 [Suppl 3]: 38-41

Koleganova N, Piecha G, Ritz E, Schmitt CP, Gross M A calcimimetic (R-568), but not calcitriol, prevents vascular remodeling in uremia *Kidney Int* 2009; 75(1): 60-71

Kovesdy CP, Ahmadzadeh S, Anderson JE, Kalantar-Zadeh K. Secondary hyperparathyroidism is associated with higher mortality in men with moderate to severe chronic kidney disease. *Kidney Int* 2008; 73(11): 1296–1302

Lewin E, Olgaard K. Influence of parathyroid mass on regulation of PTH secretion. *Kidney Int* 2006; 70 [Suppl 102]: S16-S21

Llach F. Hyperphosphatemia in end-stage renal disease patients: Pathophysiological consequences. *Kidney Int* 1999; 56 [Suppl73]: S31-S37

Locatelli F. The need for better control of secondary hyperparathyroidism. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19 [Suppl 5]: V15-19

Malberti F, Marcelli D, Conte F, Limido A, Spotti D, Locatelli F. Parathyroidectomy in patients on renal replacement therapy: an epidemiologic study. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12(6): 1242-1248

Mazzaferro S, Pasquali M, farcomeni A, Vestri AR, Filippini A, Romani AM, Barresi G, Pugliese F. Parathyroidectomy as a therapeutic tool for targeting the recommended NKF-K/DOQI™ ranges for serum calcium, phosphate and parathyroid hormone in dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23(7): 2319-2323

Mendes V, Jorgetti V, Nemeth J. Secondary hyperparathyroidism in chronic hemodialysis patients: A clinical-pathological study. *Proc Eur Dial Transplant Assn* 1983; 20: 731-738

Nakanish S, Kazama JJ, Nii-Kono T, Omori K, Yamashita T, Fukumoto S, Gejyo F, Shigematsu T, Fukagawa M. Serum fibroblast growth factor-23 levels predict the future refractory hyperparathyroidism in dialysis patients. *Kidney Int* 2005; 67(3): 1171-1178

Naves-Diaz M, Alvarez-Hernandez D, Passilick-Deetjen J, Guinsburg A, Marelli C, Rodriguez-Puyol D, Cannata-Andia JB. Oral active vitamin D is associated with improved survival in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2008; 74(8): 1070-1078

Noordzij M, Korevaar JC, Bos WJ, Boeschoten EW, Dekker FW, Bossuyt PM, Krediet RT. Mineral metabolism and cardiovascular morbidity and mortality risk: peritoneal dialysis patients compared with haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21(9): 2513-2520

Okuno S, Ishimura E, Kitatani K, Chou H, Nagasue K, Maekawa K, Izumotani T, Yamakawa T, Imanishi Y, Shoji T, Inaba M, Nishizawa Y. Relationship between parathyroid gland size and responsiveness to maxcalcitriol therapy in patients with secondary hyperparathyroidism. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18(12): 2613-2621

Pagano M. & Gauvreau K. *Princípios de Bioestatística 1ª ed.* São Paulo: Thomson Pioneira, 2003

Pasieka JL, Parsons LL. A prospective surgical outcome study assessing the impact of parathyroidectomy on symptoms in patients with secondary and tertiary hyperparathyroidism. *Surgery* 2000; 128: 531-539

Randel SB, Gooding GAW, Clark OH, Stein RM, Winkler B. Parathyroid variants: US evaluation. *Radiology* 1987; 165: 191-194

Reis LM, Jorgetti V. Distúrbios do Cálcio e do Fósforo *in*: Zatz, R ed. *Fisiopatologia Renal 2nd* São Paulo: Atheneu, 2002: 245 – 260

Richards ML, Wormuth J, Bingener J, Sirinek K. Parathyroidectomy in secondary hyperparathyroidism: Is there an optimal operative management? *Surgery* 2006; 139: 174-180

Rodriguez M, Canalejo A, Garfia B, Aguilera E, Almaden Y. Pathogenesis of refractory secondary hyperparathyroidism. *Kidney Int* 2002; 61[Suppl 80]: 155-160

Salem MM. Hyperparathyroidism in hemodialysis population: A survey of 612 patients. *Am J Kidney Dis* 1997; 29(6): 862-865

Schöming M, Ritz E. Management of disturbed calcium metabolism in uraemic patients: Indications for parathyroidectomy. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15 [Suppl 5]: 25-29

Schwartz S, Trivedi BK, Klantar-Zadeh K, Kovesdy CP. Association of disorders in mineral metabolism with progression of chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006; 1(4): 825-831

SES de Minas Gerais - Resolução SES N. ° 0267, de 08 de outubro de 2003: Disponível em: <[http://www.saude.mg.gov.br/atos\\_normativos/resolucoes/2003](http://www.saude.mg.gov.br/atos_normativos/resolucoes/2003)> Acesso em: 10 de agosto de 2009

Stracke S, Jehle PM, Sturm D, Schoenberg MH, Widemaler U, Beger HG, Keller F. Clinical course after total parathyroidectomy without autotransplantation in patients with end-stage renal failure. *Am J Kidney Dis* 1999; 33(2): 304-311

Szeto CC & Kam-Tao Li P. The use of vitamin D analogues in chronic kidney diseases: possible mechanisms beyond bone and mineral metabolism. *Nephrol Dial Trnsplant Plus* 2009; 2(3): 205-212

Tagaki H, Tominaga Y, Uchida K, Yamada N, Kawai M, Kano T, Morimoto T Subtotal versus total parathyroidectomy with forearm autograft for secondary hyperparathyroidism in chronic renal failure. *Ann Surg* 1984; 18-23

Tanaka M, Nakanishi S, Komaba H, Itoh K, Matsushita K, Fukagawa M. Association between long-term efficacy of cinacalcet and parathyroid gland volume in haemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism. *Nephrol Dial Transplant Plus* 2008; 1[Suppl 3]: S49-S53

Tanaka R, Kakuta T, Fujisaki T, Tanaka S, Hideto Sakai, Kiyoshi K, Saito A Long-term (3 years) prognosis after percutaneous ethanol injection therapy guided by colour Doppler ultrasonography. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18 [Suppl 3]: 58-61

Teng M, Wolf M, Ofsthun NM, Lazarus JM, Hernán MA, Camargo Jr CA, Thadhani R. Activated injectable vitamin D and hemodialysis survival: a historical cohort study. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16(4): 1115-1125

Tokumoto M, Tsuruya K, Fukuda K, Kanai H, Kuroki S, Hirakata H. Reduced p21, p27 and vitamin D receptor in the nodular hyperplasia in patients with advanced secondary hyperparathyroidism. *Kidney Int* 2002; 62(4): 1196–1207

Tomic-Brzac H, Pavlovic D. Ultrasonography methods in the diagnosis of renal osteodystrophy. *Acta Méd Croatica* 2004; 58(1): 43-49

Tomić Brzac H, Pavlovic D, Halbauer M, Pasini J. Parathyroid sonography in secondary hyperparathyroidism: correlation with clinical findings. *Nephrol Dial Transplant* 1989; 4(1): 45-50

Tominaga Y, Tanaka Y, Sato K, Nagasaka T, Takagi H. Histology, pathophysiology and indications for surgical treatment of renal hyperparathyroidism. *Semin Surg Oncol* 1997; 13: 78-86

Tominaga Y. Current status of parathyroidectomy for secondary hyperparathyroidism in Japan. *Nephrol Dial Transplant Plus* 2008; 1 [Suppl 3]: 35–38

Tominaga Y, Uchida K, Haba T, Katayama A, Sato T, Hibi Y, Numano M, Tanaka Y, Inagaki H, Watanabe I, Hachisuka T, Takagi H. More than 1000 cases of total parathyroidectomy with forearm autograft for renal hyperparathyroidism. *Am J Kidney Dis* 2001; 38[Suppl 4]: 168-171

Velásquez-Meléndez G, Martins IS, Cervato AM, Forné NS, Marucci MFN. Consumo alimentar de vitaminas e minerais em adultos residentes em área metropolitana de São Paulo, Brasil. *Rev. Saúde Pública*, 1997; 31 (2): 157-162.

Vestergaard P, Mollerup CL, Frokjaer VG, Christiansen P, Blichert-Toft M, Mosekilde L. Cohort study of risk of fracture before and after surgery for primary hyperparathyroidism. *Brit Med J* 2000; 321(7261): 598-602

Vulpio C, Bossola M. Are parathyroid glands detectable by ultrasound also in normal PTH range haemodialysis patients? *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23(12): 4076-4077

Wetmore JB, Quarles LD. Calcimimetics or vitamin D analogs for suppressing parathyroid hormone in end-stage renal disease: time for a paradigm shift? *Nature Clin Pract Nephrol* 2009; 5(1): 24-33

Wolf M, Shan A, Gutierrez O, Ankers E, monroy M, Tamez H, Steele D, Chang Y, Camargo CA, Tonelli M, Thadhani R. Vitamin D levels and early mortality among incident hemodialysis patients. *Kidney Int* 2007; 72(8): 1004-1013

Yano S, Sugimoto T, Tsukamoto T, Chihara K, Kitazawa S, maeda S, Kitazawa R. Association of decreased calcium-sensing receptor expression with proliferation of parathyroid cells in secondary hyperparathyroidism. *Kidney Int* 2000; 58(5): 1980-1986

Young EW, Albert JM, Satayathum S, Goodkin DA, Pisoni RL, Akiba T, Akizawa T, Kurokawa K, Bommer J, Piera L, Port FK. Predictors and consequences of altered mineral metabolism: the Dialysis Outcomes and Practice Study. *Kidney Int* 2005; 67(3): 1179-1187

Zadeh KK, Zuwae N, Regidor DL, Kovesdy CP, Kilpatrick RD, Shinaberger CS, McAllister CJ, Budoff MJ, Salusky IB, Kopple JD. Survival predictability of time-varying indicators of bone disease in maintenance hemodialysis patients. *Kidney Int* 2006; 70(4): 771-780

Zaraca F, Mazzafero S, Catarci M, Saputelli A, Alo P, Carboni M. Prospective evaluation of total parathyroidectomy and autotransplantation for the treatment of secondary hyperparathyroidism. *Arch Surg* 1999; 134: 68-72

## APÊNDICE 1

### Termo de consentimento livre e esclarecido

**Título do Projeto:** “ULTRA-SONOGRAFIA DE PARATIREÓIDES NA INDICAÇÃO DO TRATAMENTO DO HIPERPARATIREOIDISMO SECUNDÁRIO EM PACIENTES EM TERAPIA RENAL SUBSTITUTIVA”

**Investigadores:** Pesquisadora: Dra Cláudia Ribeiro  
Orientador: Dr. Lucas José de Campos Machado  
Co-orientadora: Dra. Maria Goretti Moreira Guimarães Penido  
Colaboradora: Dra Flávia Costa Carvalho Leão

**Objetivos e justificativa:**

Você está sendo convidado/a para participar de um estudo clínico para avaliar a utilidade do ultra-som de glândulas paratireóides como exame para avaliar os pacientes renais crônicos em diálise no tratamento do hiperparatireoidismo secundário.

O hiperparatireoidismo secundário é uma doença que se desenvolve na insuficiência renal crônica devido a distúrbios do cálcio, fósforo e vitamina D. A vitamina D (Alfad<sup>R</sup>, Alfacalcidol<sup>R</sup>, Calcitriol<sup>R</sup>, Calcigex<sup>R</sup>) venosa ou oral tem se mostrado um bom tratamento para pacientes com hiperparatireoidismo secundário em diálise.

Alguns pacientes são freqüentemente resistentes ao tratamento com vitamina D e o PTH do sangue aumenta muito. O aumento do PTH no sangue pode causar alterações ósseas importantes e graves. O aumento do PTH no sangue pode causar também aumento do tamanho das glândulas ou nódulos sendo necessário o tratamento cirúrgico. O ultra-som pode ser um exame útil, indolor, apesar de desconfortável, capaz de identificar se a glândula está aumentada.

Ainda existem muitas dúvidas sobre as causas, a evolução e o tratamento dessa doença. É preciso que novos estudos sejam feitos para avaliar as causas e o melhor tratamento.

**Procedimentos:**

Na primeira consulta o/a médico/a irá examiná-lo (a). Serão feitas algumas perguntas sobre a sua história médica, após o que será realizado o exame físico. Esses dados serão anotados no seu prontuário

Posteriormente, você será submetido ao ultra-som das glândulas e isso será agendado previamente.

Se os exames estiverem muito alterados (PTH muito alto ou glândula muito aumentada de tamanho) você será encaminhado para tratamento mais especializado.

### **Questões:**

Eu, Dra Cláudia Ribeiro e Dra Flávia Leão, médicas pesquisadoras e responsáveis por esta avaliação, explicaremos claramente todos os procedimentos e buscaremos esclarecer todas as suas dúvidas. Caso você apresente qualquer questão a respeito do estudo ou se algo acontecer neste intervalo, você poderá sempre entrar em contato conosco.

- Dr Lucas José de Campos Machado, nos telefones 32918799 e cel 97839965 ou no endereço: Rua Tenente Brito Melo, 1355/902 Barro Preto, BH
- Dra Maria Goretti Mreira Guimarães Penido, nos telefones 32388169 e cel 99932524 ou no endereço: Rua Piauí, 420, bairro Santa Efigênia – Centro de Nefrologia da Santa Casa de Belo Horizonte
- Dra Cláudia Ribeiro nos telefones 32388169 e cel 99794021 ou no endereço: Rua Piauí, 420, bairro Santa Efigênia – Centro de Nefrologia da Santa Casa de Belo Horizonte

Telefone de contato do Comitê de Ética em Pesquisa do Centro de Pós-Graduação da Santa Casa de Belo Horizonte: 32388838

### **Benefícios:**

Você pode não se beneficiar diretamente ao participar deste estudo. Por outro lado, o seguimento clínico de sua doença está assegurado em nosso serviço.

### **Alternativas – Direito à Recusa:**

Sua participação no estudo é voluntária e, caso se recuse a participar ou se retire do estudo, isso não afetará sua relação com o seu médico ou qualquer outro profissional que cuide de sua saúde. Além disso, as suas necessidades clínicas não serão comprometidas pelo fato de você não participar do estudo.

### **Riscos:**

Uma vez que você não será submetido a uso de medicamentos diferentes daqueles que você já usa e nenhum exame realizado é invasivo, o estudo é praticamente isento de maiores riscos.

### **Caráter Confidencial:**

Todos os registros identificando você serão mantidos de modo confidencial e a sua identidade será conhecida apenas pelo seu médico e os responsáveis pela pesquisa. Sua identidade também será mantida de modo confidencial inclusive quando este estudo for



## ANEXO 1



1

### COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

#### PARECER CONSUBSTANCIADO

**Registro CEP:** 011/2005 (Este número deve ser citado nas correspondências referentes a este projeto).

**Título:** "Ultra-sonografia de Paratireoides na Indicação do Tratamento do Hiperparatireoidismo Secundário".

**Pesquisadora Responsável:** Dra. Cláudia Ribeiro

**Instituição:** Santa Casa de Misericórdia de Belo Horizonte

#### Introdução:

O aumento da sobrevivência dos pacientes com o advento de melhores técnicas de tratamento permitiu que se observasse melhor a doença óssea em toda sua gama de manifestações. No hipertireoidismo secundário a insuficiência renal crônica ocorre, sendo um estímulo à síntese e secreção de PTH e proliferação das células da paratireide, ou seja, hiperplasia.

#### Objetivos:

Avaliar a utilidade da ultra-sonografia de paratireóides como exame para selecionar pacientes renais crônicos em terapia renal substitutiva para o tratamento clínico ou cirúrgico do hiperparatireoidismo secundário.

#### Desenho e Metodologia:

Serão estudados 400 pacientes em tratamento dialítico no Centro de Nefrologia da Santa Casa de Belo Horizonte, de todas as faixas etárias e de ambos os sexos. Os pacientes serão recrutados para o estudo quando em tratamento dialítico no referido centro.

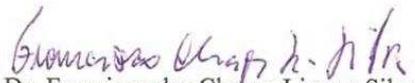
#### Comentários:

O projeto está bem fundamentado do ponto de vista teórico, a metodologia está adequada e o planejamento está coerente com os objetivos propostos. Existe avaliação criteriosa dos riscos e benefícios. O projeto apresenta relevância clínica e científica. Em síntese, atende as determinações da Resolução CNS 196/96 e demais documentos da legislação brasileira.

#### Parecer

Diante do exposto, o CEP da Santa Casa de Misericórdia de Belo Horizonte, em reunião de 20 de abril de 2005, **aprovou** o referido estudo.

Belo Horizonte, 20 de abril de 2005.

  
Dr. Francisco das Chagas Lima e Silva  
Coordenador do CEP

## ANEXO 2

Belo Horizonte, 10 de fevereiro de 2009.

PrPGCASA – Faculdade de Medicina da UFMG.

### **Ref.: Parecer em projeto de pesquisa.**

**Histórico:** Foi solicitado parecer em projeto de pesquisa intitulado “Ultra-sonografia de paratireóides na indicação do tratamento do hiperparatireoidismo secundário em pacientes em terapia renal substitutiva”.

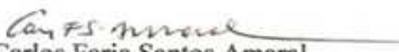
**Interessados:** Prof. Lucas José de campos Machado, orientador.  
Dra. Maria Goretti Moreira Guimarães Penido, co-orientadora.  
Cláudia Ribeiro, mestranda do Programa de Pós-graduação em Ciências Aplicadas à Saúde do Adulto, área de concentração em Ciências Clínicas.

**Mérito:** A pesquisa objetiva avaliar a aplicabilidade da ultra-sonografia (US) de paratireóides em pacientes com insuficiência renal crônica (IRC) em terapia renal substitutiva (TRS) como preditor de resposta ao tratamento para hiperparatireoidismo secundário (HPTS) grave. Objetiva também correlacionar os achados da US com parâmetros clínicos e laboratoriais e com a resposta ao tratamento com vitamina D. A hipótese a ser testada é a capacidade da US de paratireóides distinguir hiperplasia paratireoidiana difusa – associada a níveis mais baixos de paratormônio (PTH) e responsiva ao tratamento com vitamina D - da hiperplasia paratireoidiana nodular, associada a níveis mais elevados de PTH e refratária ao tratamento com vitamina D, com necessidade de tratamento cirúrgico.

A pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Santa Casa de Misericórdia de Belo Horizonte em abril de 2005. Foram incluídos no estudo os pacientes com IRC em TRS no Centro de Nefrologia da Santa Casa de Misericórdia de Belo Horizonte mediante assinatura do TCLE. Os dados já foram coletados e estão em fase final de análise.

**Aspectos éticos:** Foram explicitados os critérios de inclusão e exclusão. Os sujeitos da pesquisa foram recrutados no Centro de Nefrologia da Santa Casa de Misericórdia de Belo Horizonte. A inclusão deu-se mediante a assinatura do TCLE anexado ao projeto e feito de acordo com as recomendações da Resolução 196/96 do CNS.

**Conclusão:** Projeto elaborado de acordo com as recomendações da Resolução 196/96 do CNS, aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Santa Casa de Misericórdia de Belo Horizonte em abril de 2005, em fase de análise dos dados coletados. Pela aprovação do projeto, havendo necessidade de aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG.

  
Prof. Carlos Faria Santos Amaral  
Coordenador do Programa de Pós Graduação em Ciências Aplicadas à Saúde do Adulto  
Faculdade de Medicina da UFMG

*Aprovado pelo colegiado  
em 11/02/2009*

*[Handwritten signature]*

### ANEXO 3

#### TÉCNICAS DE DOSAGEM E VALORES DE REFERÊNCIA PARA OS EXAMES LABORATORIAIS #

Substância	Técnica	Valores de referência
Cálcio total*	Colorimétrico	8,4 a 10,2 mg/dL
Cálcio total**	Colorimétrico (Cresolftaleína)	8,5 a 10,1 mg/dL
Fosfatase alcalina*	Colorimétrico enzimático	50 a 250 U/L
Fosfatase alcalina**	Colorimétrico enzimático (Paranitrofenilfosfato)	50 a 136 U/L
Fosfatase Alcalina Óssea*	Inativação Térmica	Até 28 U/L
Fósforo*	Colorimétrico	2,5 a 5,0 mg/dL
Fósforo**	Colorimétrico (Metilmolblue)	2,5 a 4,9 mg/dL
Paratormônio*	Quimioluminescência	7 a 53 pg/mL
Paratormônio**	Quimioluminescência	12 a 65 pg/mL

\* Variáveis medidas no tempo 1

\*\* Variáveis medidas no tempo 2 (Dimension® clinical chemistry system; U.S.A.: Siemens Healthcare Diagnostics Inc., 2008. Bula de kit laboratorial)

# Hristova EN & Henry JB. Intermediários Metabólicos, Íons Inorgânicos e Marcadores Bioquímicos do Metabolismo Ósseo *in*: Henry JB, ed. *Diagnósticos clínicos e tratamento por métodos laboratoriais 20th*, Barueri, São Paulo: Manole, 2008: 209 – 243. Título original: *Clinical diagnosis and management by laboratory methods*.



FACULDADE DE MEDICINA  
CENTRO DE PÓS-GRADUAÇÃO

Av. Prof. Alfredo Balena 190 / sala 533  
Belo Horizonte - MG - CEP 30.130-100  
Fone: (031) 3409 9641 FAX: (31) 3409 9640  
e-mail: cpg@medicina.ufmg.br



ATA DE DEFESA DE DISSERTAÇÃO DE MESTRADO de **CLAUDIA RIBEIRO**, nº de registro 2007653537. Às quatorze horas do **trinta e um dias do mês de agosto de 2009**, reuniu-se na Faculdade de Medicina da UFMG a Comissão Examinadora de tese aprovada pelo Colegiado do Programa, para julgar, em exame final, o trabalho intitulado: **“ALTERAÇÕES ULTRASSONOGRÁFICAS DE PARATIREÓIDES PODEM PREDIZER EVOLUÇÃO CLÍNICA DE PACIENTES EM DIÁLISE COM HIPERPARATIREOIDISMO SECUNDÁRIO ?.”**, requisito final para a obtenção do Grau de Mestre em Ciências Aplicadas à Saúde do Adulto, pelo Programa de Pós-Graduação em Ciências Aplicadas a Saúde do Adulto da Faculdade de Medicina. Abrindo a sessão, o Presidente da Comissão, Prof. Lucas José de Campos Machado, após dar a conhecer aos presentes o teor das Normas Regulamentares do Trabalho final passou a palavra a candidata para apresentação de seu trabalho. Seguiu-se a arguição pelos examinadores com a respectiva defesa da candidata. Logo após, a Comissão se reuniu sem a presença da candidata e do público para julgamento e expedição do resultado definitivo. Foram atribuídas as seguintes indicações:

Prof. Lucas José de Campos Machado/Orientador	Instituição: UFMG	Indicação: <u>Aprovada</u>
Profa. Maria Goretti Moreira Guimarães Penido/Co-orientadora	Instituição: UFMG	Indicação: <u>Aprovada</u>
Profa. Maria Marta Sarquis Soares	Instituição: UFMG	Indicação: <u>Aprovada</u>
Prof. Marcelo de Sousa Tavares	Instituição: SCM/BH	Indicação: <u>Aprovada</u>

Pelas indicações, a candidata foi considerada Aprovada.  
O resultado final foi comunicado publicamente a candidata pelo presidente da comissão. Nada mais havendo a tratar, o presidente encerrou a reunião e lavrou a presente ATA que será assinada por todos os membros participantes da comissão examinadora. Belo Horizonte, 31 de agosto de 2009.

Prof. Lucas José de Campos Machado /Orientador Lucas José de Campos Machado  
 Profa. Maria Goretti Moreira Guimarães Penido/co-orientadora Maria Goretti Moreira Guimarães Penido  
 Profa. Maria Marta Sarquis Soares Maria Marta Sarquis Soares  
 Prof. Marcelo de Sousa Tavares Marcelo de Sousa Tavares  
 Prof. Carlos Faria Santos Amaral/Coordenador Carlos F. S. Amaral  
 PROF. CARLOS FARIA SANTOS AMARAL  
 Coordenador do Programa de Pós-Graduação em  
 Ciências Aplicadas à Saúde do Adulto  
 Faculdade de Medicina UFMG

Obs.: Este documento não terá validade sem a assinatura e carimbo do Coordenador.

[Assinatura]  
CONFERE COM O ORIGINAL.  
Centro de Pós-Graduação

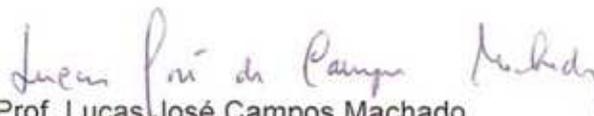


FACULDADE DE MEDICINA  
CENTRO DE PÓS-GRADUAÇÃO  
Av. Prof. Alfredo Balena 190 / sala 533  
Belo Horizonte - MG - CEP 30.130-100  
Fone: (031) 3409.9641 FAX: (31) 3409.9640  
e-mail: [cpg@medicina.ufmg.br](mailto:cpg@medicina.ufmg.br)

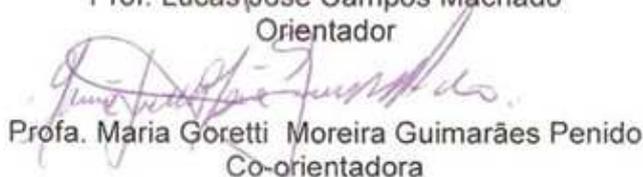


## DECLARAÇÃO

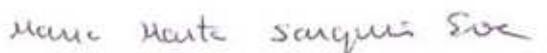
A Comissão Examinadora abaixo assinada, composta pelos Professores Doutores: Lucas José de Campos Machado, Maria Goretti Moreira Guimarães Penido, Maria Marta Sarquis Soares, Marcelo de Sousa Tavares, aprovou a defesa de dissertação intitulada **“ALTERAÇÕES ULTRASSONOGRÁFICAS DE PARATIREÓIDES PODEM PREDIZER EVOLUÇÃO CLÍNICA DE PACIENTES EM DIÁLISE COM HIPERPARATIREOIDISMO SECUNDÁRIO ?.”**, apresentada pela mestranda **CLAUDIA RIBEIRO** para obtenção do título de mestre em Ciências Aplicadas à Saúde do Adulto, pelo Programa de Pós-Graduação em Ciências Aplicadas à Saúde do Adulto da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, realizada em 31 de agosto de 2009.



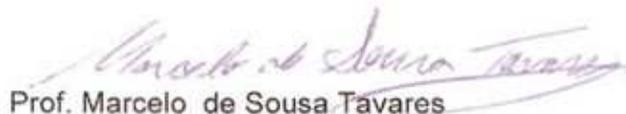
Prof. Lucas José Campos Machado  
Orientador



Profa. Maria Goretti Moreira Guimarães Penido  
Co-orientadora



Profa. Maria Marta Sarquis Soares



Prof. Marcelo de Sousa Tavares