

# BMJ Best Practice

## Hiperparatireoidismo secundário

A informação clínica correta e disponível exatamente onde é necessária



# Tabela de Conteúdos

<b>Resumo</b>	<b>3</b>
<b>Fundamentos</b>	<b>4</b>
Definição	4
Epidemiologia	4
Etiologia	4
Fisiopatologia	5
<b>Prevenção</b>	<b>9</b>
Prevenção primária	9
Rastreamento	9
Prevenção secundária	9
<b>Diagnóstico</b>	<b>10</b>
Caso clínico	10
Abordagem passo a passo do diagnóstico	10
Fatores de risco	13
Anamnese e exame físico	15
Exames diagnóstico	16
Diagnóstico diferencial	18
<b>Tratamento</b>	<b>19</b>
Abordagem passo a passo do tratamento	19
Visão geral do tratamento	28
Opções de tratamento	30
Novidades	41
<b>Acompanhamento</b>	<b>42</b>
Recomendações	42
Complicações	42
Prognóstico	43
<b>Diretrizes</b>	<b>44</b>
Diretrizes de diagnóstico	44
Diretrizes de tratamento	44
<b>Referências</b>	<b>46</b>
<b>Imagens</b>	<b>53</b>
<b>Aviso legal</b>	<b>54</b>

## Resumo

- ♦ A função do paratormônio (PTH) é manter a homeostase de cálcio por meio de sua ação nos túbulos renais, em depósitos de cálcio no sistema esquelético e, indiretamente, no trato gastrointestinal por meio da ativação de vitamina D e absorção enteral. A hipocalcemia elevará os níveis de PTH e pode ser uma causa de hiperparatireoidismo secundário.
- ♦ Essa afecção geralmente é causada por doença renal crônica, má absorção intestinal ou exposição solar inadequada crônica, resultando em alterações características de vitamina D, fósforo e cálcio.
- ♦ Depósitos inadequados de vitamina D são comuns em pacientes idosos, particularmente naqueles que sempre usam protetor solar, estão incapacitados de sair de casa, institucionalizados ou hospitalizados.
- ♦ O manejo inclui o tratamento apropriado da causa subjacente e administração de suplementação de vitamina D. A paratireoidectomia para remover glândulas paratireoides irreversivelmente aumentadas, na tentativa de restaurar a fisiologia normal da paratireoide, raramente é necessária.
- ♦ Se não tratado, ele pode resultar em complicações esqueléticas e cardiovasculares significativas, contribuindo para a morbidade e mortalidade geral.

## Definição

Qualquer distúrbio que resulte em hipocalcemia elevará os níveis do paratormônio e pode ser causa de hiperparatireoidismo secundário. As causas mais frequentes da afecção são doença renal crônica (DRC), síndromes de má absorção e exposição solar inadequada crônica, que atuam por meio de alterações de vitamina D, fósforo e cálcio. A DRC resulta em redução dos níveis de 1,25-di-hidroxitamina D, hiperfosfatemia e hipocalcemia. O distúrbio mineral e ósseo da DRC é um distúrbio sistêmico do metabolismo mineral e ósseo causado pela DRC. Ele se manifesta por um ou pela combinação dos seguintes fatores: anormalidades do cálcio, fósforo, paratormônio (PTH) ou metabolismo de vitamina D; anormalidades na renovação óssea, mineralização, volume, crescimento linear ou força; calcificação vascular ou de outros tecidos moles.[1]

## Epidemiologia

O hiperparatireoidismo secundário está mais comumente associado à doença renal crônica (DRC) ou à deficiência de vitamina D (que pode se desenvolver a partir de síndromes de má absorção ou da falta crônica de exposição solar). Os dados do NHANES (National Health and Nutrition Examination Survey - pesquisa nacional de avaliação da saúde e nutrição) dos EUA estimam que a prevalência de níveis de 25-hidroxitamina D <25 nanomoles/L (<10 nanogramas/mL) é encontrada em 6% da população dos EUA, e níveis de 75 nanomoles/L ou superior (30 nanogramas/mL ou mais) diminuíram de 46% para 23% desde 1988.[2] Além disso, desde 1988, a prevalência de níveis de 25-hidroxitamina D <25 nanomoles/L (<10 nanogramas/mL) em negros não-hispânicos aumentou de 9% para 29% entre 2001 e 2004, com uma diminuição correspondente na prevalência de níveis de 75 nanomoles/L ou superior (30 nanogramas/mL ou superior) de 12% para 3%.[2] Vinte e seis milhões de adultos norte-americanos têm DRC, e outros milhões estão em risco elevado de deficiência de vitamina D. Mais de 60% desses pacientes estão em risco de desenvolver hiperparatireoidismo secundário. Praticamente todos os pacientes com insuficiência renal crônica dependentes de diálise desenvolvem hiperparatireoidismo secundário.

## Etiologia

Qualquer distúrbio que resulte em hipocalcemia elevará os níveis do paratormônio (PTH) e pode ser causa de hiperparatireoidismo secundário. As 3 principais etiologias que podem levar a esse quadro são: doença renal crônica (DRC), síndromes de má absorção ou exposição solar inadequada crônica. Na DRC, há perda de 1-alfa-hidroxilase no rim, resultando em redução da conversão de 25-hidroxitamina D em 1,25-di-hidroxitamina D ativa. Isso, por sua vez, causa hiperfosfatemia e hipocalcemia com consequente aumento do PTH. Em afecções como doença de Crohn, doença celíaca, pancreatite crônica, doença de Whipple ou após cirurgia de bypass gástrico ocorre má absorção de gordura, que contribui para a redução da absorção de vitamina D e cálcio alimentar (piorada se houver ingestão inadequada destes), levando, no final, à hipocalcemia e ao aumento do PTH. Para a maioria das pessoas, a exposição solar possibilita sintetizar de 90% a 95% da vitamina D de que necessitam. A exposição solar inadequada pode causar deficiência de vitamina D que, por sua vez, pode causar hipocalcemia e um consequente aumento da secreção de PTH.

Redução da reabsorção de cálcio gastrointestinal (GI):

- Baixa ingestão alimentar de cálcio
- Redução da absorção alimentar decorrente de:

- Intolerância à lactose
- Doença pancreática (má absorção de gordura)
- Doença de Crohn
- Doença celíaca
- Cirurgia de bypass gástrico
- Doença de Whipple
- Deficiência de vitamina D (decorrente de: baixa ingestão e/ou absorção de vitamina D ou falta de exposição solar para síntese).

Perda de cálcio ou necessidade metabólica aumentadas:

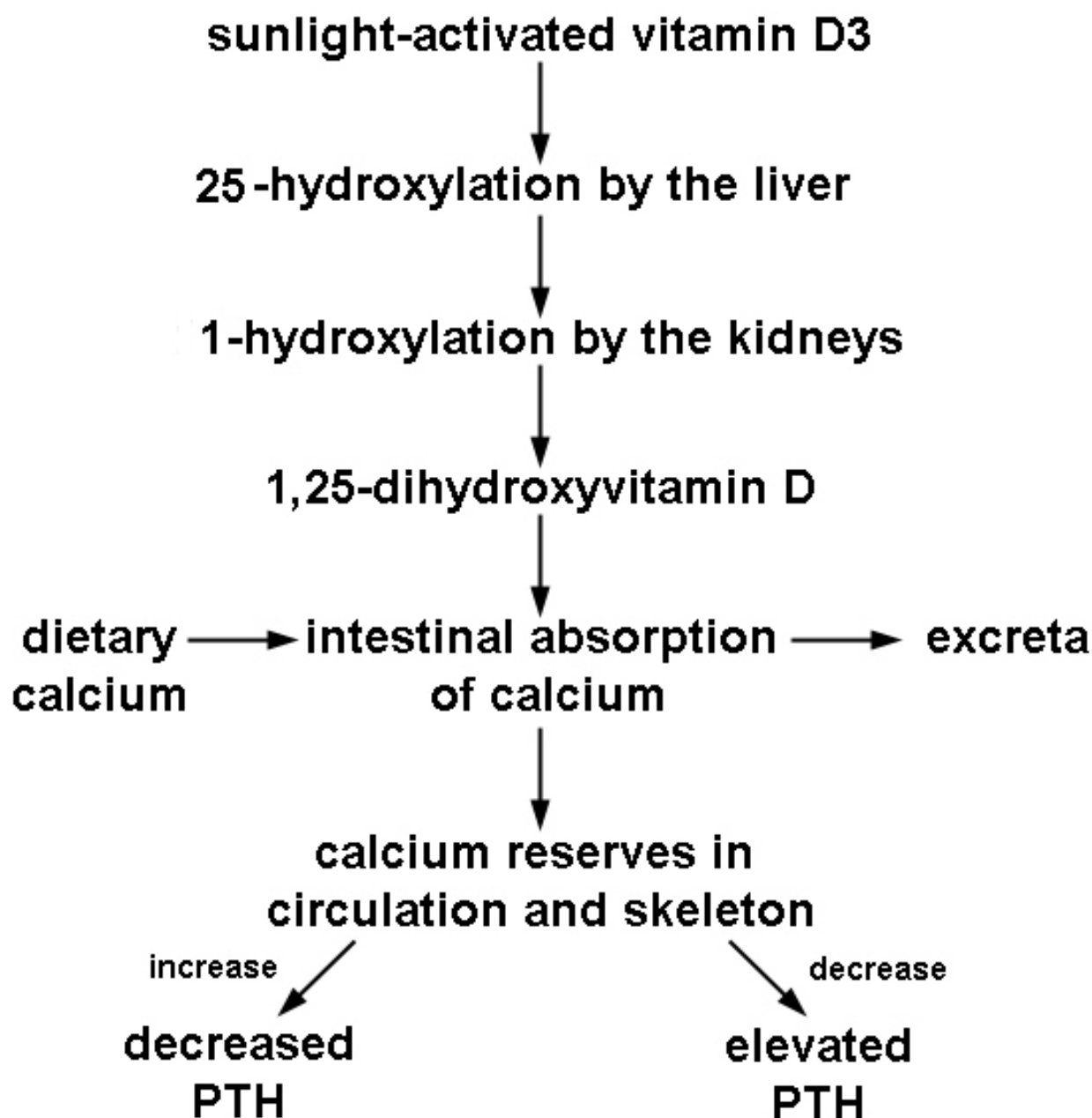
- Crescimento ósseo no período de crescimento
- Após a gestação e amamentação
- Tratamento com bifosfonato
- Hipocalciúria idiopática
- Diuréticos de alça
- Rabdomiólise
- Sepses.

Redução do efeito do paratormônio:

- DRC
- Pseudo-hipoparatireoidismo (deficiência de proteína G).

## Fisiopatologia

O metabolismo da vitamina D é essencial para compreender a fisiopatologia das principais causas de hiperparatireoidismo secundário. Há duas formas principais de vitamina D: colecalciferol (vitamina D3) e ergocalciferol (vitamina D2).



*Visão geral da regulação hormonal da fisiologia do cálcio*

*Criado pelo Dr. Brendan C. Stack, Jr.; usado com permissão*

O colecalciferol (vitamina D3) é produzido na pele após exposição solar e é encontrado em alguns poucos alimentos. A exposição solar sintetiza de 90% a 95% da quantidade de vitamina D necessária para a maioria das pessoas.[3] O colecalciferol é naturalmente encontrado em poucos alimentos: salmão, atum, cavala e óleos de fígado de peixe são as melhores fontes, com quantidades menores encontradas em fígado de boi, queijo e gema de ovo. O ergocalciferol (vitamina D2) tem uma cadeia lateral diferente da cadeia lateral do colecalciferol. Ele também é encontrado naturalmente, em pequenas quantidades, em alguns cogumelos.[4] As vitaminas D2 e D3 são usadas para enriquecer leite, pão e em complexos polivitamínicos nos EUA. Na Europa, a vitamina D3 é usada quase exclusivamente em complexos polivitamínicos e enriquecimento de alimentos.

Uma vez que a vitamina D (D2 ou D3) é produzida na pele ou ingerida na alimentação, ela sofre 2 hidroxilações, sendo a primeira no fígado para formar 25-hidroxivitamina D. Esse composto entra na circulação carreado pela proteína de ligação da vitamina D (DBP) e é transportado para o rim, local em que o receptor megalina transfere o complexo DBP-25-hidroxivitamina D até o túbulo renal. Aqui, a enzima 25-hidroxivitamina D 1-alfa-hidroxilase (CYP27B) introduz uma função hidroxila para formar a 1,25-di-hidroxivitamina D.[3]

No intestino, a 1,25-di-hidroxivitamina D induz a expressão de uma proteína de ligação ao cálcio do canal epitelial de cálcio (calbindina) e de diversas outras proteínas que auxiliam no aumento do transporte de cálcio da alimentação para a circulação.[5] A 1,25-di-hidroxivitamina D também interage com o receptor nuclear de vitamina D no osteoblasto, estimulando a expressão do receptor ativador de um composto (chamado receptor ativador de fator nuclear kappa-B [RANKL]), que é semelhante ao paratormônio (PTH). Dessa forma, a 1,25-di-hidroxivitamina D auxilia na manutenção da homeostase de cálcio, aumentando a eficiência da absorção intestinal de cálcio e mobilizando depósitos de cálcio do esqueleto.

Qualquer deficiência de vitamina D causa uma diminuição na eficiência da absorção intestinal do cálcio (e fósforo) alimentar. Isso resulta em uma queda transitória do cálcio ionizado, desencadeando imediatamente um aumento na produção e secreção de PTH. O PTH age de modo a aumentar o nível de cálcio ionizado no sangue, interagindo com seu receptor de membrana em osteoblastos maduros, o que, por sua vez, induz a expressão de uma proteína receptora na membrana plasmática chamada RANKL. A proteína RANKL é reconhecida por uma proteína chamada RANK, presente na membrana plasmática de pré-osteoclastos. A interação RANKL-RANK resulta em aumento da produção e maturação de osteoclastos. O PTH também diminui a expressão gênica da osteoprotegerina (um receptor semelhante à RANKL que age como um chamariz) nos osteoblastos, potencializando a osteoclastogênese. Os osteoclastos liberam ácido clorídrico e collagenases para destruir o osso, resultando na mobilização dos depósitos de cálcio do esqueleto. O hiperparatireoidismo secundário induzido pela deficiência de vitamina D resulta em perda óssea, que pode precipitar e exacerbar a osteoporose.[3]

Outro efeito da deficiência de vitamina D e do hiperparatireoidismo secundário é a perda de fósforo na urina e uma diminuição dos níveis de fósforo sérico.[6] O produto cálcio-fósforo inadequado resultante faz com que a matriz óssea formada pelos osteoblastos seja anormalmente mineralizada. Em crianças, o peso corporal faz com que o esqueleto anormalmente mineralizado desenvolva as deformidades raquíticas clássicas, como pernas arqueadas ou joelhos varos. No entanto, em adultos, geralmente há mineralização suficiente para impedir as deformidades do esqueleto, embora, em um estado de deficiência de vitamina D, os osteoides recém-formados não possam ser mineralizados adequadamente, levando à osteomalácia. Isso está associado à dor latejante nos ossos, muitas vezes erroneamente diagnosticada como fibromialgia, miosite ou síndrome da fadiga crônica. Uma possível explicação para a dor nesses pacientes é a de que os osteoides fracamente mineralizados se tornam hidratados e não são capazes de fornecer suporte suficiente para as fibras sensoriais no periósteo. Como resultado, a dor pode ser provocada aplicando-se pressão com os dedos no esterno, na tíbia anterior ou na região medial do rádio ou da ulna.

A fisiopatologia do distúrbio mineral e ósseo da doença renal crônica (DMO-DRC) está relacionada principalmente a hiperfosfatemia como consequência de um declínio gradual na excreção de fosfato renal total, embora paradoxalmente a excreção por néfron individual aumente de forma acentuada. Também há aumento nos níveis de PTH e fator de crescimento de fibroblastos 23 (FGF-23), dois hormônios fosfatúricos que parecem acelerar o desenvolvimento da doença vascular, especialmente no contexto de DRC.[7] Evidências disso foram fornecidas pelo estudo Framingham Offspring, que demonstrou que a hiperfosfatemia estava associada a aumento do risco de doença cardiovascular mesmo em indivíduos sem



DRC,[8] e pela NHANES 3 (Third National Health and Nutrition Examination Survey - terceira pesquisa nacional de avaliação da saúde e nutrição).[9] Embora o FGF-23 esteja implicado na fisiopatologia do DMO-DRC, seu uso na prática clínica como um biomarcador de progressão da doença ainda deve ser testado de forma prospectiva. Também há questões não resolvidas com respeito a testes, e a capacidade de promover uma redução sustentada e significativa nas concentrações de FGF-23 sérico permanece imprecisa.

Há um espectro de anormalidades histomorfométricas que pode ser observado em pacientes com DRC,[10] e, até o momento, dados clínicos inadequados e a natureza heterogênea da doença impossibilitam a criação de um sistema de classificação confiável e preciso baseado apenas em anormalidades bioquímicas séricas para auxiliar no seu diagnóstico e tratamento. Na verdade, a homeostase mineral óssea disfuncional e a calcificação de tecidos moles não são exclusivas da DRC e são processos multifatoriais que podem apresentar mais de uma etiologia subjacente. Por exemplo, fragilidade óssea, aumento do risco de fratura e calcificação vascular com doença aterosclerótica estão associados a processos normais de envelhecimento e podem ocorrer em pacientes com função renal normal ou levemente reduzida, só existindo concomitantemente com o DMO-DRC quando a função renal está deteriorada. Tradicionalmente, uma biópsia óssea poderia estar justificada na presença de inconsistências bioquímicas, dor óssea inexplicável ou fraturas que não apoiassem o diagnóstico de DRC-DOM.[1] No entanto, isso raramente é realizado na prática clínica atual devido à sua natureza invasiva. Apesar disso, uma estrutura, ainda que sujeita a escrutínio, foi proposta para classificação do DMO-DRC com base na presença ou ausência de anormalidades bioquímicas, doença óssea e calcificação de tecido extraesquelético.[1]



## Prevenção primária

O manejo precoce e agressivo da hipertensão pode auxiliar na prevenção da doença renal crônica e do consequente hiperparatireoidismo secundário. De modo semelhante, o diabetes requer um manejo ideal e agressivo para reduzir complicações. O controle de peso e nutrição adequada podem auxiliar na prevenção de diabetes do tipo 2, danos renais resultantes e hiperparatireoidismo secundário.

A prevenção da ocorrência do hiperparatireoidismo em insuficiência renal crônica requer um tratamento agressivo com fósforo, iniciado precocemente na progressão da insuficiência renal, e uma reposição adequada da forma ativa da vitamina D (1,25-di-hidroxivitamina D).<sup>[19] [20]</sup> Os níveis de cálcio podem ser gerenciados no fluido de diálise, em pacientes que necessitam de diálise. Dietas pobres em fósforo e o uso de medicamentos ligadores de fósforo que dificultam a absorção entérica podem auxiliar a limitar a hiperfosfatemia. Ligadores de fósforo contendo alumínio são evitados, pois podem ser tóxicos para o esqueleto.<sup>[15] [16] [21] [22]</sup>

Para prevenir a deficiência de vitamina D, é recomendável que os indivíduos sejam expostos à luz solar direta nos braços, pernas ou face por 5 a 30 minutos, pelo menos duas vezes por semana.<sup>[3] [17]</sup>

## Rastreamento

Exames laboratoriais anuais de rotina para rastreamento que incluam testes de níveis de cálcio no sangue são recomendados para indivíduos com hipertensão, diabetes mellitus, nefrolitíase, osteoporose ou com uma história familiar de defeitos genéticos renais ou esqueléticos, ou que vivam em instituições. O rastreamento de indivíduos com insuficiência renal progressiva, daqueles em diálise ou dos que tenham sido tratados no passado com antiácidos compostos por alumínio é importante.

Não há uma base racional que justifique o rastreamento de hiperparatireoidismo secundário na população geral.

## Prevenção secundária

O paciente deve manter uma nutrição adequada (inclusive de cálcio) e ingestão adequada de vitamina D ou exposição solar adequada, para induzir níveis normais de vitamina D, juntamente com um nível adequado de atividade física.

## Caso clínico

### Caso clínico #1

Uma mulher obesa de 50 anos de idade, com diabetes de longa duração mal controlado, relata letargia e fadiga. Os exames laboratoriais de rastreamento mostram que ela apresenta um nível de creatinina de 190.6 micromoles/L (2.5 mg/dL) e um nível de nitrogênio ureico no sangue de 14.3 nanomoles/L (40 mg/dL). Exames adicionais são solicitados e revelam um nível de cálcio de 1.85 mmol/L (7.4 mg/dL) e um nível de fósforo de 1.9 mmol/L (5.9 mg/dL). O nível do paratormônio é de 400 nanogramas/L (400 picogramas/mL).

### Caso clínico #2

Uma paciente de 85 anos de idade de uma instituição asilar recebe acompanhamento médico por causa de uma osteopatia típica da pós-menopausa, que se tornou preocupante após a paciente ter sofrido uma queda e quebrado o punho. Sua densitometria óssea revela osteoporose (T-score: -3.5). Os exames laboratoriais revelam um nível de cálcio de 2.2 mmol/L (8.8 mg/dL) e um nível de paratormônio de 120 nanogramas/L (120 picogramas/mL). Esses resultados induzem um teste de vitamina D, que revela um nível de 25-hidroxivitamina D de 14 nanogramas/mL.

### Outras apresentações

A doença mais frequentemente associada ao hiperparatireoidismo secundário é a insuficiência renal crônica. No entanto, o motivo mais comum para o hiperparatireoidismo secundário é a deficiência de vitamina D, que é mais frequentemente encontrada em pacientes mais velhos, em pacientes com síndromes de má absorção ou com exposição solar limitada.

## Abordagem passo a passo do diagnóstico

O hiperparatireoidismo secundário é um diagnóstico com base no quadro clínico e nos transtornos metabólicos com baixos níveis de cálcio sérico e altos níveis de paratormônio (PTH). Quando os níveis de fósforo também estão elevados, eles indicam a doença renal crônica (DRC) como etiologia. Se os níveis de fósforo estão normais ou baixos, com níveis de cálcio sérico baixos e de PTH altos, os níveis de vitamina D devem ser medidos. Se os níveis de vitamina D estão baixos, síndromes de má absorção, exposição solar inadequada e outras anormalidades no metabolismo da vitamina D devem ser consideradas.<sup>[23]</sup>

### Características clínicas

As características clínicas refletirão o transtorno metabólico subjacente e a doença subjacente que causa o transtorno.

A deficiência grave de vitamina D e a hipocalcemia tipicamente se apresentam com características de irritabilidade neuromuscular.<sup>[24]</sup> Ela pode se manifestar com dormência e parestesia nos dedos das mãos ou dos pés, ou na região perioral; câibras musculares; laringoespasmos; tetania ou convulsões. Pode ser eliciado o sinal de Chvostek (leves batidas na face, em região imediatamente anterior à orelha, produzem espasmos musculares ao redor da boca) ou o sinal de Trousseau (inflar um manguito de

pressão arterial acima da pressão diastólica por cerca de 3 minutos causará flexão muscular do punho, hiperextensão dos dedos e flexão do polegar).

O produto cálcio-fósforo inadequado resultante da deficiência de vitamina D faz com que a matriz óssea formada pelos osteoblastos seja anormalmente mineralizada. Em crianças, o peso corporal faz com que o esqueleto anormalmente mineralizado desenvolva as deformidades raquíticas clássicas, como pernas arqueadas ou joelhos varos. No entanto, em adultos, geralmente há mineralização suficiente para impedir as deformidades do esqueleto, embora, em um estado de deficiência de vitamina D, os osteoides recém-formados não possam ser mineralizados adequadamente, levando à osteomalácia. Pacientes com deficiência de vitamina D menos grave podem se queixar apenas de fraqueza muscular ou dor.

A DRC é uma causa frequente de hiperparatireoidismo secundário. Comumente, ela já terá sido diagnosticada e seus sinais e sintomas podem incluir descoloração da pele e hematomas, prurido, estertores respiratórios, atrito pericárdico, edema, fadiga, náuseas, concentração/memória comprometidas e mioclonia. Testes diagnósticos para distúrbio mineral e ósseo da DRC (DRC-DOM) geralmente são reservados para o momento em que as características clínicas são manifestadas no contexto de uma taxa de filtração glomerular (TFG) estimada de  $<60 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ , limiar abaixo do qual as anormalidades bioquímicas geralmente são detectáveis. As investigações iniciais devem incluir PTH, cálcio, fósforo, fosfatase alcalina (total ou ósseo-específica), bicarbonato, exames de imagem para calcificação de tecidos moles e possivelmente concentrações de 25-hidroxivitamina D. O "paradigma clássico" é hiperparatireoidismo secundário, uma afecção da "renovação óssea alta" que torna os ossos hipomineralizados e mais propensos a fratura.

A má absorção (que pode levar à deficiência de vitamina D e à má absorção de cálcio) pode decorrer de diversas afecções, como doença de Crohn, doença celíaca, pancreatite crônica, doença de Whipple ou após cirurgia de bypass gástrico.[17] Muitas vezes, esses diagnósticos já terão sido estabelecidos. Os pacientes muitas vezes apresentam uma história de sintomas gastrointestinais de longa duração, como dores abdominais, hábito intestinal irregular e diarreia crônica.

A exposição solar inadequada pode ser particularmente provável em idosos (que podem estar incapacitados de sair de casa ou institucionalizados), usuários frequentes/habituais de protetor solar e indivíduos que, rotineiramente, usam roupas que cobrem o corpo inteiro. A pele de idosos também apresenta uma redução da capacidade de sintetizar vitamina D3 sob a influência de luz ultravioleta (UV).[13] Outros fatores que podem impedir que se obtenha exposição suficiente à radiação UV incluem: estações, latitude geográfica, hora do dia da exposição, cobertura de nuvens, nebulosidade e teor de melanina na pele.[17] A energia UV acima de 42 graus de latitude é insuficiente para a síntese cutânea da vitamina D de novembro a fevereiro; em latitudes mais ao norte, essa intensidade reduzida dura até 6 meses. Latitudes abaixo de 34 graus permitem a produção cutânea de vitamina D durante todo o ano.[4] A cobertura completa de nuvens reduz a energia UV em 50%; sombreamento (inclusive o produzido por poluição intensa) a reduz em 60%. A radiação UV-B não penetra vidros, portanto, a exposição ao sol por meio de uma janela em um ambiente coberto não produzirá vitamina D.

A deficiência de vitamina D também pode se desenvolver em indivíduos que evitam estritamente laticínios em sua dieta ou que são usuários de medicamentos como fenitoína, fenobarbital, rifampicina, corticosteroides, isoniazida ou lítio.

## Exames laboratoriais

Investigações laboratoriais são necessárias para confirmar o distúrbio metabólico com nível elevado de PTH e hipocalcemia, e para auxiliar a estabelecer a causa subjacente.

## Paratormônio intacto

- A elevação do paratormônio intacto é o exame definitivo para se estabelecer o diagnóstico de hiperparatireoidismo. O paratormônio intacto deve sempre ser solicitado juntamente com um exame de nível de cálcio para que o nível do paratormônio intacto possa ser adequadamente interpretado. Os níveis de PTH variam ao longo do dia, atingido a intensidade máxima por volta das 2h. As amostras geralmente são colhidas por volta das 8h.[25]

## Nível de cálcio

- A relação entre o nível de cálcio e o nível de paratormônio intacto é o que distingue o hiperparatireoidismo primário do secundário. No hiperparatireoidismo secundário, o nível de cálcio é baixo, resultando em perda da retroalimentação negativa nas glândulas paratireoides. Isso causa um aumento na produção do PTH, na tentativa de elevar os níveis de cálcio de volta para a faixa normal. O cálcio total ou o cálcio ionizado pode ser medido, mas é importante usar o mesmo exame em todas as ocasiões a fim de permitir comparações e análises de tendências precisas.

## 25-hidroxivitamina D

- A avaliação de uma possível deficiência de vitamina D deve fazer parte da investigação do paciente com suspeita de hiperparatireoidismo secundário, na medida em que ela é o motivo mais comum para a elevação do PTH.[15] [16] [26] A deficiência de vitamina D pode ser suspeita em pacientes cuja história inclua fatores como pele escura, falta de exposição solar, falta de laticínios na dieta, idade avançada, obesidade, dores generalizadas, história de fraturas ósseas ou cirurgia de bypass gástrico, doença celíaca, má absorção ou uso de medicamentos como fenobarbital, fenitoína, rifampicina, corticosteroides, isoniazida e lítio.
- O nível de 25-hidroxivitamina D é a medida mais precisa da quantidade da vitamina D no corpo. Outros metabólitos podem ser medidos, mas não refletirão os depósitos corporais totais dessa vitamina lipossolúvel tão precisamente quanto o nível de 25-hidroxivitamina D. A faixa normal pode variar entre laboratórios, mas geralmente é de 40 a 184 nanomoles/L (16 a 74 nanogramas/mL). Muitos especialistas defendem que qualquer valor igual ou inferior a 75 nanomoles/L (30 nanogramas/mL) demonstra insuficiência de vitamina D.[2] Se o PTH estiver elevado e o nível de 25-hidroxivitamina D estiver baixo, este último deve ser corrigido antes de se considerar uma terapia medicamentosa agressiva ou cirurgia.
- Em alguns casos, as medidas de 1,25-di-hidroxivitamina D podem aparentar normalidade, a despeito de uma significativa deficiência de vitamina D. O PTH elevado induz a conversão de 25-hidroxivitamina D, criando assim uma aparente normalidade da forma 1,25-di-hidroxi quando as reservas de 25-hidroxivitamina D estão esgotadas.[11]

## Função renal e níveis de fósforo

- Creatinina sérica, nitrogênio ureico no sangue (BUN) e TFG são usados para avaliar a função renal. Os dois exames laboratoriais fazem parte de painéis de análises séricas de rotina e, se elevados, são sugestivos de insuficiência renal, a causa mais grave de hiperparatireoidismo secundário.[27] Sinais de insuficiência renal podem incluir descoloração da pele e hematomas, prurido, estertores respiratórios, atrito pericárdico, edema, fadiga, náuseas, concentração/memória comprometidas e mioclonia.
- A medição dos níveis de fósforo permite uma avaliação da intensidade da insuficiência renal, podendo indicar a necessidade de terapia para redução de fósforo. Quando os níveis de fósforo estiverem elevados em associação com níveis elevados de creatinina sérica e BUN, eles indicam

a insuficiência renal crônica como etiologia do hiperparatireoidismo secundário. Se os níveis de fósforo estiverem baixos, outras anomalias, como a deficiência de vitamina D, são mais prováveis.[23]

Nível de magnésio

- Íons positivamente carregados (cátions divalentes) podem trafegar juntos e, portanto, os pacientes podem desenvolver hipomagnesemia com a hipocalcemia do hiperparatireoidismo secundário. O magnésio também pode estar elevado em certos casos de insuficiência renal.

## Exames por imagem

Com o diagnóstico estabelecido e, se o tratamento cirúrgico for considerado, pode-se usar ultrassonografia, tomografia computadorizada (TC) com contraste de alta resolução, ressonância nuclear magnética (RNM) e exames de imagem de medicina nuclear como o <sup>99</sup>Tc-sestamibi, para confirmar a hiperplasia da paratireoide e para estimar o tamanho e a localização das glândulas. Uma metanálise observou, contudo, que a cintilografia planar de paratireoide com <sup>99</sup>Tc-MIBI não apresentou precisão diagnóstica adequada em pacientes com hiperparatireoidismo secundário e hiperplasia difusa ou nodular e, portanto, não deve ser usada como um método de diagnóstico por imagem de primeira linha na detecção pré-cirúrgica da hiperplasia da glândula paratireoide.[28]

## Fatores de risco

### Fortes

#### envelhecimento

- Níveis séricos de paratormônio (PTH) aumentam em função da idade. Fatores que podem explicar incluem: perda da capacidade renal, má absorção de cálcio, resistência periférica aos efeitos calcêmicos do PTH, deficiência endêmica de vitamina D e acidose metabólica crônica.[11] A ingestão de cálcio em pacientes mais velhos é muitas vezes insuficiente, precisamente no momento em que a demanda por esse mineral é maior. Isso causa um aumento nos níveis de PTH, trazendo a indesejável consequência de reabsorção óssea.[12] Esse quadro é reversível com suplementação alimentar.
- A pele de idosos também apresenta uma redução da capacidade de sintetizar vitamina D3 sob a influência de luz ultravioleta (UV).[13] Uma pessoa de 70 anos de idade tem cerca de 25% da capacidade de produzir colecalciferol, em comparação com um adulto jovem saudável.[3]

#### insuficiência renal crônica

- Com a redução da função renal, há perda de cálcio e vitamina D, resultando em um aumento compensatório do PTH. A presença de hipocalcemia e PTH elevado é típica do hiperparatireoidismo secundário.[14] Quando os níveis de fósforo também estão elevados, eles indicam a insuficiência renal crônica como etiologia.
- Pacientes com insuficiência renal crônica comumente desenvolvem raquitismo ou osteomalácia (osteodistrofia renal). Se os níveis de fósforo estiverem baixos, outras anomalias, como a deficiência de vitamina D, devem ser consideradas.

### **deficiência de vitamina D: exposição inadequada à luz solar**

- A deficiência de vitamina D é atualmente reconhecida como uma epidemia nos EUA.[3] A exposição solar direta inadequada (ou uso intenso/habitual de protetor solar) e a ingestão inadequada de vitamina D geralmente ocorrem simultaneamente, resultando em deficiência de vitamina D clínica.
- A exposição solar casual fornece de 90% a 95% da quantidade de vitamina D necessária para a maioria das pessoas.[3] Protetores solares com fator de proteção solar (FPS) 8, se usados adequadamente, poderão reduzir a capacidade da pele de produzir colecálciferol em cerca de 95%.[3] Consequentemente, indivíduos que sempre usam protetor solar antes de sair estão em maior risco de desenvolver deficiência de vitamina D. De modo semelhante, a melanina na pele de indivíduos com pigmentação escura também dificulta a síntese de vitamina D. Indivíduos negros precisam de ao menos 5 a 10 vezes mais exposição solar do que brancos para produzir adequadamente o colecálciferol na pele.[3]
- Grupos particularmente suscetíveis incluem: idosos (que podem não receber exposição solar suficiente ou estão institucionalizados) e mulheres e crianças confinadas em casa ou que usam roupas que cobrem inteiramente o corpo e a face.

### **deficiência nutricional (especialmente ausência de laticínios e peixes)**

- Laticínios e peixes são fontes importantes de vitamina D e cálcio. Dietas deficientes destes podem contribuir para uma ingestão pobre de cálcio e deficiência de vitamina D.

### **deficiência de vitamina D: má absorção**

- A má absorção é um problema comum em pacientes idosos. Uma característica é a redução da absorção de gorduras e, como a vitamina D é uma vitamina lipossolúvel, isso pode contribuir para a hipovitaminose D. Isso pode ser agravado ainda mais pelo fato de que apenas pequenas quantidades de 25-hidroxivitamina D passam pela recirculação entero-hepática.[15] [16] Uma história de doença celíaca, doença de Crohn, pancreatite crônica, doença de Whipple ou intolerância à lactose pode ser um fator contribuinte significativo para o desenvolvimento de deficiência de vitamina D e baixa absorção de cálcio.[17]

## **Fracos**

### **deficiência de vitamina D: disfunção hepática**

- A disfunção hepática concomitante à doença renal crônica ou que se desenvolve como resultado de insuficiência renal crônica (síndrome hepatorenal), também pode interferir na produção de metabólitos ativos da vitamina D (25 hidroxilação).[15] [16]

### **deficiência de vitamina D: distúrbio genético**

- O raquitismo hereditário dependente de vitamina D tipo 1 é um distúrbio autossômico recessivo caracterizado por ausência de conversão ou conversão defeituosa de 25-hidroxivitamina D em 1,25-di-hidroxivitamina D nos rins.
- O raquitismo hereditário dependente de vitamina D tipo 2 apresenta-se sob diversas formas e decorre de mutações no receptor da 1,25-di-hidroxivitamina D. Esse receptor afeta o metabolismo de células intestinais, renais, ósseas, entre outras. Nesse distúrbio, a 1,25-di-hidroxivitamina D é abundante, mas ineficiente, pois o receptor não é funcional.[15] [16]
- A hipofosfatemia familiar ligada ao cromossomo X reduz a síntese de vitamina D nos rins.



## deficiência de vitamina D: obesidade

- Observou-se que a obesidade mórbida está associada a deficiência de vitamina D e hiperparatireoidismo secundário. Em um estudo caso-controle, 90% de 41 pacientes candidatos à cirurgia bariátrica apresentaram níveis de 25-hidroxivitamina D <75 nanomoles/L (<30 nanogramas/mL), versus 32% dos controles, e 61% apresentaram níveis de 25-hidroxivitamina D <50 nanomoles/L, versus 12% dos controles. Além disso, 49% dos pacientes candidatos à cirurgia bariátrica apresentaram hiperparatireoidismo secundário, versus 2% dos controles.[5]
- Embora a vitamina D seja lipossolúvel e parcialmente sequestrada na gordura corporal para que seja usada no inverno (quando há menos exposição solar), observou-se que, em crianças e adultos obesos, o colecalciferol é sequestrado profundamente na gordura corporal, dificultando a sua biodisponibilidade. Consequentemente, indivíduos obesos só conseguem aumentar seus níveis de vitamina D no sangue para um nível de cerca de 50% daquele de indivíduos não obesos.[3] [18]

## uso de medicamentos

- Muitos anticonvulsivantes (fenitoína, fenobarbital) e glicocorticoides aumentam a necessidade de suplementação de vitamina D acima da necessidade basal.[17]

# Anamnese e exame físico

## Principais fatores de diagnóstico

### presença de fatores de risco (comum)

- Os principais fatores de risco incluem: idade avançada, insuficiência renal crônica e deficiência de vitamina D causada por exposição solar inadequada crônica, baixa ingestão, má absorção, condições genéticas, obesidade ou medicamentos.

### características de insuficiência renal crônica (incomum)

- Incluem descoloração da pele, hematomas, prurido, evidência de sobrecarga hídrica (estertores respiratórios, atrito pericárdico e edema periférico), pressão arterial (PA) elevada, fadiga, náuseas, concentração/memória comprometidas e mioclonia.

### características de síndrome de má absorção subjacente (incomum)

- A má absorção (que pode levar à deficiência de vitamina D e à má absorção de cálcio) pode decorrer de diversas afecções, como doença de Crohn, doença celíaca, pancreatite crônica, doença de Whipple ou após cirurgia de bypass gástrico.[17] Muitas vezes, esses diagnósticos já terão sido estabelecidos. Os pacientes frequentemente apresentam uma história de sintomas gastrointestinais de longa duração, como dores abdominais, hábito intestinal irregular e diarreia crônica.

## Outros fatores de diagnóstico

### cãibras musculares e dor óssea (comum)

- São sintomas comuns do hiperparatireoidismo secundário e/ou osteomalácia.
- Uma possível explicação para a dor nesses pacientes com deficiência de vitamina D é a de que os osteoides fracamente mineralizados se tornam hidratados e não são capazes de fornecer suporte suficiente para as fibras sensoriais no periósteo. Como resultado, a dor pode ser provocada aplicando-se pressão com os dedos no esterno, na tíbia anterior ou na região medial do rádio ou da ulna.



**formigamento perioral ou parestesia nos dedos das mãos ou dos pés (incomum)**

- Indicativo de estados hipocalcêmicos.

**sinal de Chvostek (incomum)**

- Percussão na face, em região imediatamente anterior à orelha, produz espasmos musculares ao redor da boca. Observado na maioria dos estados hipocalcêmicos. Demonstra excitabilidade neuromuscular.

**sinal de Trousseau (incomum)**

- Inflar um manguito de pressão arterial acima da pressão diastólica por cerca de 3 minutos causa flexão muscular do punho, hiperextensão dos dedos e flexão do polegar. Observado na maioria dos estados hipocalcêmicos. Demonstra excitabilidade neuromuscular.

**pernas arqueadas ou joelhos varos (incomum)**

- Sinais característicos de raquitismo em crianças. O peso corporal faz com que o esqueleto anormalmente mineralizado desenvolva essas deformidades raquíticas clássicas.

**fraturas (incomum)**

- Características na osteomalácia, decorrentes do hiperparatireoidismo secundário. As fraturas ocorrem até mesmo com trauma leve ou movimento. Qualquer osso pode ser afetado, mas fraturas de ossos longos são mais comuns.

## Exames diagnóstico

### Primeiros exames a serem solicitados

Exame	Resultado
<b>cálcio sérico</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Exame diagnóstico de primeira linha. Altamente sensível e específico. Limites normais podem variar entre laboratórios. A amostra de sangue deve ser colhida no mesmo momento em que a amostra para o exame de paratormônio intacto for colhida. Níveis de cálcio ionizado ou de cálcio total podem ser usados, mas o mesmo exame deve ser usado ao longo do tempo para permitir comparação e análise de tendências adequadas.</li> <li>• Os níveis de cálcio sérico total devem ser corrigidos pela concentração de albumina sérica. Um nível de cálcio ionizado é preferido.</li> </ul>	<b>&lt;2.10 mmol/L (&lt;8.4 mg/dL)</b>
<b>nível de paratormônio intacto sérico</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Exame definitivo e de primeira linha para o diagnóstico de hiperparatireoidismo. Ensaios mais antigos que usavam fragmentos de paratormônio (PTH) são menos confiáveis e foram abandonados em favor do ensaio intacto. O paratormônio intacto deve sempre ser solicitado juntamente com um exame dos níveis de cálcio, de modo que o nível do PTH possa ser interpretado adequadamente. O valor varia de acordo com o laboratório usado.</li> </ul>	<b>&gt;88 nanogramas/L (&gt;88 picogramas/mL)</b>

Exame	Resultado
<b>creatinina sérica</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Combinado com o exame de nitrogênio ureico no sangue (BUN), o exame de creatinina sérica estabelece o estado da função renal no paciente. Os valores estimados da taxa de filtração glomerular (TFG) são calculados usando a equação de modificação da dieta na doença renal (MDRD) detectável pela espectrometria de massas de diluição isotópica (IDMS).<sup>[27]</sup></li> <li>Valores da TFG de até 59 mL/minuto/1.73m<sup>2</sup> podem estar associados à doença renal crônica (DRC).</li> </ul>	<b>&gt;91.5 micromoles/L (&gt;1.2 mg/dL) em DRC</b>
<b>ureia sérica</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Combinado com o exame de creatinina sérica, o exame de nitrogênio ureico sérico estabelece o estado da função renal no paciente. Valores estimados da TFG são calculados usando-se a equação MDRD detectável por IDMS.<sup>[27]</sup></li> </ul>	<b>&gt;7.14mmol/L (&gt;20 mg/dL) na DRC</b>

### Exames a serem considerados

Exame	Resultado
<b>fósforo sérico</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Permite uma avaliação da gravidade da insuficiência renal. O exame pode indicar a necessidade de terapia para redução de fósforo.</li> <li>Quando os níveis de fósforo estiverem elevados em associação com níveis também elevados de creatinina sérica e BUN, eles indicam a insuficiência renal crônica como etiologia do hiperparatireoidismo secundário. Se os níveis de fósforo estiverem baixos, outras anomalias, como a deficiência de vitamina D, são mais prováveis.</li> <li>Níveis elevados de cálcio e fósforo podem representar um risco de calcifilaxia, uma vasculopatia arteriolar fatal, que afeta arteríolas pequenas e médias.</li> </ul>	<b>variável; &gt;1.45 mmol/L (&gt;4.5 mg/dL) na DRC</b>
<b>25-hidroxivitamina D sérica</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>A deficiência pode ser a causa primária ou secundária de hiperparatireoidismo secundário e necessita de tratamento corretivo por reposição.</li> </ul>	<b>&lt;40 a 75 nanomoles/L (&lt;16 a 30 nanogramas/mL) se a vitamina D for inadequada (varia de acordo com o laboratório)</b>
<b>magnésio sérico</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Íons positivamente carregados (cátions divalentes) podem trafegar juntos e, portanto, os pacientes podem desenvolver hipomagnesemia com a hipocalcemia do hiperparatireoidismo secundário.</li> <li>O magnésio também pode estar elevado em certos casos de insuficiência renal.</li> </ul>	<b>pode estar normal ou baixo</b>
<b>ultrassonografia do pescoço</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Pode confirmar doença da glândula paratireoide, estimar seu tamanho e localização, e ser usada como um guia cirúrgico para sua ressecção.</li> </ul>	<b>hiperplasia da glândula paratireoide</b>

Exame	Resultado
<b>exame de imagem com sestamibi</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pode confirmar doença da glândula paratireoide, estimar seu tamanho e localização, e ser usado como um guia cirúrgico para sua ressecção (pode possibilitar a cirurgia radioguiada intraoperatória da glândula paratireoide). [29]</li> <li>• Uma metanálise observou, contudo, que a cintilografia planar de paratireoide com 99Tc-MIBI não apresentou precisão diagnóstica adequada em pacientes com hiperparatireoidismo secundário e hiperplasia difusa ou nodular e, portanto, não deve ser usada como um método de diagnóstico por imagem de primeira linha na detecção pré-cirúrgica da hiperplasia da glândula paratireoide.[28]</li> </ul>	<b>hiperplasia da glândula paratireoide</b>
<b>tomografia computadorizada (TC) com contraste de alta resolução de pescoço e região superior do tórax</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Permite a visualização do tecido da paratireoide em certas situações em que está hipervascularizado e demonstra realce tardio na imagem. A região superior do tórax é incluída nas imagens para que se possa verificar a existência de possíveis glândulas paratireoides ectópicas ou supranumerárias.</li> </ul>	<b>hiperplasia da glândula paratireoide</b>
<b>ressonância nuclear magnética (RNM) do pescoço e região superior do tórax</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pode confirmar doença da glândula paratireoide, estimar seu tamanho e localização, e ser usada como um guia cirúrgico para sua ressecção. A região superior do tórax é incluída nas imagens para que se possa verificar a existência de possíveis glândulas paratireoides ectópicas ou supranumerárias.</li> </ul>	<b>hiperplasia da glândula paratireoide</b>

## Diagnóstico diferencial

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
<b>Hiperparatireoidismo primário</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dificuldade de distinguir clinicamente do hiperparatireoidismo secundário. Os dois tipos apresentam sintomas constitucionais e queixas ósseas. Nefrolitíases são a principal característica da forma primária clássica, mas podem estar ausentes. Os resultados laboratoriais são essenciais para o diagnóstico diferencial.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Níveis de cálcio sérico baixos na presença de níveis elevados do paratormônio distinguem o hiperparatireoidismo secundário do primário (cálcio elevado).</li> </ul>

## Abordagem passo a passo do tratamento

O hiperparatireoidismo secundário é um distúrbio significativo, comumente encontrado em pacientes com insuficiência renal, síndromes de má absorção ou exposição solar inadequada. O hiperparatireoidismo secundário pode melhorar com um tratamento clínico ótimo da condição subjacente, mas, se não tratado, poderá resultar em complicações esqueléticas e cardiovasculares significativas que contribuirão para morbidade e mortalidade geral.

### Hiperparatireoidismo secundário relacionado à falta de exposição solar

Se a exposição solar inadequada for identificada como um fator na insuficiência de vitamina D e no hiperparatireoidismo secundário, o paciente deve ser aconselhado sobre a exposição solar segura e seus motivos devem ser explicados. Estima-se que a exposição solar na maioria das latitudes, por até 5 a 15 minutos/dia entre 10h e 15h, de braços e pernas ou mãos, face e braços, durante a primavera, verão e outono, fornece ao corpo as 1000 unidades internacionais (UI) de colecalciferol necessárias.[3] A radiação UV-B não penetra vidros, portanto, a exposição ao sol por meio de uma janela em um ambiente coberto não produzirá vitamina D. A exposição solar limitada da pele descoberta deve ser sucedida pela aplicação de um protetor solar, com fator de proteção solar (FPS) de ao menos 15, para prevenir efeitos danosos decorrentes de exposição solar excessiva e queimaduras solares.

Se houver preocupação de que possa ser difícil para o paciente receber exposição UV suficiente, suplementos alimentares contendo vitamina D podem ser administrados. Há diversos suplementos polivitamínicos que contêm 400 UI de vitamina D2 (ergocalciferol) ou vitamina D3 (colecalciferol). A ingestão adequada diária recomendada de vitamina D para crianças e adultos de até 50 anos de idade é de 200 UI/dia, enquanto a ingestão recomendada para adultos de 51 a 70 anos de idade é de 400 UI/dia; e, para adultos >71 anos de idade, de 600 UI/dia.[3] [30]

Nos EUA, diversos laticínios, sucos, bebidas com sucos e cereais são enriquecidos com vitamina D e seu consumo deve ser incentivado como parte de uma dieta balanceada para indivíduos em risco de deficiência de vitamina D. De maneira semelhante, se houver evidência de (ou um risco de) ingestão alimentar pobre em cálcio, suplementos de cálcio também podem ser apropriados, juntamente com a vitamina D.

### Hiperparatireoidismo secundário relacionado à má absorção

Pacientes com síndromes de má absorção intestinal (por exemplo, doença de Crohn, doença de Whipple, fibrose cística, pancreatite crônica, doença celíaca, intolerância à lactose) geralmente apresentam deficiências de vitamina D e cálcio. Isso ocorre porque esses pacientes são incapazes de absorver de modo eficiente a vitamina lipossolúvel incorporada a quilomícrons. Isso impacta negativamente a absorção de cálcio. Como as vias metabólicas no fígado e nos rins não estão comprometidas nesses pacientes, o melhor método para corrigir a deficiência de vitamina D é incentivar a exposição à luz solar ou a uma fonte de luz que emita UV-B/bronzeamento artificial de modo sensato.[3] Isso pode ser intensificado com suplementos orais de vitamina D e cálcio.

O tratamento da doença subjacente também deve ser otimizado para auxiliar na melhora da absorção. Dependendo da causa, isso pode envolver uma dieta isenta de glúten para a doença celíaca, uma dieta sem lactose para a intolerância à lactose, suplementos de protease e lipase para a insuficiência

pancreática, ou corticosteroides e agentes anti-inflamatórios, como a mesalazina, para a doença inflamatória intestinal.

Estima-se que o corpo utilize, em média, de 3000 a 5000 UI de colecalciferol por dia.[3] Na ausência de exposição solar, estima-se que 1000 UI de colecalciferol sejam necessários para manter um nível saudável de 25-hidroxivitamina D, de pelo menos 75 nanomoles/L (30 nanogramas/mL). O ergocalciferol é mais rapidamente catabolizado do que o colecalciferol e, portanto, o ergocalciferol apresenta apenas cerca de 20% a 40% da efetividade do colecalciferol na manutenção de concentrações séricas de 25-hidroxivitamina D. No entanto, o colecalciferol não está disponível como formulação de ingrediente único em alguns países.

A vitamina D ou seus análogos auxiliam no aumento da absorção gastrointestinal de cálcio, reduzindo os níveis de paratormônio (PTH). A administração intramuscular é por vezes usada, pois esses pacientes apresentam má absorção no trato gastrointestinal; no entanto, essa formulação não está disponível nos EUA e em alguns outros países.

## Hiperparatireoidismo secundário relacionado à doença renal crônica (DRC)

A vasta maioria dos pacientes com DRC desenvolvem o hiperparatireoidismo secundário em algum ponto da evolução de sua doença.[31] Os diversos estágios da DRC foram definidos da seguinte forma.[32]

- Estágio 1: dano renal com taxa de filtração glomerular (TFG) normal ou elevada (superior ou igual a 90 mL/min/1.73m<sup>2</sup>)
- Estágio 2: dano renal com redução leve da TFG (60-89 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>)
- Estágio 3: redução moderada da TFG (30-59 mL/min/1.73m<sup>2</sup>)
- Estágio 4: redução intensa da TFG (15-29 mL/min/1.73m<sup>2</sup>)
- Estágio 5: insuficiência renal (TFG <15 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> ou em diálise)

Na deficiência renal leve, mecanismos homeostáticos são empregados para manter os níveis de fósforo normais, mas estes tornam-se cada vez mais inadequados em DRC moderada a avançada. No entanto, a intervenção terapêutica precoce nesse grupo de pacientes para controlar hiperfosfatemia e hiperparatireoidismo secundário ajudaria a evitar consequências (esqueléticas e cardiovasculares) clínicas do distúrbio mineral e ósseo da DRC (DMO-DRC). Essa estratégia, porém, jamais foi submetida a um ensaio clínico randomizado e controlado apropriado. A National Kidney Foundation produziu diretrizes abrangentes para o manejo do metabolismo e da doença ósseas em adultos e crianças, em diversos estágios da DRC.[19] [20] Infelizmente, o problema do hiperparatireoidismo secundário nesses pacientes é complexo, pois todas as variáveis envolvidas (níveis de cálcio, fósforo, vitamina D, PTH) afetam umas às outras. Consequentemente, estratégias de tratamento para todas as variáveis são necessárias. As diretrizes da KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes) recomendam a redução das concentrações elevadas de cálcio sérico e fosfato para a faixa normal. Há uma ausência de evidência que dê apoio aos esforços para manter o fosfato na faixa normal na DRC não dialítica; portanto, o tratamento deve visar especificamente a hiperfosfatemia e evitar a hipercalcemia em todos os pacientes com DRC.[33] Restrição alimentar de fosfato, terapia com ligadores de fosfato e suplementação de vitamina D são soluções práticas que podem ser facilmente implementadas. O tratamento direto de níveis elevados de fósforo sérico pode ser a iniciativa mais produtiva, pois pode reduzir os níveis de PTH sérico e, por conseguinte, limitar a progressão do DMO-DRC. Resta descobrir como reconhecer o momento ideal para iniciar essa terapia e, consequentemente, manter a

homeostase bioquímica. Concentrações séricas de PTH são amplamente usadas como indicadores de hiperparatireoidismo secundário relacionado a DRC e do momento para início da terapia, mas elas podem não ser tecnicamente confiáveis por muitas razões.[34] Em resumo, as diretrizes afirmam o seguinte em relação ao tratamento do hiperparatireoidismo secundário.

#### Manejo dos níveis de fosfato na DRC[19] [20]

- Pode-se argumentar que os ligadores de fosfato devem ser iniciados quando houver aumento nos níveis de PTH e fator de crescimento de fibroblastos 23 (FGF-23), pois isso é indicativo de retenção de fosfato corporal total. No entanto, reservar o tratamento para hiperfosfatemia pode negligenciar o fato de que provavelmente há mudanças clínicas em andamento quanto ao metabolismo ósseo com alterações de fósforo sérico minimizadas por fosfatúria, mantendo a concentração de fosfato sérico dentro da faixa normal aceita.[35] Os níveis séricos elevados de fósforo devem ser reduzidos para as faixas-alvo normais. O fósforo alimentar deve ser restringido para 800 a 1000 mg/dia em adultos ou para a Ingestão Dietética de Referência (DRI) de acordo com a idade quando os níveis plasmáticos de PTH estiverem, de forma progressiva ou persistente, elevados acima da faixa-alvo para o estágio da DRC. Alimentos que contêm níveis elevados de fósforo incluem laticínios (por exemplo, leite, queijo, iogurtes, ovos, sorvete), algumas carnes (por exemplo, fígado, rim, patê, carne de caça), peixes (por exemplo, frutos do mar, peixes defumados, peixes pequenos, ovas), alguns cereais matinais (por exemplo, os que contêm farelo de trigo, nozes ou chocolate), biscoitos/bolos (por exemplo, bolo de aveia, brioques, panquecas, pão de centeio) e diversos outros alimentos (por exemplo, achocolatado, nozes, fermento químico em pó, cacau, marzipã). Embora existam evidências sugerindo que o hiperparatireoidismo secundário pode ser tratado com controle alimentar de fosfato e proteína, somente alguns estudos investigaram o impacto sobre a doença óssea e mostraram uma melhora na saúde óssea e vascular.[36] [37] [38] [39] A impraticabilidade dessa abordagem se deve ao fato de que é comum haver fosfato nos alimentos e ele pode ser orgânico ou inorgânico na origem, com conteúdo que é difícil quantificar precisamente. A restrição alimentar também traz risco de desnutrição proteica e é particularmente problemática, pois pacientes renais podem apresentar restrições adicionais quanto à ingestão de sal e carboidratos.[40] [41] [42] Se, além do PTH, o fósforo sérico também estiver elevado (1.5 mmol/L [ $>4.6$  mg/dL] na DRC estágio 3/4; 1.8 mmol/L [5.5 mg/dL] na DRC estágio 5), o fósforo alimentar deve ser restringido para 80% da DRI. Os níveis de fósforo sérico devem ser monitorados mensalmente na DRC estágio 5 e a cada 3 meses na DRC estágio 3 ou 4, após o início da restrição alimentar de fósforo. A hipofosfatemia deve ser corrigida por meio de modificação da dieta ou suplementação enteral, ou reduzindo o uso de ligadores de fosfato.
- Se os níveis de fósforo ou PTH não puderem ser controlados e mantidos dentro da faixa-alvo, mesmo com a restrição alimentar de fósforo, devem ser prescritos ligadores de fosfato. Ligadores de fosfato à base de cálcio ou ligadores que não contenham cálcio, alumínio, magnésio (por exemplo, sevelâmer) ou lantânio[43] são eficazes. O cálcio pode não ser suficientemente excretado no contexto de DRC e o uso de sais de cálcio de baixo custo, como ligadores de fosfato, pode tornar os pacientes hipercalcêmicos ou resultar em equilíbrio de cálcio positivo e pode contribuir para calcificação de tecidos moles. Ligadores de fosfato contendo alumínio são uma alternativa, mas podem aumentar o risco de doença óssea adinâmica no contexto do risco potencial de toxicidade do alumínio. Qualquer tipo de ligador pode ser usado como terapia primária na maioria dos casos. A combinação dos dois tipos pode ser necessária. Em lactentes e crianças pequenas, os ligadores de fosfato à base de cálcio devem ser usados como terapia primária, embora ambos os tipos de ligadores de fosfato possam ser usados em crianças. Ligadores de fosfato isentos de cálcio são preferidos para pacientes em diálise com intensas calcificações



vasculares e/ou de outros tecidos moles. Ligadores de fosfato à base de cálcio não devem ser usados para pacientes em diálise que estejam hipercalcêmicos ou cujos níveis plasmáticos de PTH sejam  $<150$  nanogramas/L ( $<150$  picogramas/mL) em 2 medições consecutivas. A dose total de cálcio elementar fornecida pelos ligadores de fosfato à base de cálcio não deve exceder o dobro da DRI para cálcio com base na idade, e a ingestão total de cálcio elementar (inclusive o cálcio alimentar) não deve exceder 2500 mg/dia. Se os níveis de fósforo sérico forem  $>2.26$  mmol/L ( $>7.0$  mg/dL) em adolescentes e adultos, ligadores de fosfato à base de alumínio podem ser usados como uma terapia de curto prazo (4 semanas) e por apenas 1 ciclo, sendo subsequentemente substituídos por outros ligadores de fosfato. Nesses pacientes, a prescrição de diálise deve ser modificada de modo a controlar a hiperfosfatemia. A dose de ligadores de fosfato à base de cálcio deve ser diminuída para pacientes em diálise com cálcio sérico corrigido  $>2.55$  mmol/L ( $>10.2$  mg/dL) ou com níveis séricos de PTH  $<150$  nanogramas/L ( $<150$  picogramas/mL) em 2 medições consecutivas. Em crianças tratadas com ligadores de fosfato à base de alumínio, o uso simultâneo de produtos à base de citrato deve ser evitado dado o risco de aumentar a absorção de alumínio e de toxicidade potencial.

- Há poucas evidências sugerindo que ligadores de fosfato isentos de cálcio são superiores a seus equivalentes que contêm cálcio. Na verdade, o custo menor dos ligadores de fosfato à base de cálcio estimulou seu uso ao longo de uma geração. Diretrizes do National Institute for Health and Care Excellence (NICE) do Reino Unido também recomendam que adultos com DRC recebam acetato de cálcio como o ligador de fosfato de primeira linha e que se considere um ligador isento de cálcio somente se eles não forem tolerados, se a hipercalcemia se desenvolver ou se os níveis de PTH forem baixos em pacientes no estágio 4 ou 5 da DRC.[44] Entretanto, uma metanálise, que analisou 18 estudos e mais de 7500 pacientes, concluiu que a mortalidade por todas as causas e a calcificação vascular em pacientes com DRC foram significativamente menores naqueles tratados com ligadores que não contenham cálcio em comparação com seu equivalentes que contêm cálcio.[45] Estudos adicionais, porém, ainda são necessários para demonstrar uma relação casual definitiva e identificar qual ligador de fosfato isento de cálcio é superior. O mecanismo pelo qual ligadores de fosfato isentos de cálcio poderiam retardar a progressão da calcificação vascular também não foi elucidado, e, infelizmente, ainda não está claro se ligadores de fosfato podem reduzir a mortalidade em comparação com ausência de tratamento.[46]
- Uma análise post-hoc do estudo OPTIMA (um estudo aberto e randomizado, usando cloridrato de cinacalcete para melhorar o alcance de alvos da Kidney Disease Outcomes Quality Initiative [KDOQI] de pacientes com doença renal em estágio terminal) observou que os níveis de fósforo sérico de pacientes em diálise com hiperparatireoidismo secundário eram mais bem controlados quando os níveis séricos de PTH eram efetivamente reduzidos, independentemente do tratamento recebido.[47]

#### Prevenção e tratamento da deficiência de vitamina D na DRC[19] [20] [48]

- Se o PTH plasmático estiver acima da faixa-alvo para o estágio da DRC, a 25-hidroxivitamina D sérica deve ser medida na primeira consulta. Embora a concentração ideal de PTH na DRC moderada a grave não seja conhecida, acredita-se que flutuações no PTH são clinicamente relevantes e úteis na condução do tratamento. A KDIGO recomenda que os pacientes com níveis séricos de PTH que estejam subindo de forma progressiva ou permanente acima do limite superior do normal, para o ensaio utilizado, sejam avaliados quanto a fatores modificáveis, incluindo hiperfosfatemia, hipocalcemia, alta ingestão de fosfato e deficiência de vitamina D. O tratamento não deve ser baseado em um único valor elevado de PTH.[33] Se o PTH estiver normal, a medição deve ser repetida anualmente.



- Se o nível sérico da 25-hidroxivitamina D for  $<75$  nanomoles/L ( $<30$  nanogramas/mL), a suplementação de ergocalciferol deve ser iniciada. O alfacalcidol é o análogo de vitamina D mais comumente prescrito no Reino Unido, mas pode causar hipercalcemia, especialmente quando usado com ligadores de fosfato contendo cálcio, e aumentar a reabsorção de fosfato e cálcio gastrointestinal. O agravamento da fosfatemia e hipercalcemia tem implicações incertas para a morbidade cardiovascular; sendo assim, a terapia com vitamina D deve ser usada com cuidado.[49] [50] A terapia com ergocalciferol deve ser ajustada à luz dos níveis séricos de cálcio e fósforo (que devem ser medidos, ao menos, a cada 3 meses). Se o nível sérico do cálcio total corrigido exceder  $2.55$  mmol/L ( $10.2$  mg/dL), descontinue a terapia com ergocalciferol e todas as formas de terapia com vitamina D. Se o fósforo sérico exceder o limite superior para a idade, inicie a restrição alimentar de fosfato ou, se a hiperfosfatemia persistir, mas a 25-hidroxivitamina D for  $<75$  nanomoles/L ( $<30$  nanogramas/mL), inicie a terapia com ligadores de fosfato orais. Se a 25-hidroxivitamina D estiver normal, descontinue a terapia com vitamina D. Uma vez restituídos os níveis normais de vitamina D, suplementação continuada com uma preparação polivitamínica contendo vitamina D deve ser usada com reavaliação anual dos níveis séricos de 25-hidroxivitamina D e avaliação continuada de cálcio e fósforo totais corrigidos a cada 3 meses.

Terapia com vitamina D ativa na DRC estágios 3 e 4[19] [20] [51] [52]

- Terapia com um esteroide de vitamina D ativa oral (por exemplo, calcitriol, doxercalciferol) é indicada quando os níveis séricos de 25-hidroxivitamina D forem  $>75$  nanomoles/L ( $>30$  nanogramas/mL) e os níveis plasmáticos de PTH forem superiores à faixa-alvo do estágio da DRC. Em um ensaio clínico multicêntrico randomizado, o calcitriol e o paricalcitol apresentaram eficácia semelhante na supressão do paratormônio com poucos eventos hipercalcêmicos.[53] O tratamento com um esteroide de vitamina D ativa deve ser adotado apenas em pacientes com níveis séricos de cálcio total corrigido  $<2.38$  mmol/L ( $<9.5$  mg/dL) e níveis séricos de fósforo abaixo do limite superior adequado à idade. Esteróides de vitamina D não devem ser prescritos para indivíduos com função renal com rápida progressão ou que não seguem regularmente a medicação prescrita ou o acompanhamento clínico. Durante a terapia com esteróides de vitamina D, os níveis séricos de cálcio e fósforo devem ser monitorados, ao menos, a cada mês nos 3 primeiros meses após o início da terapia e, subsequentemente, ao menos a cada 3 meses. Os níveis plasmáticos de PTH devem ser medidos, ao menos, a cada 3 meses por 6 meses e, subsequentemente, a cada 3 meses. Ajustes na dosagem para pacientes que recebem terapia com esteróides de vitamina D ativa devem ser feitos do modo como se segue.
- Se os níveis séricos de PTH diminuírem abaixo da faixa-alvo para o estágio da DRC, a terapia com esteróides de vitamina D ativa deve ser descontinuada até que o PTH sérico eleve-se acima da faixa-alvo; o tratamento deve, então, ser retomado com metade da dose prévia de esteróides de vitamina D ativa. Se a dosagem for inferior a uma cápsula de  $0.25$  micrograma ou dose líquida de  $0.05$  micrograma, uma dosagem em dias alternados deve ser usada.
- Se os níveis séricos de cálcio total corrigido excederem  $2.38$  mmol/L ( $9.5$  mg/dL) (ou  $2.55$  mmol/L [ $10.2$  mg/dL] em crianças), a terapia com esteróides de vitamina D deve ser descontinuada até que o cálcio sérico retorne a  $<2.38$  mmol/L ( $<9.5$  mg/dL) ( $<2.45$  mmol/L [ $<9.8$  mg/dL] em crianças e, então, deve ser retomada com a dose prévia reduzida pela metade. Se a dose diária mais baixa do esteroide de vitamina D ativa estiver sendo usada, a dosagem deve ser reduzida para dias alternados.

- Se os níveis séricos de fósforo aumentarem para  $>1.49$  mmol/L ( $>4.6$  mg/dL), a terapia com vitamina D ativa deve ser descontinuada e o ligador de fosfato iniciado, ou a dose do ligador de fosfato aumentada, até que o nível de fósforo sérico caia para  $1.49$  mmol/L ( $4.6$  mg/dL) ou menos, ponto em que a dose prévia do esteroide de vitamina D deve ser retomada.
- Se os níveis séricos de PTH não diminuírem em ao menos 30% após os 3 meses iniciais de terapia e os níveis séricos de cálcio e fósforo estiverem nas faixas-alvo com base no estágio da DRC, a dose de esteróides de vitamina D ativa deve ser aumentada em 50%. Os níveis séricos de PTH, cálcio e fósforo devem ser medidos mensalmente pelos 3 meses subsequentes.

Terapia com vitamina D ativa em pacientes com DRC no estágio 5 (diálise)[19] [20] [54] [55] [56] [57]

- Pacientes em hemodiálise ou diálise peritoneal com níveis séricos de PTH  $>300$  picogramas/mL, devem receber um esteroide de vitamina D ativa (por exemplo, calcitriol, paricalcitol, doxercalciferol) para reduzir os níveis séricos de PTH para uma faixa-alvo de 150 a 300 nanogramas/L (150 a 300 picogramas/mL). A administração intravenosa intermitente de calcitriol é mais efetiva do que o calcitriol por via oral diário para reduzir os níveis séricos de PTH. Em pacientes com níveis de cálcio sérico e/ou fósforo corrigidos acima da faixa-alvo, um teste com análogos da vitamina D alternativos, como paricalcitol ou doxercalciferol, pode ser justificado. Quando a terapia com esteroide de vitamina D for iniciada ou a dose for aumentada, os níveis séricos de cálcio e fósforo devem ser monitorados ao menos a cada 2 semanas por 1 mês e, subsequentemente, a cada mês. O PTH plasmático deve ser medido mensalmente, ao menos durante 3 meses e, subsequentemente, a cada 3 meses após o nível almejado de PTH ter sido atingido. Para pacientes tratados com diálise peritoneal, doses orais de calcitriol ou doxercalciferol podem ser administradas 2 ou 3 vezes por semana. Como alternativa, uma dose mais baixa de calcitriol pode ser administrada diariamente. Quando pacientes em hemodiálise ou diálise peritoneal são tratados com esteróides de vitamina D ativa, o manejo deve integrar as alterações de cálcio sérico, fósforo sérico e PTH plasmático.

Cálcio sérico e produto cálcio-fósforo na DRC[19] [20]

- Os níveis séricos de cálcio total corrigido devem ser mantidos na faixa normal do laboratório usado, preferencialmente em direção ao limite inferior da faixa, se possível. Se o nível de cálcio sérico total corrigido atingir  $>10.2$  mg/dL, as terapias que fizeram com que o cálcio sérico se elevasse devem ser ajustadas como se segue.
  - A dose dos ligadores de fosfato à base de cálcio deve ser reduzida ou a terapia deve ser substituída por um ligador de fosfato que não contenha cálcio, alumínio ou magnésio (por exemplo, sevelamer).
  - A dose de esteróides de vitamina D ativa deve ser reduzida, ou a terapia descontinuada, até que os níveis séricos de cálcio total corrigido retornem à faixa-alvo. Se a hipercalcemia persistir independentemente da modificação da terapia com vitamina D e/ou interrupção dos ligadores de fosfato à base de cálcio, a diálise com baixa concentração de cálcio no dialisado pode ser usada por 3 a 4 semanas.
- O produto cálcio-fósforo sérico deve ser mantido  $<55$  mg<sup>2</sup>/dL<sup>2</sup> em adultos e adolescentes  $>12$  anos de idade e  $<65$  mg<sup>2</sup>/dL<sup>2</sup> em crianças mais novas. Esse resultado é mais bem atingido controlando-se os níveis séricos de fósforo de modo que fiquem na faixa-alvo. Os pacientes cujos níveis séricos de cálcio total corrigido estiverem abaixo do limite inferior do normal do laboratório

usado (tipicamente  $<8.4$  mg/dL) devem ser tratados com terapia para aumentar os níveis de cálcio sérico se:

- Houver sintomas clínicos de hipocalcemia, como parestesia, sinais de Chvostek e Trousseau, broncoespasmo, laringoespasmo, tetania e/ou convulsões, ou
- O nível de PTH plasmático estiver acima da faixa-alvo do estágio da DRC.

A terapia para hipocalcemia deve incluir sais de cálcio, como carbonato de cálcio ou acetato de cálcio por via oral, ou gluconato de cálcio ou cloreto de cálcio por via parenteral e/ou esteróis de vitamina D por via oral.

Concentrações de cálcio no dialisado[19] [20]

- Em pacientes tratados com ligadores de fosfato à base de cálcio, a concentração de cálcio no dialisado almejada deve ser de 2.5 mEq/L. Em pacientes não tratados com ligadores de fosfato contendo cálcio, o cálcio no dialisado almejado deve estar entre 2.5 e 3.0 mEq/L, com base nos níveis de cálcio sérico e na necessidade para a terapia.

Doença óssea com hiperparatireoidismo (alta taxa de renovação) e mista (alta taxa de renovação com defeito de mineralização)[19] [20]

- Se os níveis plasmáticos de PTH forem  $>70$  nanogramas/L ( $>70$  picogramas/mL) (estágios 2 a 3) ou  $>110$  nanogramas/L ( $>110$  picogramas/mL) (estágio 4) em mais de 2 medições consecutivas, a ingestão alimentar de fosfato e cálcio deve ser modificada. A insuficiência ou a deficiência nutricionais de vitamina D devem ser corrigidas. Se uma repetição do ensaio imunométrico de primeira geração para PTH, após 3 meses de intervenção alimentar, mostrar que os níveis de PTH ainda estão elevados, os pacientes devem ser tratados com calcitriol ou vitamina D2 1-alfa para prevenir ou melhorar doenças ósseas de alta taxa de renovação. Na DRC estágio 5, com níveis plasmáticos elevados de paratormônio intacto  $>300$  nanogramas/L ( $>300$  picogramas/mL), o calcitriol ou um de seus análogos (doxercalciferol, paricalcitol) deve ser usado para reverter as características ósseas do hiperparatireoidismo (isto é, doença óssea com alta taxa de renovação) e para tratar a mineralização deficiente.

Paratireoidectomia em pacientes com DRC[19] [20]

- A paratireoidectomia deve ser recomendada para pacientes com hiperparatireoidismo grave, com níveis séricos persistentes de PTH  $>800$  nanogramas/L ( $>800$  picogramas/mL) (ou  $>1000$  nanogramas/L [ $>1000$  picogramas/mL] em crianças), associado a hipercalcemia e/ou hiperfosfatemia refratárias à terapia medicamentosa. A terapia cirúrgica efetiva para o hiperparatireoidismo grave pode ser realizada por meio de paratireoidectomia subtotal ou paratireoidectomia total com autotransplante de tecido paratireoideo. A paratireoidectomia total provavelmente não é o procedimento cirúrgico de escolha em pacientes que podem posteriormente receber um transplante renal, pois o controle subsequente dos níveis de cálcio sérico pode ser problemático. Após o transplante, paratireoidectomia subtotal é o tratamento de primeira escolha para pacientes com hipercalcemia grave causada por níveis de paratireoide elevados. Um estudo concluiu que a paratireoidectomia subtotal foi superior ao tratamento clínico com cloridrato de cinacalcete para alcançar normocalcemia (66% vs. 100%) em pacientes  $>6$  meses após transplante.[58]
- Em pacientes que se submetem à paratireoidectomia, deve-se considerar, nas 72 horas anteriores à paratireoidectomia, a administração de calcitriol ou outros esteróis de vitamina D ativa para

diminuir a hipocalcemia pós-operatória. Quando a administração por via oral for possível, o paciente deve receber cálcio elementar assim como calcitriol, e essas terapias deverão ser ajustadas conforme necessário para manter o nível de cálcio ionizado dentro da faixa normal. O cálcio ionizado deve ser medido a cada 4 a 6 horas nas primeiras 48 a 72 horas após a cirurgia e, subsequentemente, duas vezes ao dia até que se estabilize. Se os níveis sanguíneos de cálcio total ionizado ou corrigido estiverem abaixo do normal (ou seja, 1.0 mmol/L [ $<4$  mg/dL] correspondente ao cálcio total corrigido de 1.8 mmol/L [7.2 mg/dL]), uma infusão de gluconato de cálcio deve ser iniciada e ajustada para manter o cálcio ionizado dentro da faixa normal (1.0 a 1.35 mmol/L [4.6 a 5.4 mg/dL]). A infusão de cálcio deve ser gradualmente reduzida quando o nível de cálcio ionizado atingir a faixa normal e permanecer estável. Quando a administração por via oral for possível, o paciente deve receber carbonato de cálcio assim como calcitriol, e essas terapias devem ser ajustadas conforme necessário para manter o nível de cálcio ionizado dentro da faixa normal. Se o paciente foi tratado com ligadores de fosfato antes da cirurgia, pode haver necessidade de descontinuar ou reduzir a terapia conforme os níveis de fósforo sérico. Exames de imagem das glândulas paratireoides com ultrassonografia, tomografia computadorizada (TC), ressonância nuclear magnética (RNM) ou  $^{99}\text{Tc}$ -sestamibi devem ser realizados antes da cirurgia de reexploração da paratireoide. Uma metanálise observou, contudo, que a cintilografia planar de paratireoide com  $^{99}\text{Tc}$ -MIBI não apresentou precisão diagnóstica adequada em pacientes com hiperparatireoidismo secundário e hiperplasia difusa ou nodular e, portanto, não deve ser usada como um método de diagnóstico por imagem de primeira linha na detecção pré-cirúrgica da hiperplasia da glândula paratireoide.[28]

## Terapia com calcimiméticos

Medicamentos calcimiméticos, como o cloridrato de cinacalcete, fornecem retroalimentação negativa às glândulas paratireoides e não apresentam as consequências do aumento de cálcio.[59] [60] O cloridrato de cinacalcete é uma pequena molécula que se liga ao domínio transmembrana do receptor sensor de cálcio (CASR), aumentando sua sensibilidade ao cálcio ionizado extracelular. Isso resulta em redução dos níveis de PTH, cálcio e fosfato. O efeito nos níveis de PTH pode ser observado rapidamente, de 2 a 4 horas após a administração.[61] Essencialmente, o uso de calcimiméticos e diálise reajusta o ponto de referência de cálcio ou produz um deslocamento à direita na curva PTH-cálcio, afrouxando o controle sobre esse eixo.[61] [62]

O cloridrato de cinacalcete auxiliou os pacientes com insuficiência renal crônica a alcançarem os desfechos-alvo em maior proporção do que com a terapia sem calcimiméticos. Ele é reservado para DRC estágio 5D no qual análogos de vitamina D suprimiram inadequadamente o PTH.[43] O alvo da Kidney Disease Outcome Quality Initiative da National Kidney Foundation dos EUA para redução de PTH abaixo de 300 picogramas/mL foi atingido em cerca de metade das vezes. Quanto maior o nível de PTH, menor a probabilidade do paciente atingir os alvos de redução de PTH e cálcio. Foram descritas evidências anedóticas de uma redução nas fraturas após o início da terapia com cloridrato de cinacalcete, mas esses achados não foram corroborados pelos resultados da densitometria óssea. Uma análise secundária pré-especificada no ensaio clínico EVOLVE avaliou o efeito do cloridrato de cinacalcete em eventos de fratura em pacientes recebendo hemodiálise. Os dados não ajustados não demonstraram benefício significativo; quando ajustados para características basais, fraturas múltiplas e/ou eventos que justificam a descontinuação do medicamento estudado, o cloridrato de cinacalcete reduziu a taxa de fratura clínica em cerca de 16% a 29%.[63] Não há dados randomizados e prospectivos que demonstrem uma melhora na qualidade de vida, melhora na anemia, redução em ligadores de fosfato, redução no uso de análogos de vitamina D ou redução na mortalidade. O ensaio clínico de grande porte EVOLVE

(evaluation of cinacalcet hydrochloride therapy to lower cardiovascular events) observou que o cloridrato de cinacalcete não reduziu significativamente o risco de morte ou de eventos cardiovasculares graves em indivíduos com hiperparatireoidismo secundário moderado a intenso em diálise.[64] Uma metanálise, incluindo o ensaio clínico EVOLVE, não demonstrou benefícios com cloridrato de cinacalcete sobre a mortalidade por todas as causas ou por doenças cardiovasculares.[65] Deve-se notar, no entanto, que o cloridrato de cinacalcete é um inibidor do citocromo P450 e, portanto, pode afetar o metabolismo de outros medicamentos. Hipocalcemia decorrente do cloridrato de cinacalcete foi rara, transitória, assintomática e corrigível por meio de uma redução da dose.[61] [62] A literatura apoia a terapia com cloridrato de cinacalcete para melhorar os desfechos de pacientes, especialmente em relação a calcificações vasculares e, presumivelmente, à afecção letal de calcifilaxia.[66] [67] [68] [69] [70] [71] [72] [73] A análise de eventos adversos no ensaio clínico EVOLVE demonstrou que o risco de calcifilaxia foi menor em pacientes tratados com cloridrato de cinacalcete comparado ao placebo.[74]

A etelcalcetida é um calcimimético tipo II de segunda geração. É um novo agonista peptídico contendo D-aminoácido do receptor sensor de cálcio (CaSR) e é aprovado para o tratamento do hiperparatireoidismo secundário em pacientes adultos com DRC em hemodiálise, onde o tratamento com um calcimimético é indicado, mas o cloridrato de cinacalcete não é adequado.[75] [76] Os pacientes tratados com etelcalcetida (administrada por via intravenosa no final da hemodiálise) apresentaram uma probabilidade significativamente maior de atingir o ponto final primário de eficácia de uma redução superior a 30% no PTH médio em comparação com o placebo.[77] [78] Em um ensaio clínico randomizado e controlado com comparador ativo, a etelcalcetida alcançou seu limiar de não inferioridade em comparação com o cloridrato de cinacalcete.[79] De forma importante, uma maior taxa de hipocalcemia foi observada para etelcalcetida em comparação com cloridrato de cinacalcete (68.9% vs 59.8%).

## Paratireoidectomia

A cirurgia não é comumente considerada, exceto em casos de DRC refratária. As indicações para intervenção cirúrgica no hiperparatireoidismo secundário não são tão claras quanto as da doença primária. Não há diretrizes do National Institutes of Health (NIH) que ditem os critérios para intervenção cirúrgica no hiperparatireoidismo secundário. Motivos que compõem à cirurgia nesse grupo de pacientes incluem um desejo de evitar complicações cardiovasculares (uma causa comum de morte em pacientes com insuficiência renal crônica) e complicações ósseas graves. A paratireoidectomia é usada menos frequentemente para tratamento de hiperparatireoidismo secundário nos EUA do que na Europa, por um fator de 3 a 4 vezes.[11] [14] [62] [80]

Indicações aceitas para a cirurgia incluem: insucesso do tratamento clínico, hiperfosfatemia refratária, produto cálcio-fósforo persistentemente acima de  $70 \text{ mg}^2/\text{dL}^2$  a despeito de intervenção clínica, cálcio sérico  $>11 \text{ mg/dL}$ , níveis de PTH sérico que se elevam rapidamente, PTH cronicamente elevado acima de  $1000 \text{ picogramas/dL}$ , doença óssea grave ou prurido intratável.[80]

A cirurgia para correção do hiperparatireoidismo secundário envolve paratireoidectomia subtotal (excisão de 3 a 3.5 glândulas) ou paratireoidectomia total (excisão de todas as 4 glândulas e autotransplante de 1 das glândulas no músculo esternocleidomastoideo do pescoço ou no músculo braquiorradial ou no tecido subcutâneo do antebraço). Os dois métodos podem reduzir efetivamente a hiperparatormonemia e suas ramificações. De modo geral, os índices de paratireoidectomia diminuíram nos EUA durante a segunda metade da década de 1990. A resposta à cirurgia se estende por 5 anos.[62] A mortalidade pós-operatória de 30 dias é de cerca de 3%, metade da qual resulta de complicações cardiovasculares e apresenta mais do que o dobro da mortalidade, em comparação com pacientes com hiperparatireoidismo secundário não cirúrgico. Apesar do risco no curto prazo, os pacientes submetidos à cirurgia apresentam



uma redução na mortalidade em longo prazo de 10% a 15%. Os benefícios da cirurgia incluem melhora da anemia e da qualidade de vida. O maior fator negativo da cirurgia, além de seu risco de mortalidade, é o hipoparatireoidismo. Seu risco é maior na paratireoidectomia total com autotransplante.<sup>[14] [62] [80]</sup>

Há controvérsia acerca do uso de azul de metileno como um auxiliar intraoperatório para a localização de glândulas paratireoides aumentadas, particularmente porque outros métodos de localização intraoperatórios e pré-operatórios estão disponíveis e devido aos efeitos adversos relatados do azul de metileno. Evidências observacionais sugeriram, no entanto, que o azul de metileno foi eficaz na identificação de glândulas paratireoides aumentadas e que seu perfil de toxicidade mostrou-se leve na ausência de uso concomitante de inibidores de recaptção da serotonina.<sup>[81]</sup>

Se a paratireoidectomia total for utilizada, o autotransplante de uma parte da glândula de aparência mais normal é essencial. A criopreservação da paratireoide não autotransplantada que aparentar estar em maior estado de normalidade pode ser prudente, mas não há diretrizes específicas a esse respeito na literatura. Muitos centros nos EUA não têm instalações adequadas ou reguladas para a criopreservação de glândulas. Existem fontes comerciais para o armazenamento de glândulas, mas haverá um custo adicional para essa forma de manejo.<sup>[14] [62] [80]</sup>

Opções não cirúrgicas para a obliteração da glândula paratireoide incluem uma injeção percutânea de etanol ou análogo da vitamina D guiada por ultrassonografia. Essa é uma terapia a ser considerada para pacientes que não são candidatos à anestesia geral. Glândulas mais responsivas a essa abordagem (ou à excisão cirúrgica) apresentam hiperplasia nodular ou volume global aumentado. Essas características podem ser determinadas por exames de ultrassonografia.<sup>[14] [62] [80]</sup>

## Visão geral do tratamento

Consulte um banco de dados local de produtos farmacêuticos para informações detalhadas sobre contra-indicações, interações medicamentosas e posologia. ( ver [Aviso legal](#) )

Agudo ( resumo )		
falta de exposição solar		
1a	exposição à radiação ultravioleta (UV)	
adjunto	suplementação de vitamina D	
adjunto	suplementação de cálcio	
relacionado à má absorção		
1a	manejo otimizado da doença subjacente	
mais	suplementação de vitamina D	
mais	suplementação de cálcio	
doença renal crônica (DRC) estágios 3 ou 4		
1a	restrição alimentar de fosfato	
adjunto	quelantes do fosfato	

Agudo		( resumo )	
■	com vitamina D baixa	mais	ergocalciferol
■	com 25-hidroxivitamina D sérica normal	mais	esterol de vitamina D
■	com hipercalcemia	mais	redução da carga de cálcio
■	com hipocalcemia	mais	sal de cálcio e/ou esterol de vitamina D
DRC em estágio 5: PTH 300-800 ng/L (300-800 pg/mL)			
		1a	esterol de vitamina D
		adjunto	calcimiméticos
		adjunto	controle de cálcio na diálise
DRC em estágio 5: PTH >800 ng/L (>800 pg/mL)			
		1a	paratireoidectomia



# Opções de tratamento

## Agudo

### falta de exposição solar

#### 1a exposição à radiação ultravioleta (UV)

» A exposição solar na maioria das latitudes, por até 5 a 15 minutos/dia entre 10h e 15h, de braços e pernas ou mãos, face e braços, durante a primavera, verão e outono, fornece ao corpo as 1000 unidades internacionais de colecalciferol necessárias.[3] A radiação UV-B não penetra vidros, portanto, a exposição ao sol por meio de uma janela em um ambiente coberto não produzirá vitamina D. A exposição solar limitada da pele descoberta deve ser sucedida pela aplicação de um protetor solar, com fator de proteção solar (FPS) de ao menos 15, para prevenir efeitos danosos decorrentes de exposição solar excessiva e queimaduras solares.

#### adjunto suplementação de vitamina D

##### Opções primárias

» **ergocalciferol**: crianças e adultos com idade <51 anos: 200 unidades por via oral uma vez ao dia; adultos 51-70 anos de idade: 400 unidades por via oral uma vez ao dia; adultos >70 anos de idade: 600 unidades por via oral uma vez ao dia

» Se houver preocupação de que possa ser difícil para o paciente receber exposição UV suficiente, suplementos alimentares contendo vitamina D podem ser administrados.

» Há diversos suplementos polivitamínicos que contêm ergocalciferol ou colecalciferol.

» Em alguns países, diversos laticínios, sucos, bebidas com sucos e cereais são enriquecidos com vitamina D e seu consumo deve ser incentivado como parte de uma dieta balanceada em indivíduos em risco de deficiência de vitamina D.

#### adjunto suplementação de cálcio

##### Opções primárias

» **carbonato de cálcio**: crianças: 210-1300 mg/dia por via oral administrados em 3-4 doses fracionadas; adultos: 1000-1500 mg/dia por via oral administrados em 3-4 doses fracionadas

## Agudo

Dose expressa em termos de cálcio elementar.

» Se houver evidência ou risco de ingestão alimentar insuficiente de cálcio, suplementos de cálcio também poderão ser apropriados.

## relacionado à má absorção

### 1a manejo otimizado da doença subjacente

» O tratamento da doença subjacente também deve ser otimizado para auxiliar na melhora da absorção. Dependendo da causa, isso pode envolver uma dieta isenta de glúten para a doença celíaca, uma dieta sem lactose para a intolerância à lactose, suplementos de protease e lipase para a insuficiência pancreática, ou corticosteroides e agentes anti-inflamatórios, como a mesalazina, para a doença inflamatória intestinal.

### mais suplementação de vitamina D

#### Opções primárias

» **ergocalciferol**: crianças e adultos: 1000-2000 unidades por via oral uma vez ao dia

» Com frequência, pacientes com síndromes de má absorção intestinal são deficientes em vitamina D.

» Estima-se que o corpo utilize, em média, de 3000 a 5000 unidades internacionais (UI) de colecalciferol por dia.<sup>[3]</sup>

» Na ausência de exposição solar, estima-se que 1000 UI de colecalciferol sejam necessárias para manter um nível saudável de 25-hidroxivitamina D, de pelo menos 30 nanogramas/mL.

» O ergocalciferol é mais rapidamente catabolizado do que o colecalciferol e, portanto, o ergocalciferol apresenta apenas cerca de 20% a 40% da efetividade do colecalciferol na manutenção de concentrações séricas de 25-hidroxivitamina D. No entanto, o colecalciferol não está disponível como formulação de ingrediente único em alguns países.

» A vitamina D ou seus análogos auxiliam no aumento da absorção gastrointestinal de cálcio, reduzindo os níveis de paratormônio. A administração intramuscular é por vezes usada, pois esses pacientes apresentam má absorção no trato gastrointestinal; no entanto,

## Agudo

mais

essa formulação não está disponível em alguns países.

### suplementação de cálcio

#### Opções primárias

» **carbonato de cálcio**: crianças: 45-65 mg/kg/dia por via oral administrados em 4 doses fracionadas; adultos: 2-4 g/dia por via oral administrados em 3-4 doses fracionadas  
Dose expressa em termos de cálcio elementar.

» Com frequência, pacientes com síndromes de má absorção intestinal são deficientes em cálcio.

## doença renal crônica (DRC) estágios 3 ou 4

1a

### restrição alimentar de fosfato

» Doença renal crônica (DRC) estágio 3 é definida como paratormônio (PTH) >70 nanogramas/L (>70 picogramas/mL) e estágio 4 como PTH >110 nanogramas/L (>110 picogramas/mL).

» O fósforo alimentar deve ser restringido para 800 a 1000 mg/dia em adultos ou para a Ingestão Dietética de Referência (DRI) de acordo com a idade quando os níveis plasmáticos de PTH estiverem elevados acima da faixa-alvo para o estágio da DRC (PTH >70 nanogramas/L [>70 picogramas/mL] no estágio 3 ou >110 nanogramas/L [>110 picogramas/mL] no estágio 4 em mais de 2 medições consecutivas). Se o fósforo sérico também estiver elevado em associação ao PTH (>1.5 mmol/L [>4.6 mg/dL] na DRC em estágio 3/4, >1.8 mmol/L [5.5 mg/dL] na DRC em estágio 5), o fósforo alimentar deve ser restringido à 80% da Ingestão Dietética de Referência (DRI).

» Uma análise post-hoc do estudo OPTIMA observou que os níveis de fósforo sérico de pacientes em diálise com hiperparatireoidismo secundário eram mais bem controlados quando os níveis séricos de PTH eram efetivamente reduzidos, independentemente do tratamento recebido.<sup>[47]</sup>

adjunto

### quelantes do fosfato

#### Opções primárias

» **sevelâmer**: crianças e adultos: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

## Agudo

OU

» **lantânio**: crianças e adultos: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

OU

» **acetato de cálcio**: crianças: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose; adultos: 1334 mg por via oral em cada refeição, ajustar a dose de acordo com o nível de fósforo sérico, máximo de 2868 mg/dose

» Se os níveis de fósforo ou PTH não puderem ser controlados e mantidos dentro da faixa-alvo, mesmo com a restrição alimentar de fósforo, ligadores de fosfato devem ser prescritos.

» Ligadores de fosfato à base de cálcio (por exemplo, acetato de cálcio) e agentes ligadores de fosfato que não contenham cálcio, alumínio e magnésio (por exemplo, sevelamer) são efetivos e qualquer um deles pode ser usado como terapia primária na maioria dos casos. A combinação dos dois tipos pode ser necessária.

» Em lactentes e crianças pequenas, ligadores de fosfato à base de cálcio devem ser usados como terapia primária, embora os dois tipos possam ser usados em crianças.

» Ligadores de fosfato isentos de cálcio são preferidos para pacientes em diálise com intensas calcificações vasculares e/ou de outros tecidos moles.

■ com vitamina D baixa

mais

**ergocalciferol****Opções primárias**

» **ergocalciferol**: a dose depende do nível de 25-hidroxivitamina D; consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

» A vitamina D baixa é definida como 25-hidroxivitamina D sérica  $\leq 75$  nanomoles/L ( $\leq 30$  nanogramas/mL).

» Após o início da terapia com vitamina D, o uso da terapia com ergocalciferol deve ser ajustado de acordo com os níveis de cálcio e fósforo séricos. Os níveis séricos de cálcio e fósforo totais corrigidos devem ser medidos, ao menos, a cada 3 meses.

## Agudo

..... ■ **com 25-hidroxivitamina D sérica normal**

**mais**

- » Se o nível sérico do cálcio total corrigido exceder 2.55 mmol/L (10.2 mg/dL), a terapia com ergocalciferol e todas as formas de terapia com vitamina D devem ser descontinuadas.
- » Se os níveis de fósforo sérico excederem 1.5 mmol/L (4.6 mg/dL), um ligador de fosfato deve ser incluído ou a dose do ligador de fosfato deve ser aumentada.
- » Se a hiperfosfatemia persistir, a terapia com vitamina D deve ser descontinuada.
- » Uma vez restituídos os níveis normais de vitamina D, suplementação continuada com uma preparação polivitamínica contendo vitamina D deve ser usada com reavaliação anual dos níveis séricos de 25-hidroxivitamina D e avaliação continuada de cálcio e fósforo totais corrigidos a cada 3 meses.

**esterol de vitamina D**

### Opções primárias

» **calcitriol**: crianças: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose; adultos: 0.25 microgramas por via oral uma vez ao dia inicialmente, ajustar a dose de acordo com os níveis de PTH sérico, cálcio e fósforo

**OU**

» **doxercalciferol**: crianças e adultos: dose estipulada de acordo com o nível sérico de PTH; consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

**OU**

» **paricalcitol**: crianças e adultos: dose estipulada de acordo com o nível sérico de PTH; consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

» A 25-hidroxivitamina D sérica normal é definida como >75 nanomoles/L (>30 nanogramas/mL) associada a função renal estável, fósforo sérico <limite adequado de acordo com a idade e cálcio <2.4 mmol/L (<9.5 mg/dL).

» O tratamento com um esteroide de vitamina D ativa deve ser adotado apenas em pacientes com níveis séricos de cálcio total corrigido <2.4 mmol/L (<9.5 mg/dL) e fósforo sérico abaixo do limite superior adequado à idade. Eles não devem ser prescritos para indivíduos com

## Agudo

função renal com rápida progressão ou que não seguem regularmente a medicação prescrita ou o acompanhamento clínico.

» Durante a terapia com esteróis de vitamina D, os níveis séricos de cálcio e fósforo devem ser monitorados, ao menos, a cada mês nos 3 primeiros meses após o início da terapia e, subsequentemente, a cada 3 meses.

» Os níveis plasmáticos de PTH devem ser medidos, ao menos, a cada 3 meses por 6 meses e, subsequentemente, a cada 3 meses.

» Se o PTH cair abaixo da faixa-alvo para o estágio da DRC, a terapia com esteróis de vitamina D ativa deve ser descontinuada até que os níveis plasmáticos de PTH elevem-se acima da faixa-alvo, momento em que o esteroide de vitamina D deve ser retomado com a dose reduzida pela metade. Se a dose diária mais baixa do esteroide de vitamina D estiver sendo usada, a dosagem deve ser reduzida para dias alternados.

» Se os níveis séricos de cálcio total corrigido excederem 2.4 mmol/L (9.5 mg/dL), a terapia com esteróis de vitamina D deve ser descontinuada até que o cálcio sérico retorne a <2.4 mmol/L (<9.5 mg/dL), momento em que o esteroide de vitamina D deve ser retomado com a dose prévia reduzida pela metade. Se a dose diária mais baixa do esteroide de vitamina D ativa estiver sendo usada, a dosagem deve ser reduzida para dias alternados.

» Se os níveis séricos de fósforo se elevarem acima do limite superior adequado à idade do paciente, a terapia com vitamina D ativa deve ser descontinuada; e, o ligador de fosfato, iniciado; ou, a dose do ligador de fosfato deve ser aumentada até que o nível de fósforo sérico fique abaixo do limite superior adequado à idade do paciente, ponto em que a dose prévia do esteroide de vitamina D deve ser retomada.

■ com hipercalcemia

mais

redução da carga de cálcio

### Opções primárias

» **sevelâmer**: crianças e adultos: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

OU

## Agudo

» **lantânio**: crianças e adultos: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

» A hipercalcemia é definida como nível de cálcio sérico total corrigido  $>2.55 \text{ mmol/L}$  ( $>10.2 \text{ mg/dL}$ ).

» A dose de ligadores de fosfato à base de cálcio deve ser reduzida ou a terapia deve ser substituída por um ligador de fosfato que não contenha cálcio, alumínio ou magnésio (por exemplo, sevelamer).

» A dose de qualquer esteroide de vitamina D ativa que o paciente possa estar recebendo deve ser reduzida, ou a terapia deve ser descontinuada, até que os níveis séricos de cálcio total corrigido retornem à faixa-alvo. Se a hipercalcemia persistir independentemente da modificação da terapia com vitamina D e/ou interrupção dos ligadores de fosfato à base de cálcio, a diálise com baixa concentração de cálcio no dialisado pode ser usada por 3 a 4 semanas.

■ com hipocalcemia

mais

**sal de cálcio e/ou esteroide de vitamina D**

#### Opções primárias

» **carbonato de cálcio**: crianças: 45-65 mg/kg/dia por via oral administrados em 4 doses fracionadas; adultos: 2-4 g/dia por via oral administrados em 3-4 doses fracionadas  
Dose expressa em termos de cálcio elementar.

**-ou-**

» **gluconato de cálcio**: crianças: 200-500 mg/kg/dia por via intravenosa administrados por infusão ou em 4 doses fracionadas; adultos: 2-15 g/dia por via intravenosa administrados por infusão ou em 4 doses fracionadas  
Dose expressa em sal de gluconato de cálcio.

**--E/OU--**

» **calcitriol**: crianças: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose; adultos: 0.25 microgramas por via oral uma vez ao dia inicialmente, ajustar a dose de acordo com os níveis de PTH sérico, cálcio e fósforo

**-ou-**

» **doxercalciferol**: crianças e adultos: dose estipulada de acordo com o nível sérico de PTH; consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

**-ou-**

» **paricalcitol**: crianças e adultos: dose estipulada de acordo com o nível sérico de



## Agudo

PTH; consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

» A hipocalcemia é definida como nível de cálcio sérico total corrigido  $<2.1$  mmol/L ( $<8.4$  mg/dL), com sintomas.

» A terapia para a hipocalcemia deve incluir sais de cálcio e/ou esteróis de vitamina D orais.

» Ajuste a dose de sais de cálcio de acordo com os níveis de cálcio sérico.

**DRC em estágio 5: PTH 300-800 ng/L (300-800 pg/mL)**

### 1a esterol de vitamina D

#### Opções primárias

» **calcitriol**: crianças e adultos: dose estipulada de acordo com os níveis séricos de cálcio e PTH; consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

#### Opções secundárias

» **doxercalciferol**: crianças e adultos: dose estipulada de acordo com o nível sérico de PTH; consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

### OU

» **paricalcitol**: crianças e adultos: dose estipulada de acordo com o nível sérico de PTH; consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

» Doença renal crônica (DRC) estágio 5 é definida como PTH 300-800 nanogramas/L (300-800 picogramas/mL).

» Pacientes tratados com hemodiálise ou diálise peritoneal devem ser tratados com o objetivo de reduzir os níveis séricos de PTH para uma faixa-alvo de 150 a 300 nanogramas/L (150 a 300 picogramas/mL).

» A administração intravenosa intermitente de calcitriol é mais efetiva do que o calcitriol por via oral diário para reduzir os níveis séricos de PTH.

» Em pacientes com níveis de cálcio sérico e/ou fósforo corrigidos acima da faixa-alvo, um teste com um esterol de vitamina D, como paricalcitol ou doxercalciferol, pode ser justificado.

## Agudo

» Quando a terapia com esteróis de vitamina D é iniciada ou a dose é aumentada, os níveis séricos de cálcio e fósforo devem ser monitorados ao menos a cada 2 semanas por 1 mês e, subsequentemente, a cada mês. O PTH plasmático deve ser medido mensalmente, ao menos durante 3 meses e, subsequentemente, a cada 3 meses após o nível almejado de PTH ter sido atingido.

» Quando pacientes em hemodiálise ou diálise peritoneal são tratados com esteróis de vitamina D ativa, o manejo deve integrar as alterações de cálcio sérico, fósforo sérico e PTH plasmático.

### adjunto calcimiméticos

#### Opções primárias

» **cloridrato de cinacalcete**: crianças: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose; adultos: 30 mg por via oral uma vez ao dia inicialmente, aumentar a dose de acordo com o nível sérico de PTH máximo de 180 mg/dia

#### Opções secundárias

» **cloridrato de etelcalcetida**: adultos: 5 mg por via intravenosa três vezes por semana no final do tratamento de hemodiálise, ajustar a dose de acordo com o nível de PTH soro e resposta corrigida do cálcio sérico; a dose de manutenção fica entre 2,5 a 15 mg três vezes por semana

» Os calcimiméticos fornecem retroalimentação negativa às glândulas paratireoides e não apresentam as consequências da suplementação de cálcio.[59] [60]

» O cloridrato de cinacalcete é uma pequena molécula que se liga ao domínio transmembrana do receptor sensor de cálcio (CASR), aumentando sua sensibilidade ao cálcio ionizado extracelular. Isso resulta em redução dos níveis de PTH, cálcio e fosfato. O efeito nos níveis de PTH pode ser observado rapidamente, de 2 a 4 horas após a administração.[61]

» Etelcalcetida é um calcimimético tipo II de segunda geração que pode ser utilizado quando o tratamento com um calcimimético é indicado, mas o cinacalcete não constitui uma opção adequada. Ele é administrado por via intravenosa (em vez de oralmente como o cloridrato de cinacalcete) e tem uma meia-vida mais longa que o cloridrato de cinacalcete.

## Agudo

### adjunto

» Essencialmente, o uso de calcimiméticos e diálise servem para restabelecer o ponto de ajuste do cálcio.

### controle de cálcio na diálise

» A concentração de cálcio no dialisado na hemodiálise ou diálise peritoneal deve ser de 2.5 meq/L (1.25 mmol/L). Níveis de cálcio no dialisado mais altos ou mais baixos são indicados para pacientes selecionados.

**DRC em estágio 5: PTH >800 ng/L (>800 pg/mL)**

### 1a

### paratireoidectomia

» Doença renal crônica (DRC) avançada, estágio 5, é definida como paratormônio (PTH) >800 nanogramas/L (>800 picogramas/mL).

» A paratireoidectomia deve ser recomendada para pacientes com hiperparatireoidismo grave (níveis séricos persistentes de paratormônio intacto >800 nanogramas/L [>800 picogramas/mL]) associado a hipercalcemia e/ou hiperfosfatemia refratárias à terapia medicamentosa.

» A terapia cirúrgica efetiva pode ser atingida por paratireoidectomia subtotal ou paratireoidectomia total com autotransplante de tecido paratireoideo (primário ou tardio).

» Em pacientes que sofrerem paratireoidectomia, o cálcio ionizado deve ser medido a cada 4 a 6 horas nas primeiras 48 a 72 horas após a cirurgia e, subsequentemente, duas vezes ao dia até que se estabilize.

» Se os níveis de cálcio total ionizado ou corrigido estiverem abaixo do normal (ou seja, <0.9 mmol/L correspondente ao cálcio total corrigido de 1.8 mmol/L [<3.6 mg/dL correspondente ao cálcio total corrigido de 7.2 mg/dL]), uma infusão de gluconato de cálcio deve ser iniciada, a um índice de 1 a 2 mg de cálcio elementar/kg do peso corporal/hora, e ajustada para manter o cálcio ionizado na faixa normal (1.15 a 1.35 mmol/L [4.6 a 5.4 mg/dL]). Uma ampola de 10 mL de 10% de gluconato de cálcio contém 90 mg de cálcio elementar.

» A infusão de cálcio deve ser gradualmente reduzida quando o nível de cálcio ionizado atingir a faixa normal e permanecer estável.

» Quando a administração por via oral é possível, o paciente deve receber 1 a 2 gramas

## Agudo

de carbonato de cálcio 3 vezes ao dia, assim como até 2 microgramas/dia de calcitriol, e essas terapias devem ser ajustadas conforme necessário para manter o nível de cálcio ionizado dentro da faixa normal.

» Se o paciente foi tratado com ligadores de fosfato antes da cirurgia, pode haver necessidade de descontinuar ou reduzir a terapia conforme os níveis de fósforo sérico.

## Novidades

### **Cloridrato de etelcalcetida**

Um calcimimético de segunda geração de tipo II atualmente sujeito a revisão regulatória. É um novo agonista do peptídeo contendo aminoácidos D do receptor sensor de cálcio (CASR) que está sendo avaliado para o tratamento de hiperparatireoidismo secundário em pacientes com doença renal crônica recebendo hemodiálise. Um estudo multicêntrico duplo-cego randomizado controlado por placebo da escalação de dose avaliou a segurança e a eficácia do cloridrato de etelcalcetida administrado em bolus intravenoso no final da hemodiálise por até 4 semanas. O tratamento resultou em reduções médias de 49.4% e 33.0% da linha basal no paratormônio em duas coortes do cloridrato de etelcalcetida ( $p < 0.05$  comparado ao grupo do placebo).<sup>[82]</sup>

## Recomendações

### Monitoramento

Exames regulares de eletrólitos, inclusive cálcio, magnésio, fósforo e dos níveis de paratormônio (PTH) e de 25-hidroxivitamina D devem ser realizados em intervalos adequados com base na doença subjacente. Por exemplo, em pacientes com doença renal crônica, exames regulares de eletrólitos (mais frequentes se os pacientes estiverem em diálise) e de níveis de PTH e 25-hidroxivitamina D são geralmente realizados a cada 3 meses.<sup>[19]</sup>

A densitometria óssea deve ser medida a cada dois anos, novamente, com base na doença subjacente e na terapia. Em situações raras, biópsias ósseas também podem ser necessárias para o monitoramento clínico.

### Instruções ao paciente

Os pacientes devem seguir estritamente as orientações para evitarem o agravamento da doença subjacente. O foco deve estar em fatores que tenham contribuído para a doença subjacente. Muitas vezes, isso inclui a adesão a terapias ou dietas clínicas ou físicas especiais. Em pacientes com doença renal, uma adesão estrita a esquemas medicamentosos para controlar hipertensão e diabetes é especialmente importante, e dietas com baixo teor de proteínas e alto teor de vitamina D podem ser úteis. Fatores de risco para doenças vasculares, como o tabagismo, devem ser fortemente desencorajados.

## Complicações

Complicações	Período de execução	Probabilidade
<b>osteodistrofia</b>	<b>longo prazo</b>	<b>alta</b>
A perda de cálcio e vitamina D promove a desmineralização do esqueleto (conhecida como osteodistrofia renal). Os riscos de fraturas aumentam com o hiperparatireoidismo secundário prolongado e não controlado, resultando em um aumento nas complicações decorrentes de fraturas. A densitometria óssea pode ser usada para detectar a redução da densidade óssea e monitorar a resposta ao tratamento. A prevenção ou reversão dessa complicação pode ser alcançada por meio da regulação dos níveis de paratormônio, vitamina D e cálcio.		
<b>osteoporose</b>	<b>longo prazo</b>	<b>alta</b>
A osteoporose é a perda de massa óssea decorrente de transtorno na regulação dos processos de formação e reabsorção ósseas. Durante o ciclo do desenvolvimento e evolução do hiperparatireoidismo secundário (em muitos casos, exacerbado pela doença subjacente), uma grande quantidade de osso é removida e/ou uma quantidade muito pequena é reconstruída, causando fragilidade esquelética e fraturas.		
<b>uremia</b>	<b>longo prazo</b>	<b>média</b>



Complicações	Período de execução	Probabilidade
A uremia, uma síndrome que engloba a doença e o declínio a longo prazo da insuficiência renal crônica, é em parte causada pelo hiperparatireoidismo secundário crônico e seus efeitos na doença de pequenos vasos. Esse dano aos vasos afeta todo o sistema cardiovascular e pode causar danos à função renal restante que o paciente possa apresentar.		
<b>calcifilaxia</b>	<b>longo prazo</b>	<b>baixa</b>
<p>Esta é uma manifestação vascular e tecidual da hipercalcemia crônica. Ela ocorre principalmente em pacientes com hiperparatireoidismo secundário e insuficiência renal crônica.[83] Outros nomes mais específicos usados para essa doença são arteriopatía urêmica calcificante, doença urêmica de pequenos vasos, síndrome de gangrena urêmica e doença urêmica de pequenas artérias com calcificação da média e hiperplasia da íntima. Como implicado por esses termos, a calcifilaxia é caracterizada pela calcificação sistêmica da túnica média de pequenos vasos. Isso causa manifestação clínica de isquemia e necrose dos tecidos. As áreas afetadas se manifestam inicialmente como placas doloridas, petequiais e nodulares e, tipicamente, evoluem para úlceras necróticas com escaras. A mortalidade permanece entre 60% e 87%, com pacientes geralmente sucumbindo à infecção e sepse generalizada.[84]</p> <p>Observou-se que a doença urêmica de pequenas artérias ocorre em 4% dos pacientes em diálise. As mulheres são muito mais comumente afetadas. Um evento sobreposto, como trauma local aos tecidos decorrente de injeção de medicamentos, pode levar ao desenvolvimento de feridas nesses pacientes sensibilizados. Um produto cálcio-fosfato de 70 ou mais aumenta a probabilidade de desenvolvimento de calcifilaxia. Outros fatores que se acredita contribuírem para a calcifilaxia são: diabetes mellitus do tipo 1, deficiência de proteína C ou proteína S, uso de carbonato de cálcio, prednisona e administração de varfarina.[84]</p>		

## Prognóstico

O prognóstico para pacientes com hiperparatireoidismo secundário espelha o da doença subjacente. Em pacientes com doença renal crônica, o tratamento agressivo com eletrólitos auxiliará na melhora do quadro; muitos pacientes necessitam de calcimiméticos, um tratamento que reduziu a frequência de cirurgia para essa afecção. Como recurso final, a cirurgia pode ser realizada, ela frequentemente reduz a paratormonemia, sem curá-la. O transplante renal pode auxiliar na cura dessa doença, mas ela pode persistir após o transplante (como hiperparatireoidismo terciário) e colocar o novo rim em risco de danos.

## Diretrizes de diagnóstico

### Europa

#### Chronic kidney disease (stage 4 or 5): management of hyperphosphataemia

**Publicado por:** National Institute for Health and Care Excellence

**Última publicação em:**  
2013

### Internacional

#### KDIGO 2017 clinical practice guideline update for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of chronic kidney disease-mineral and bone disorder (CKD-MBD)

**Publicado por:** Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD-MBD Work Group

**Última publicação em:**  
2017

### América do Norte

#### Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency

**Publicado por:** The Endocrine Society

**Última publicação em:**  
2011

## Diretrizes de tratamento

### Europa

#### Chronic kidney disease (stage 4 or 5): management of hyperphosphataemia

**Publicado por:** National Institute for Health and Care Excellence (UK)

**Última publicação em:**  
2013

#### Guidelines for vitamin D prescription in dialysis patients [in French]

**Publicado por:** Centre de Rein, Nephrologie et Dialyse (France)

**Última publicação em:**  
2009

### Internacional

#### KDIGO 2017 clinical practice guideline update for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of chronic kidney disease-mineral and bone disorder (CKD-MBD)

**Publicado por:** Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD-MBD Work Group

**Última publicação em:**  
2017

## América do Norte

### Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency

**Publicado por:** The Endocrine Society

**Última publicação em:**  
2011

### Dietary reference intakes for calcium and vitamin D

**Publicado por:** National Academy of Medicine (Institute of Medicine)

**Última publicação em:**  
2011

## Asia

### Clinical practice guideline for the management of secondary hyperparathyroidism in chronic dialysis patients

**Publicado por:** Japanese Society for Dialysis Therapy

**Última publicação em:**  
2008

## Oceania

### Vitamin D, calcimimetics and phosphate binders guidelines

**Publicado por:** Caring for Australasians with Renal Impairment

**Última publicação em:**  
2006

## Artigos principais

- Eknoyan G, Levin A, Levin NW; National Kidney Foundation. KDOQI clinical practice guidelines: bone metabolism and disease in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis.* 2003;42(suppl 3):S1-S201. [Texto completo](#)
- Ahmad R, Hammond JM. Primary, secondary, and tertiary hyperparathyroidism. *Otolaryngol Clin North Am.* 2004;37:701-713.
- Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD-MBD Work Group. KDIGO 2017 clinical practice guideline update for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of chronic kidney disease-mineral and bone disorder (CKD-MBD). *Kidney Int Suppl.* 2017;7:1-59. [Texto completo](#)
- Cheng J, Zhang W, Zhang X, et al. Efficacy and safety of paricalcitol therapy for chronic kidney disease: a meta-analysis. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2012;7:391-400.
- Ketteler M, Martin KJ, Wolf M, et al. Paricalcitol versus cinacalcet plus low-dose vitamin D therapy for the treatment of secondary hyperparathyroidism in patients receiving haemodialysis: results of the IMPACT SHPT study. *Nephrol Dial Transplant.* 2012;27:3270-3278. [Texto completo](#)
- Chertow GM, Block GA, Correa-Rotter R, et al; EVOLVE Trial Investigators. Effect of cinacalcet on cardiovascular disease in patients undergoing dialysis. *N Engl J Med.* 2012;367:2482-2494. [Texto completo](#)
- Ballinger AE, Palmer SC, Nistor I, et al. Calcimimetics for secondary hyperparathyroidism in chronic kidney disease patients. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;(12):CD006254. [Texto completo](#)

## Referências

1. Moe S, Drüeke T, Cunningham J, et al; Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). Definition, evaluation, and classification of renal osteodystrophy: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int.* 2006;69:1945-1953. [Texto completo](#)
2. Ginde AA, Liu MC, Camargo CA Jr. Demographic differences and trends of vitamin D insufficiency in the U.S. population, 1988-2004. *Arch Intern Med.* 2009;169:626-632.
3. Holick MF. The vitamin D epidemic and its health consequences. *J Nutr.* 2005;135:2739S-2748S. [Texto completo](#)
4. National Institutes of Health, Office of Dietary Supplements. Vitamin D: factsheet for health professionals. February 2016. <http://ods.od.nih.gov/> (last accessed 26 September 2017). [Texto completo](#)
5. Goldner WS, Stoner JA, Thompson J, et al. Prevalence of vitamin D insufficiency and deficiency in morbidly obese patients: a comparison with non-obese controls. *Obes Surg.* 2008;18:145-150.

6. Jean G, Lafage-Proust MH, Massy ZA, et al. Guidelines for vitamin D prescription in dialysis patients [in French]. *Nephrol Ther.* 2009;5:520-532.
7. Martin KJ, González EA. Prevention and control of phosphate retention/hyperphosphatemia in CKD-MBD: what is normal, when to start, and how to treat? *Clin J Am Soc Nephrol.* 2011;6:440-446. [Texto completo](#)
8. Dhingra R, Sullivan LM, Fox CS, et al. Relations of serum phosphorus and calcium levels to the incidence of cardiovascular disease in the community. *Arch Intern Med.* 2007;167:879-885. [Texto completo](#)
9. de Boer IH, Rue TC, Kestenbaum B. Serum phosphorus concentrations in the third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *Am J Kidney Dis.* 2009;53:399-407. [Texto completo](#)
10. Malluche HH, Porter DS, Pienkowski D. Evaluating bone quality in patients with chronic kidney disease. *Nat Rev Nephrol.* 2013;9:671-680. [Texto completo](#)
11. Felsenfeld AJ, Rodríguez M, Aguilera-Tejero E. Dynamics of parathyroid hormone secretion in health and secondary hyperparathyroidism. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2007;2:1283-1305. [Texto completo](#)
12. McKane WR, Khosla S, Egan KS, et al. Role of calcium intake in modulating age-related increases in parathyroid function and bone resorption. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996;81:1699-1703.
13. Bruyere O, Decock C, Delhez M, et al. Highest prevalence of vitamin D inadequacy in institutionalized women compared with noninstitutionalized women: a case-control study. *Womens Health (Lond Engl).* 2009;5:49-54.
14. Trunzo JA, McHenry CR, Schulak JA, et al. Effect of parathyroidectomy on anemia and erythropoietin dosing in end-stage renal disease patients with hyperparathyroidism. *Surgery.* 2008;144:915-918.
15. Silverberg SJ. Vitamin D deficiency and primary hyperparathyroidism. *J Bone Miner Res.* 2007;22(suppl S2):V100-V104. [Texto completo](#)
16. Lips P. Vitamin D deficiency and secondary hyperparathyroidism in the elderly: consequences for bone loss and fractures and therapeutic implications. *Endocr Rev.* 2001 Aug;22(4):477-501. [Texto completo](#)
17. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, et al; Endocrine Society. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96:1911-1930. [Texto completo](#)
18. Wortsman J, Matsuoka LY, Chen TC, et al. Decreased bioavailability of vitamin D in obesity. *Am J Clin Nutr.* 2000 Sep;72(3):690-3. [Erratum in: *Am J Clin Nutr.* 2003 May;77(5):1342.] [Texto completo](#)
19. Eknoyan G, Levin A, Levin NW; National Kidney Foundation. KDOQI clinical practice guidelines: bone metabolism and disease in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis.* 2003;42(suppl 3):S1-S201. [Texto completo](#)

20. National Kidney Foundation. KDOQI clinical practice guidelines for bone metabolism and disease in children with chronic kidney disease. 2005. <http://www2.kidney.org/> (last accessed 26 September 2017). [Texto completo](#)
21. Manns B, Stevens L, Miskulin D, et al. A systematic review of sevelamer in ESRD and an analysis of its potential economic impact in Canada and the United States. *Kidney Int.* 2004;66:1239-1247. [Texto completo](#)
22. Teng M, Wolf M, Lowrie E, et al. Survival of patients undergoing hemodialysis with paricalcitol or calcitriol therapy. *N Engl J Med.* 2003;349:446-456. [Texto completo](#)
23. Ahmad R, Hammond JM. Primary, secondary, and tertiary hyperparathyroidism. *Otolaryngol Clin North Am.* 2004;37:701-713.
24. Lyman D. Undiagnosed vitamin D deficiency in the hospitalized patient. *Am Fam Physician.* 2005;71:299-304.
25. Stracke S, Keller F, Steinbach G, et al. Long-term outcome after total parathyroidectomy for the management of secondary hyperparathyroidism. *Nephron Clin Pract.* 2009;111:102-109.
26. Redman C, Bodenner D, Stack B Jr. Role of vitamin D deficiency in continued hyperparathyroidism following parathyroidectomy. *Head Neck.* 2009;31:1164-1167.
27. Stevens LA, Coresh J, Greene T, et al. Assessing kidney function - measured and estimated glomerular filtration rate. *N Engl J Med.* 2006 Jun 8;354(23):2473-83.
28. Caldarella C, Treglia G, Pontecorvi A, et al. Diagnostic performance of planar scintigraphy using 99mTc-MIBI in patients with secondary hyperparathyroidism: a meta-analysis. *Ann Nucl Med.* 2012;26:794-803.
29. Hindié E, Ugur O, Fuster D, et al. 2009 EANM parathyroid guidelines. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2009;36:1201-1216. [Texto completo](#)
30. Moore C, Murphy MM, Keast DR, et al. Vitamin D intake in the United States. *J Am Diet Assoc.* 2004;104:980-983.
31. Japanese Society for Dialysis Therapy. Clinical practice guideline for the management of secondary hyperparathyroidism in chronic dialysis patients. *Ther Apher Dial.* 2008;12:514-525.
32. National Kidney Foundation. KDOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis.* 2002;39(suppl 1):S1-S266. [Texto completo](#)
33. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD-MBD Work Group. KDIGO 2017 clinical practice guideline update for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of chronic kidney disease-mineral and bone disorder (CKD-MBD). *Kidney Int Suppl.* 2017;7:1-59. [Texto completo](#)
34. Martin KJ, González EA. Parathyroid hormone assay: problems and opportunities. *Pediatr Nephrol.* 2007;22:1651-1654. [Texto completo](#)



35. Isakova T, Gutiérrez OM, Wolf M. A blueprint for randomized trials targeting phosphorus metabolism in chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2009;76:705-716. [Texto completo](#)
36. Russo D, Miranda I, Ruocco C, et al. The progression of coronary artery calcification in predialysis patients on calcium carbonate or sevelamer. *Kidney Int.* 2007;72:1255-1261. [Texto completo](#)
37. Lafage MH, Combe C, Fournier A, et al. Ketodiet, physiological calcium intake and native vitamin D improve renal osteodystrophy. *Kidney Int.* 1992;42:1217-1225.
38. Lafage-Proust MH, Combe C, Barthe N, et al. Bone mass and dynamic parathyroid function according to bone histology in nondialyzed uremic patients after long-term protein and phosphorus restriction. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999;84:512-519. [Texto completo](#)
39. Shinaberger CS, Greenland S, Kopple JD, et al. Is controlling phosphorus by decreasing dietary protein intake beneficial or harmful in persons with chronic kidney disease? *Am J Clin Nutr.* 2008;88:1511-1518. [Texto completo](#)
40. Sherman RA, Mehta O. Dietary phosphorus restriction in dialysis patients: potential impact of processed meat, poultry, and fish products as protein sources. *Am J Kidney Dis.* 2009;54:18-23.
41. Sherman RA, Mehta O. Phosphorus and potassium content of enhanced meat and poultry products: implications for patients who receive dialysis. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2009;4:1370-1373. [Texto completo](#)
42. Sullivan C, Sayre SS, Leon JB, et al. Effect of food additives on hyperphosphatemia among patients with end-stage renal disease: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2009;301:629-635. [Texto completo](#)
43. Lewis R. Mineral and bone disorders in chronic kidney disease: new insights into mechanism and management. *Ann Clin Biochem.* 2012;49:432-440.
44. National Institute for Health and Care Excellence. Chronic kidney disease (stage 4 or 5): management of hyperphosphataemia. March 2013. <http://www.nice.org.uk/> (last accessed 26 September 2017). [Texto completo](#)
45. Jamal SA, Fitchett D, Lok CE, et al. The effects of calcium-based versus non-calcium-based phosphate binders on mortality among patients with chronic kidney disease: a meta-analysis. *Nephrol Dial Transplant.* 2009;24:3168-3174. [Texto completo](#)
46. Ortiz A, Sanchez-Niño MD. The demise of calcium-based phosphate binders. *Lancet.* 2013;382:1232-1234.
47. Frazão JM, Braun J, Messa P, et al. Is serum phosphorus control related to parathyroid hormone control in dialysis patients with secondary hyperparathyroidism? *BMC Nephrol.* 2012;13:76.
48. Björkman M, Sorva A, Tilvis R. Responses of parathyroid hormone to vitamin D supplementation: a systematic review of clinical trials. *Arch Gerontol Geriatr.* 2009;48:160-166.
49. Palmer SC, McGregor DO, Craig JC, et al. Vitamin D compounds for people with chronic kidney disease not requiring dialysis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009;(4):CD008175. [Texto completo](#)

50. Palmer SC, McGregor DO, Craig JC, et al. Vitamin D compounds for people with chronic kidney disease requiring dialysis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009;(4):CD005633. [Texto completo](#)
51. Bolasco P. Treatment options of secondary hyperparathyroidism (SHPT) in patients with chronic kidney disease stages 3 and 4: an historic review. *Clin Cases Miner Bone Metab.* 2009;6:210-219.
52. Kooienga L, Fried L, Scragg R. The effect of combined calcium and vitamin D3 supplementation on serum intact parathyroid hormone in moderate CKD. *Am J Kidney Dis.* 2009;53:408-416.
53. Coyne DW, Goldberg S, Faber M, et al. A randomized multicenter trial of paricalcitol versus calcitriol for secondary hyperparathyroidism in stages 3-4 CKD. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2014;9:1620-1626. [Texto completo](#)
54. Tominaga Y, Matsuoka S, Uno N. Surgical and medical treatment of secondary hyperparathyroidism in patients on continuous dialysis. *World J Surg.* 2009;33:2335-2342.
55. Joy MS, Karagiannis PC, Peyerl FW, et al. Outcomes of secondary hyperparathyroidism in chronic kidney disease and the direct costs of treatment. *J Manag Care Pharm.* 2007;13:397-411. [Texto completo](#)
56. Cheng J, Zhang W, Zhang X, et al. Efficacy and safety of paricalcitol therapy for chronic kidney disease: a meta-analysis. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2012;7:391-400.
57. Ketteler M, Martin KJ, Wolf M, et al. Paricalcitol versus cinacalcet plus low-dose vitamin D therapy for the treatment of secondary hyperparathyroidism in patients receiving haemodialysis: results of the IMPACT SHPT study. *Nephrol Dial Transplant.* 2012;27:3270-3278. [Texto completo](#)
58. Cruzado JM, Moreno P, Torregrosa JV, et al. A randomized study comparing parathyroidectomy with cinacalcet for treating hypercalcemia in kidney allograft recipients with hyperparathyroidism. *J Am Soc Nephrol.* 2016;27:2487-2494. [Texto completo](#)
59. Chonchol M, Locatelli F, Abboud HE, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study to assess the efficacy and safety of cinacalcet HCl in participants with CKD not receiving dialysis. *Am J Kidney Dis.* 2009;53:197-207.
60. National Institute for Health and Care Excellence. Cinacalcet for the treatment of secondary hyperparathyroidism in patients with end-stage renal disease on maintenance dialysis therapy. January 2007. <http://www.nice.org.uk/> (last accessed 26 September 2017). [Texto completo](#)
61. Dong BJ. Cinacalcet: an oral calcimimetic agent for the management of hyperparathyroidism. *Clin Ther.* 2005;27:1725-1751.
62. Elder GJ. Parathyroidectomy in the calcimimetic era. *Nephrology (Carlton).* 2005;10:511-515.
63. Moe SM, Abdalla S, Chertow GM, et al. Effects of cinacalcet on fracture events in patients receiving hemodialysis: the EVOLVE trial. *J Am Soc Nephrol.* 2015;26:1466-1475. [Texto completo](#)

64. Chertow GM, Block GA, Correa-Rotter R, et al; EVOLVE Trial Investigators. Effect of cinacalcet on cardiovascular disease in patients undergoing dialysis. *N Engl J Med*. 2012;367:2482-2494. [Texto completo](#)
65. Ballinger AE, Palmer SC, Nistor I, et al. Calcimimetics for secondary hyperparathyroidism in chronic kidney disease patients. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;(12):CD006254. [Texto completo](#)
66. Raggi P, Chertow GM, Torres PU, et al. The ADVANCE study: a randomized study to evaluate the effects of cinacalcet plus low-dose vitamin D on vascular calcification in patients on hemodialysis. *Nephrol Dial Transplant*. 2011;26:1327-1339.
67. Henschkowski J, Bischoff-Ferrari HA, Wüthrich RP, et al. Renal function in patients treated with cinacalcet for persistent hyperparathyroidism after kidney transplantation. *Kidney Blood Press Res*. 2011;34:97-103.
68. Floege J, Raggi P, Block GA, et al. Study design and subject baseline characteristics in the ADVANCE study: effects of cinacalcet on vascular calcification in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2010;25:1916-1923. [Texto completo](#)
69. Frazão JM, Messa P, Mellotte GJ, et al. Cinacalcet reduces plasma intact parathyroid hormone, serum phosphate and calcium levels in patients with secondary hyperparathyroidism irrespective of its severity. *Clin Nephrol*. 2011;76:233-243.
70. Cohen JB, Gordon CE, Balk EM, et al. Cinacalcet for the treatment of hyperparathyroidism in kidney transplant recipients: a systematic review and meta-analysis. *Transplantation*. 2012;94:1041-1048.
71. Zhang Q, Li M, You L, et al. Effects and safety of calcimimetics in end stage renal disease patients with secondary hyperparathyroidism: a meta-analysis. *PLoS One*. 2012;7:e48070. [Texto completo](#)
72. Verheyen N, Pilz S, Eller K, et al. Cinacalcet hydrochloride for the treatment of hyperparathyroidism. *Expert Opin Pharmacother*. 2013;14:793-806.
73. Rodriguez M, Ureña-Torres P, Pétavy F, et al. Calcium-mediated parathyroid hormone suppression to assess progression of secondary hyperparathyroidism during treatment among incident dialysis patients. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98:618-625.
74. Floege J, Kubo Y, Floege A, et al. The effect of cinacalcet on calcific uremic arteriolopathy events in patients receiving hemodialysis: the EVOLVE trial. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2015;10:800-807. [Texto completo](#)
75. Hamano N, Komaba H, Fukagawa M. Etelcalcetide for the treatment of secondary hyperparathyroidism. *Expert Opin Pharmacother*. 2017;18:529-534.
76. National Institute for Health and Care Excellence. Etelcalcetide for treating secondary hyperparathyroidism. June 2017. <https://www.nice.org.uk/> (last accessed 26 September 2017). [Texto completo](#)

77. Bell G, Huang S, Martin KJ, et al. A randomized, double-blind, phase 2 study evaluating the safety and efficacy of AMG 416 for the treatment of secondary hyperparathyroidism in hemodialysis patients. *Curr Med Res Opin.* 2015;31:943-952.
78. Block GA, Bushinsky DA, Cunningham J, et al. Effect of etelcalcetide vs placebo on serum parathyroid hormone in patients receiving hemodialysis with secondary hyperparathyroidism: two randomized clinical trials. *JAMA.* 2017;317:146-155. [Texto completo](#)
79. Block GA, Bushinsky DA, Cheng S, et al. Effect of etelcalcetide vs cinacalcet on serum parathyroid hormone in patients receiving hemodialysis with secondary hyperparathyroidism: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2017;317:156-164. [Texto completo](#)
80. Triponez F, Clark OH, Vanrenterghem Y, et al. Surgical treatment of persistent hyperparathyroidism after renal transplantation. *Ann Surg.* 2008;248:18-30.
81. Patel HP, Chadwick DR, Harrison BJ, et al. Systematic review of intravenous methylene blue in parathyroid surgery. *Br J Surg.* 2012;99:1345-1351.
82. Bell G, Huang S, Martin KJ, et al. A randomized, double-blind, phase 2 study evaluating the safety and efficacy of AMG 416 for the treatment of secondary hyperparathyroidism in hemodialysis patients. *Curr Med Res Opin.* 2015;31:943-952. [Resumo](#)
83. Goodman WG, Goldin J, Kuizon BD, et al. Coronary-artery calcification in young adults with end-stage renal disease who are undergoing dialysis. *N Engl J Med.* 2000;342:1478-1483. [Texto completo](#)
84. Beus KS, Stack BC Jr. Calciphylaxis. *Otolaryngol Clin North Am.* 2004;37:941-948.

## Imagens

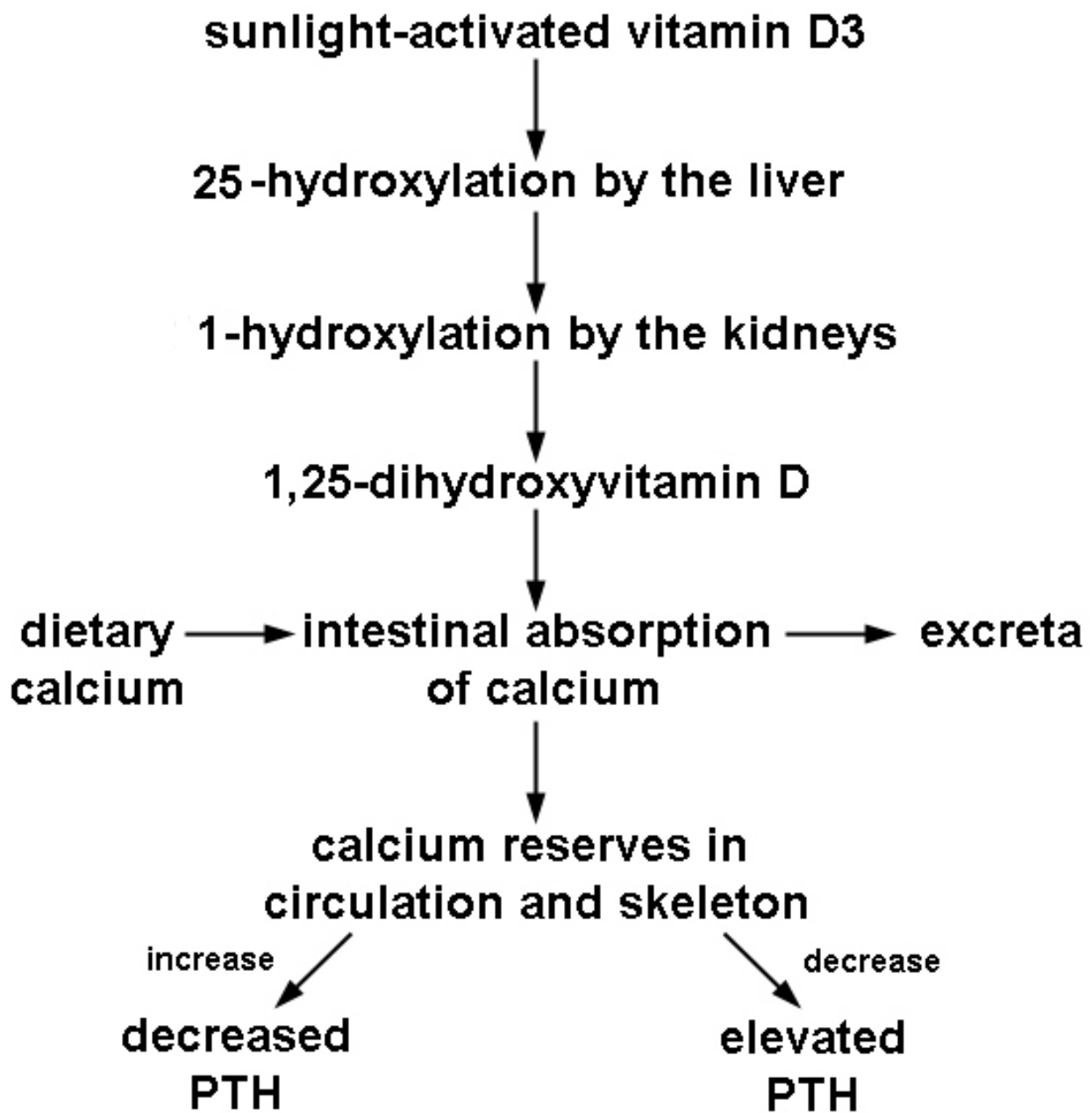


Figura 1: Visão geral da regulação hormonal da fisiologia do cálcio

Criado pelo Dr. Brendan C. Stack, Jr.; usado com permissão

## Aviso legal

Este conteúdo destinase a médicos que não estão nos Estados Unidos e no Canadá. O BMJ Publishing Group Ltd. ("BMJ Group") procura certificarse de que as informações fornecidas sejam precisas e estejam atualizadas; no entanto, não fornece garantias nesse sentido, tampouco seus licenciantes, que fornecem determinadas informações vinculadas ao seu conteúdo ou acessíveis de outra forma. O BMJ Group não defende nem endossa o uso de qualquer tratamento ou medicamento aqui mencionado, nem realiza o diagnóstico de pacientes. Os médicos devem utilizar seu próprio julgamento profissional ao utilizar as informações aqui contidas, não devendo considerálas substitutas, ao abordar seus pacientes.

As informações aqui contidas não contemplam todos os métodos de diagnóstico, tratamento, acompanhamento e medicação, nem possíveis contraindicações ou efeitos colaterais. Além disso, com o surgimento de novos dados, tais padrões e práticas da medicina sofrem alterações; portanto, é necessário consultar diferentes fontes. É altamente recomendável que os usuários confirmem, por conta própria, o diagnóstico, os tratamentos e o acompanhamento especificado e verifiquem se são adequados para o paciente na respectiva região. Além disso, é necessário examinar a bula que acompanha cada medicamento prescrito, a fim de verificar as condições de uso e identificar alterações na posologia ou contraindicações, em especial se o agente a ser administrado for novo, raramente utilizado ou tiver alcance terapêutico limitado. Devese verificar se, na sua região, os medicamentos mencionados são licenciados para o uso especificado e nas doses determinadas. Essas informações são fornecidas "no estado em que se encontram" e, na forma da lei, o BMJ Group e seus licenciantes não assumem qualquer responsabilidade por nenhum aspecto da assistência médica administrada com o auxílio dessas informações, tampouco por qualquer outro uso destas. Estas informações foram traduzidas e adaptadas com base no conteúdo original produzido pelo BMJ no idioma inglês. O conteúdo traduzido é fornecido tal como se encontra na versão original em inglês. A precisão ou confiabilidade da tradução não é garantida nem está implícita. O BMJ não se responsabiliza por erros e omissões provenientes da tradução e da adaptação, ou de qualquer outra forma, e na máxima extensão permitida por lei, o BMJ não deve incorrer em nenhuma responsabilidade, incluindo, mas sem limitação, a responsabilidade por danos provenientes do conteúdo traduzido.

**NOTA DE INTERPRETAÇÃO:** Os numerais no conteúdo traduzido são exibidos de acordo com a configuração padrão para separadores numéricos no idioma inglês original: por exemplo, os números de 4 dígitos não incluem vírgula nem ponto decimal; números de 5 ou mais dígitos incluem vírgulas; e números menores que a unidade são representados com pontos decimais. Consulte a tabela explicativa na Tab 1. O BMJ não aceita ser responsabilizado pela interpretação incorreta de números em conformidade com esse padrão especificado para separadores numéricos. Esta abordagem está em conformidade com a orientação do Serviço Internacional de Pesos e Medidas (International Bureau of Weights and Measures) (resolução de 2003)

<http://www1.bipm.org/jsp/en/ViewCGPMResolution.jsp>

Estilo do BMJ Best Practice	
Numerais de 5 dígitos	10,000
Numerais de 4 dígitos	1000
Numerais < 1	0.25

**Tabela 1 Estilo do BMJ Best Practice no que diz respeito a numerais**

O BMJ pode atualizar o conteúdo traduzido de tempos em tempos de maneira a refletir as atualizações feitas nas versões originais no idioma inglês em que o conteúdo traduzido se baseia. É natural que a versão em português apresente eventuais atrasos em relação à versão em inglês enquanto o conteúdo traduzido não for atualizado. A duração desses atrasos pode variar.

Veja os [termos e condições do website](#).

Contacte-nos

+ 44 (0) 207 111 1105

[support@bmj.com](mailto:support@bmj.com)

BMJ

BMA House

Tavistock Square

London

WC1H 9JR

UK



# BMJ Best Practice

## Colaboradores:

---

### // Autores:

#### **Hugh Gallagher, PhD, FRCP**

---

Consultant Nephrologist

Honorary Senior Lecturer, Renal Medicine, Epsom & St Helier University Hospitals NHS Trust, UK

DIVULGAÇÕES: HG declares that he has no competing interests.

#### **Louise Ross, MBBS**

---

Clinical Research Fellow & Specialist Renal Registrar

Renal Medicine, Epsom & St Helier University Hospitals NHS Trust, UK

DIVULGAÇÕES: LR declares that she has no competing interests.

### // Reconhecimentos:

Dr Hugh Gallagher and Dr Louise Ross would like to gratefully acknowledge Dr Brendan C. Stack Jr, Dr David J.A. Goldsmith, and Dr Kiran Haresh Kumar Patel, previous contributors to this monograph. BCS, DJAG, and KHKP declare that they have no competing interests.

### // Colegas revisores:

#### **Fong-Fu Chou, MD**

---

Department of Surgery

Chang Gung Memorial Hospital-Kaohsiung Medical Center, Chang Gung University College of Medicine, Kaohsiung Hsien, Taiwan

DIVULGAÇÕES: Not disclosed.

#### **Victor Schneider, MD**

---

Clinical Associate Professor of Medicine

Uniformed Health Services University of the Health Sciences, Bethesda, MD

DIVULGAÇÕES: VS declares that he has no competing interests.