

O Hiperparatireoidismo Secundário e a Doença Cardiovascular na Doença Renal Crônica

Secondary Hyperparathyroidism and Cardiovascular Disease in Chronic Kidney Disease

Carolina L. Neves, Melani R. Custódio, Kátia R. Neves, Rosa M. A. Moysés e Vanda Jorgetti

Laboratório de Fisiopatologia Renal, Faculdade de Medicina da USP, Universidade de São Paulo, São Paulo, Brasil

RESUMO

Os pacientes portadores de doença renal crônica (DRC) apresentam elevado risco de complicações cardiovasculares (DCV). Esta associação foi primeiramente reconhecida nos pacientes em diálise, nos quais a incidência de morte por DCV é elevada. Nesses pacientes, fatores de risco não-tradicionais aliam-se aos tradicionais na promoção da DCV. Os distúrbios do metabolismo mineral são fatores de risco modificáveis, relacionados com calcificação vascular, mortalidade geral e cardiovascular. O mecanismo da calcificação vascular consiste em um processo ativo de precipitação de cálcio e fósforo e na presença de um desequilíbrio entre fatores estimuladores e inibidores da calcificação. A associação quer da remodelação óssea quer dos níveis séricos do PTH com a calcificação vascular não é clara. O efeito do PTH sobre o sistema cardiovascular não é explicado somente pela potencialização dos estados de hipercalcemia e hiperfosfatemia, ele atua na remodelação cardíaca e, portanto, sobre a morfologia e a função deste órgão. São necessários mais estudos para compreender o mecanismo fisiopatológico da DCV nos pacientes com DRC.

Descritores: Mortalidade e doença renal crônica. Distúrbios do metabolismo mineral. Hiperparatireoidismo secundário. Calcificação vascular. Hipertrofia miocárdica.

ABSTRACT

Adverse cardiovascular events are frequent complications of renal disease. This association was initially reported in end-stage renal disease patients in whom cardiovascular death has a high frequency. In dialysis patients, non-traditional risk factors may act in concert with the traditional ones to the development of cardiovascular disease (CVD). Disorders of mineral metabolism are potentially modifiable and have been linked with cardiovascular outcomes in dialysis population. Mechanisms involved in vascular calcification in CKD include active precipitation of calcium and phosphorus in the presence of markedly elevated extracellular concentrations, effect of calcification inducers or deficiency of inhibitors. The relationship between bone turnover and intact PTH concentration with vascular calcification were inconclusive. The adverse cardiovascular outcome in patients with high PTH concentrations is presumably not only explained by the association between PTH and high serum calcium and phosphorus concentrations. It also reflects direct adverse effects of PTH on cardiac function and morphology. The intrinsic effects of CKD on CVD risk profile are still unknown.

Keywords: *Chronic kidney disease and mortality. Disorders of mineral metabolism. Secondary hyperparathyroidism. Vascular calcification. Ventricular hypertrophy.*

EPIDEMIOLOGIA DA DOENÇA CARDIOVASCULAR NA DOENÇA RENAL CRÔNICA

Os pacientes portadores de doença renal crônica (DRC) apresentam elevado risco de complicações cardiovasculares (DCV), incluindo as doenças coronarianas, cerebrovasculares (AVC), doença vascular periférica (DVP) e a insuficiência cardíaca (ICC). A associação entre disfunção renal e eventos cardiovasculares foi primeiramente reconhecida nos pacientes em diálise, nos quais a incidência de morte por DCV é elevada. Cerca de 40-50% dos indivíduos com DRC no estágio 5 morrem por DCV, sendo a mortalidade cardiovascular de 15-30

vezes maior que a população geral ajustado para idade¹⁻³. Essa disparidade é mais evidente entre os pacientes jovens onde a mortalidade CV pode ser 500x maior. Cerca de 40% dos pacientes que iniciam a terapia dialítica apresentam doença coronariana e 85% deles tem alterações na estrutura e função do ventrículo esquerdo⁴.

A relação entre insuficiência renal e DCV se estende a estágios iniciais da DRC, pois a maioria dos pacientes com DRC 2-4 apresentam maior probabilidade de morrerem devido a DCV do que evoluir para o estágio 5 e diálise. O risco ajustado de morte por DCV pode elevar-se de 1.4 a 3.4 conforme evolução da DRC⁵.

O comprometimento renal não é apenas identificado pela diminuição do ritmo de filtração glomerular (RFG),

mas também pela presença de albuminúria, que frequentemente precede a deterioração da função renal. A associação entre albuminúria e DCV foi inicialmente reconhecida em situações de macroalbuminúria (relação albumina/creatinina na urina > 300mg/g), sendo posteriormente observada na presença de microalbuminúria discreta (relação albumina/creatinina na urina de 30-300mg/g)⁶.

Segundo informações obtidas doUSRDS (United States Renal Data System)⁷, a DCV no estágio 5 da DRC é responsável por 42,2% de 17,9 mortes por 100-pacientes ano. Infelizmente, não dispomos de informações sobre essa complicação em nosso meio. O estudo prospectivo WAVE 2⁸, que avaliou mais de 4000 pacientes em diálise, revelou que 50% deles, apresentavam DCV antes mesmo do início da diálise. A incidência de novos eventos, após o período médio de acompanhamento de 2.2 anos, foi de 10,2% para síndromes coronarianas agudas, 13,6% para ICC, 2,2% para AVC e 14% para DVP. Vale lembrar que os pacientes no estágio 5 são os que menos recebem intervenções efetivas cursando com maior mortalidade⁹. A mortalidade no primeiro ano após IAM, nos paciente em diálise, chega a 60% comparando com menos de 20% na população geral¹⁰.

A maior incidência da DCV nos pacientes em diálise é parcialmente explicada pela presença dos fatores de risco tradicionais como idade, hipertensão arterial sistêmica (HAS), diabete melito (DM), dislipidemia, tabagismo, menopausa, obesidade e inatividade física. Porém, fatores de risco não-tradicionais como hiperhomocisteinemia, ativação excessiva do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), anemia, distúrbios do metabolismo mineral (DMM) /calcificações vasculares, inflamação, atero/arteriosclerose, desnutrição, estresse oxidativo, elevação da lipoproteína (a); justificam os resultados¹¹. A maioria desses fatores são causas ou consequências da disfunção endotelial^{11,12}.

Conduziremos nossa atualização particularizando os efeitos dos DMM no sistema cardiovascular.

RELAÇÃO DOS DISTÚRBIOS DO METABOLISMO MINERAL COM MORTALIDADE GERAL E CARDIOVASCULAR

Os DMM (hiperfosfatemia, hipercalcemia e elevações ou diminuições do PTH) são fatores de risco potencialmente modificáveis, relacionados com calcificação vascular, mortalidade geral e CV nos pacientes em diálise^{13,14}. A interação complexa e a evolução lenta desses distúrbios, desde as fases iniciais da doença renal até a diálise, expõem essa população ao maior risco de eventos cardiovasculares.

No maior estudo observacional, envolvendo mais de 40.000 pacientes em diálise, Block GA e cols. demonstraram que a hiperfosfatemia (>5mg/dL), a hipercalcemia (>9,0mg/dL) e o hiperparatireoidismo (PTH>600pg/mL) foram preditores independentes de mortalidade geral¹⁴. Outra série, com 500 pacientes acompanhados prospectivamente por 2 anos, mostrou que a combinação hipercalcemia (>10mg/dL), hiperfosfatemia (>5,5mg/dL) com elevação do PTH (>270pg/mL) apresenta risco relativo de mortalidade de 3,71. Quando os mesmos fatores associavam-se a níveis reduzidos de PTH (<270pg/mL) esse risco elevava-se para 4,30¹⁵. Ganesh e cols.¹⁶ analisando registros de cerca de 13000 pacientes em diálise nos EUA, mostraram que a hiperfosfatemia (>6,5mg/dL) estava associada ao risco de morte por doença arterial coronariana (RR 1,41), enquanto morte súbita associou-se ao aumento do produto Ca x P (RR 1,07), hiperfosfatemia (RR 1,20) e elevação do PTH (>495pg/mL) (RR 1,25).

DMM e o Risco de Calcificação Vascular

A calcificação vascular tem sido objeto de muitos estudos nos últimos anos, pois vários deles relataram elevada prevalência nos pacientes em diálise, inclusive em adultos jovens; com impacto na morbi-mortalidade¹⁷. O impacto da calcificação na mortalidade cardiovascular não está apenas na complicação das lesões ateroscleróticas, mas também no aumento da rigidez da parede das artérias (aumento da velocidade da onda de pulso e da pressão de pulso), o que afeta indiretamente a contratilidade e perfusão miocárdica^{18,19}.

A calcificação vascular ocorre na camada íntima e na média das artérias. A primeira ocorre dentro das placas ateroscleróticas, em decorrência da resposta inflamatória, e a segunda na lâmina elástica das artérias. O mecanismo da calcificação vascular não consiste apenas em simples precipitação de cálcio e fósforo, mas em um processo ativo em que as células musculares lisas alteram seu fenótipo para uma célula osteoblasto-like, capaz de induzir a formação de matriz e atrair fatores locais envolvidos no processo de mineralização. Todo esse processo ocorre em um ambiente com sobrecarga de fósforo, cálcio e na presença de um desequilíbrio entre fatores estimuladores (vesículas de matriz, matriz colágena, osteocalcina, espécies reativas de oxigênio, vitamina D) e inibidores da calcificação vascular (OPG, fetuína A, osteopontina, pirofosfatos, proteína GLA da matriz)²⁰.

Os pacientes com DRC apresentam fatores de risco para calcificação vascular, que são não-modificáveis (idade avançada, tempo em diálise, raça e diabete melito) e modificáveis (fósforo e cálcio sérico, produto Ca x P,

elevação ou diminuição dos níveis séricos de PTH, uso de elevadas doses de derivados de vitamina D, dislipidemia, hiperfibrinogenemia, elevação da proteína C reativa, hipoalbuminemia, hipertensão, tabagismo e alcoolismo). Sem dúvida, o papel da hiperfosfatemia deve ser enfatizada como o principal fator de risco associado à calcificação vascular e mortalidade^{14,21}. O uso de quelantes a base de cálcio, níveis de PTH sérico e altas doses de derivados de vitamina D, também estão associados à calcificação vascular²². O conceito de um “produto Ca x P seguro” ainda é empírico. Quando se analisa determinado produto Ca x P deve-se levar em consideração a presença de doença vascular pré-existente, de outros distúrbios do metabolismo mineral e de outros fatores como o estado inflamatório do paciente. Modelos experimentais sugerem que a hiperfosfatemia, os níveis de PTH sérico e a remodelação óssea participam do processo de calcificação vascular.

A OSTEODISTROFIA RENAL E A DOENÇA CARDIOVASCULAR

Vários estudos citados anteriormente correlacionaram os níveis séricos de PTH com mortalidade geral e com doença cardiovascular nos pacientes em diálise^{14,16}. A relação dos níveis séricos do PTH com mortalidade não é linear, sendo elevada tanto nos níveis altos quanto nos baixos¹⁵. Há vários mecanismos diretos e indiretos, através dos quais, a remodelação óssea desencadeia ou acelera a calcificação vascular, são eles:

- 1) O aumento ou redução da remodelação (desencadeada pelo excesso ou supressão do PTH, produzindo citocinas e fatores de crescimento).
- 2) A elevação dos níveis séricos de Ca e P (promovendo efeito direto e aditivo sobre as células musculares lisas).
- 3) O uso de tratamentos com quelantes de fósforo a base de cálcio e derivados da vitamina D (induzindo a sobrecarga de Ca e P e a supressão de PTH)²³.

Hiperparatireoidismo Secundário e Calcificação Vascular

Os estudos que avaliaram a relação entre a elevação da remodelação óssea com a calcificação vascular em pacientes com DRC são pouco conclusivos, talvez por não se saber exatamente o que se deve à própria doença ou ao seu tratamento. Recentemente, Neves KR²⁴ e cols. demonstraram, em um modelo de ratos nefrectomizados e paratiroidectomizados quando submetidos à infusão supra-fisiológica de PTH, a presença de calcificação da aorta e coronárias além de depósitos esparsos de

cálcio no miocárdio e parênquima renal, independente da ingestão de fósforo pelos animais. Outros estudos experimentais, que utilizaram drogas para diminuir a remodelação óssea através da inibição da atividade osteoclástica, aparentemente preveniram a calcificação vascular²⁵.

Em estudos clínicos como o de Hernandez e cols.²⁶, embora não tenha sido obtida correlação direta entre os níveis de PTH sérico e o *score* de calcificação coronariana, os autores observaram elevada prevalência (48%) dos pacientes com hiperparatireoidismo severo (PTH=1941±573pg/mL) e calcificação coronariana detectada pela tomografia computadorizada *multislice* (*score*>100AU). Coen e cols.²⁷, numa coorte de 197 pacientes em diálise, detectaram que quando níveis de PTH eram superiores a 600pg/mL, os pacientes apresentaram significativamente maior *score* de calcificação coronariana. No entanto, neste mesmo subgrupo, os pacientes cursaram com maior tempo em diálise e elevação do cálcio sérico.

Por outro lado, a doença óssea adinâmica associa-se mais nitidamente com maior risco de desenvolvimento de calcificação vascular. London e cols.²⁸ avaliaram pacientes em hemodiálise verificando a presença de calcificação vascular através do USG e correlacionaram com dados da biópsia óssea. Os pacientes com doença óssea adinâmica (PTH baixo, redução da taxa de formação óssea e superfície osteoblástica) apresentaram significativamente maior número de lesões vasculares com calcificação.

Hiperparatireoidismo Secundário e Hipertrofia Miocárdica

O hiperparatireoidismo primário está associado com HAS, distúrbios do SRAA e alterações estruturais e funcionais nos vasos sanguíneos²⁹. No hiperparatireoidismo secundário, o PTH é um dos vários “fatores urêmicos” implicados na patogênese das anormalidades cardíacas presentes nos pacientes com DRC. Vale lembrar que receptores do PTH estão presentes nas células miocárdicas e endoteliais.

O efeito do PTH sob o sistema cardiovascular não é totalmente explicado somente pela potencialização dos estados de hipercalcemia e hiperfosfatemia. O PTH provavelmente atua na remodelação cardíaca e, portanto sobre a morfologia e a função deste órgão. A hipertrofia, dilatação e disfunção do ventrículo esquerdo são comuns nos pacientes com DRC, cerca de 50% e 70% deles apresentam essa alteração antes e durante a diálise, respectivamente^{30,31}.

Estudos experimentais demonstraram que o PTH produz efeitos inotrópico e cronotrópico em cardio-

miócitos isolados e participa do desenvolvimento de fibrose intersticial através da ativação de fibroblastos^{32,33}. No estudo de Neves KR e cols²⁴ apenas os ratos nefrectomizados apresentaram hipertrofia miocárdica, apesar de todos terem recebido reposição elevada do PTH, sugerindo não somente o efeito do PTH, mas do “estado urêmico” *per si*. Custodio MR³⁴, ao analisar quantitativamente os cardiomiócitos destes animais, verificou que a hipertrofia miocárdica foi significativamente maior naqueles que receberam infusão elevada de PTH e dieta rica em fósforo. Este mesmo grupo apresentou maior fibrose intersticial, expressão de TGF- β e angiotensina II no tecido cardíaco.

Saleh FN e cols avaliaram cerca de 3000 pacientes³⁵, sem antecedentes de doença cardíaca ou renal. Neste estudo, os níveis de PTH sérico foram preditores independentes de hipertrofia de VE em homens com mais de 60 anos e em mulheres com menos de 60 anos. Esse efeito foi somente observado em percentis acima de 95% dos valores de PTH para os homens e 98% para as mulheres. Em pacientes com DRC em tratamento conservador (clearance de 13-61mL/min), o PTH esteve associado com antecedentes de infarto do miocárdio e insuficiência cardíaca³⁶. A relação de hipertrofia cardíaca e níveis séricos de PTH na população em diálise ainda é controversa^{37,38}.

Assim, ainda necessitamos de mais estudos sobre o mecanismo fisiopatológico do PTH, isoladamente ou no contexto da doença óssea (osteíte fibrosa) dos pacientes com insuficiência renal, sobre o sistema cardiovascular.

REFERÊNCIAS

1. Tonelli M, Wiebe N, Cullerton B, House A, Rabbat C, Fok M, et al. Chronic kidney Disease and mortality risk: a systematic review. *J Am Soc Nephrol*. 2006;17:2034-47; Epub 2006 May 31.
2. Foley RN, Parfrey PS, Sarnak M. Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. *Am J Kidney Dis*. 1998;32:112-9.
3. Parfrey PS, Foley RN. The clinical epidemiology of cardiac disease in chronic uremia. *J Am Soc Nephrol*. 1999;10:1606-15.
4. United States Renal Data System. *USRDS 1998 Annual Data Report*, National Institutes of Health, National Institutes of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. Bethesda, MD, 1998.
5. Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu CY. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med*. 2004;351:1296-305.
6. Keane WF, Eknoyan G. Proteinuria, albuminuria, risk assessment, detection, elimination (PARADE): a position paper of the National Kidney Foundation. *Am J Kidney Dis*. 1999;33:1004-10.
7. United States Renal Data Systems. *Annual Data Report*. Minneapolis, MN; 2006.
8. Foley RN, Herzog CA, Collins AJ. Smoking and cardiovascular outcomes in dialysis patients: The United States Renal Data Systems Wave 2 study. *Kidney Int*. 2003;63:1462-67.
9. Keough-Ryan TM, Kiberd BA, Dipchand CS, Cox JL, Rose CL, Thompson KJ, et al. Outcomes of acute coronary syndrome in a large Canadian cohort: Impact of chronic renal insufficiency, cardiac interventions, and anemia. *Am J Kidney Dis*. 2005;46:845-55.
10. Herzog CA, Ma JZ, Collins AJ. Poor long-term survival after acute myocardial infarction among patients on long-term dialysis. *N Engl J Med*. 1998;339:799-805.
11. Schiffrin EL, Lipman ML, Mann JFE. Chronic kidney disease: Effects on the cardiovascular system. *Circulation*. 2007;116:85-97.
12. Johnson DW, Craven AM, Isbel NM. Modification of cardiovascular risk in hemodialysis patients: An evidence-based review. *Hemod Int*. 2007;11:1-14.
13. Block GA, Port FK. Calcium phosphate metabolism and cardiovascular disease in patients with chronic kidney disease. *Semin Dial*. 2003;16:140-7.
14. Block GA, Klassen PS, Lazarus JM, Ofsthun N, Lowrie EG, Chertow GM. Mineral metabolism, mortality, and morbidity in maintenance hemodialysis. *J Am Soc Nephrol*. 2004;15:2208-18.
15. Stevens LA, Djurdjev O, Cardew S, Cameron EC, Levin A. Calcium, phosphate, and parathyroid hormone levels in combination and as a function of dialysis duration predict mortality: Evidence for the complexity of the association between mineral metabolism and outcomes. *J Am Soc Nephrol* 2004;15:770-9.
16. Ganesh SK, Stack AG, Levin NW, Hulbert-Shearon T, Port FK. Association of elevated serum PO(4), Ca x P(4) product, and parathyroid hormone with cardiac mortality risk in chronic hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol*. 2001;12:2131-8.
17. Goodman WG, Goldin J, Kuizon BD, Yoon C, Gales B, Sider D, et al. Coronary-artery calcification in young adults with end-stage renal disease who are undergoing dialysis. *N Engl J Med*. 2000;342:1478-83.
18. Guérin AP, London GM, Marchais SJ, Metivier F. Arterial stiffening and vascular calcifications in end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant*. 2000;15:1014-21.
19. Adragão T, Pires A, Lucas C, Birne R, Magalhaes L, Gonçalves M, et al. A simple vascular calcification score predicts cardiovascular risk in hemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2004;19:1480-8; Epub 2004 Mar 19.
20. Cannata-Andía JB, Rodríguez-García M, Carrillo-López N, Naves-Díaz M, Díaz-López B. Vascular calcifications: pathogenesis, management, and impact on clinical outcomes. *J Am Soc Nephrol*. 2006;17(Suppl 3):S267-73.
21. Young EW, Albert JM, Satayathum S, Goodkin DA, Pisoni RL, Akiba T, et al. Predictors and consequences of altered mineral metabolism: The Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study. *Kidney Int*. 2005;67:1179-87.
22. Shanahan CM. Mechanisms of vascular calcification in renal disease. *Clin Nephrol*. 2005;63:146-57.

-
23. Moe SM. Vascular calcification and renal osteodystrophy relationship in chronic kidney disease. *Eur J Clin Invest.* 2006;36 (Suppl 2):S51-62.
 24. Neves KR, Gaciolli FG, dos Reis LM, Graciolli RG, Neves CL, Magalhães AO, et al. Vascular calcification: contribution of parathyroid hormone in renal failure. *Kidney Int.* 2007; 71:1262-70; Epub 2007 Apr 4.
 25. Price PA, June HH, Buckley JR, Williamson MK. SB 242784 a selective inhibitor of osteoclastic V-H+ATPase, inhibits arterial calcification in the rat. *Circ Res* 2002;91:547-52.
 26. Hernandez FR, Barreto FC, Rocha LA, Draibe SA, Canziani ME, Carvalho AB. Evaluation of the role of severe hyperparathyroidism on coronary artery calcification in dialysis patients. *Clin Nephrol.* 2007;67:89-95.
 27. Coen G, Manni M, Mantella D, Pierantozzi A, Balducci A, Condò S, et al. Are PTH serum levels predictive of coronary calcification in hemodialysis patients? *Nephrol Dial Transplant.* 2007;22:3262-7; Epub 2007 Jun 27.
 28. London GM, Marty C, Marchais SJ, Guerin AP, Metivier F, de Vernejoul MC. Arterial calcification and bone histomorphometry in end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol.* 2004;15:1943-51.
 29. Andersson P, Rydberg E, Willenheimer R. Primary hyperparathyroidism and heart disease – a review. *Eur Heart J.* 2004;25:1776-87.
 30. Parfrey PS, Foley RN, Harnett JD, Kent GM, Murray DC, Barre PE. Outcome and risk factors for left ventricular disorders in chronic uremia. *Nephrol Dial Transplant* 1996; 11:1277-85.
 31. Foley RN, Parfrey PS, Harnett JD, Kent GM, Martin CJ, Murray DC, et al. Clinical and echocardiographic disease in patients starting end-stage renal disease therapy. *Kidney Int.* 1995;47:186-92.
 32. Bogin E, Massry SG, Harary I. Effect of parathyroid hormone on rat heart cells. *J Clin Invest.* 1981;67:1215-27.
 33. Amann K, Ritz E, Wiest Z, Klaus G, Mall G. A role of parathyroid hormone for the activation of cardiac fibroblast in uremia. *J Am Soc Nephrol.* 1994;4:1814-9.
 34. Custodio MR. Avaliação do efeito isolado do fósforo e do paratormônio sobre o tecido cardíaco de ratos urêmicos paratiroidectomizados [tese de doutorado]. São Paulo: Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo; 2007.
 35. Saleh FN, Schirmer H, Sundsfjord J, Jorde R. Parathyroid hormone and left ventricular hypertrophy. *Eur Heart J.* 2003; 24:2054-60.
 36. Boer IH, Gorodetskaya I, Young B, Hsu CY, Chertow GM. The severity of secondary hyperparathyroidism in chronic renal insufficiency is GFR-dependent, race-dependent and associated with cardiovascular disease. *J Am Soc Nephrol.* 2002;13:2762-9.
 37. Randon RB, Rohde LE, Comerlato L, Ribeiro JP, Manfro RC. The role of secondary hyperparathyroidism in left ventricular hypertrophy of patients under chronic hemodialysis. *Braz J Med Biol Res* 2005;38:1409-16; Epub 2005 Aug 26.
 38. Fujii H, Kim JI, Abe T, Umezu M, Fukagawa M. Relationship between parathyroid hormone and cardiac abnormalities in chronic kidney disease. *Intern Med.* 2007;46:1507-12; Epub 2007 Sep 14.