

# 1-alfa-hidroxitamina D3 (1 $\alpha$ D3) intravenosa (IV) em doentes com hiperparatiroidismo (HPTH) grave em hemodiálise (HD)

A. Vila, J. Calado, F. Remédio, A. Ramos, J. Bispo y F. Ribeiro

Clinica de Doenças Renais. Lisboa (Portugal).

## Introdução

Os metabolitos activos da vitamina D3 suprimem a secreção da PTH sendo a principal arma terapêutica no tratamento do HPTH dos hemodialisados<sup>1,2</sup>. A via IV tem-se revelado mais eficaz do que a oral pois evita a degradação intestinal da vitamina, o que contribui para concentrações séricas mais elevadas e reduz o risco de hipercalcémia<sup>3-5</sup>.

A 1 $\alpha$ D3 tem uma cinética diferente da 1,25 dihidroxivitamina D3 (1,25D3)<sup>6</sup>. A primeira falta a hidroxilação hepática que poderá ser dispensada caso exista um receptor específico na paratiroide para o metabolito  $\alpha$ -hidroxilado<sup>1,7</sup>. Contudo, o efeito biológico de ambas sobre a glândula parece ser sobreponível<sup>1,2</sup>.

Levamos a cabo um estudo prospectivo numa população de hemodialisados em que pretendemos não só verificar o efeito supressivo da 1 $\alpha$ D3 IV sobre a paratiroide, mas também determinar a duração do mesmo após a interrupção do fármaco e a segurança na sua administração.

## Material e Métodos

Admitimos no estudo 10 insuficientes renais crónicos (IRC). Oito eram do sexo masculino. A idade média era de 42  $\pm$  11,4 anos e tempo médio de hemodiálise de 106,2  $\pm$  30,4 meses. Todos apresentavam HPTH grave estabelecido por critérios clínicos, laboratoriais e radiológicos, previamente refractário ao tratamento com calcitriol oral em doses que variaram entre 0,25 e 0,75  $\mu$ g/dia. Excluimos todos os doentes com cálcio sérico total superior a 11,0 mg/dL, fósforo sérico superior a 6,5 mg/dL sob terapêutica com 3,0 g de hidróxido de alumínio/dia e teste de estimulação pela desferroxamina com aumento superior a 100  $\mu$ g/L.

A esta população administrámos 1 $\alpha$ D3 IV, 3 vezes por semana, no início de cada sessão de HD, durante 12 se-

manas e em dose crescente —1,0  $\mu$ g/sessão nas 1.<sup>a</sup> e 2.<sup>a</sup> semanas, 2,0  $\mu$ g/sessão nas 3.<sup>a</sup> e 4.<sup>a</sup> semanas, aumentando-se depois semanalmente 0,5  $\mu$ g até um máximo de 4,0  $\mu$ g/sessão nas 11.<sup>a</sup> e 12.<sup>a</sup> semanas—. Na presença de hipercalcémia (cálcio sérico total > 12 mg/dL) reduzimos a dose de 1 $\alpha$ D3 para o valor anterior. Mantivemos o cálcio do dialisante em 3,5 mEq/L.

Avaliamos no início do ensaio clínico, e depois semanalmente, os seguintes parâmetros: cálcio sérico total pré e pós diálise, fósforo sérico e fosfatase alcalina sérica. Determinámos também no início das 1.<sup>a</sup>, 4.<sup>a</sup>, 8.<sup>a</sup> e 12.<sup>a</sup> semanas o alumínio sérico e a sequência carboxi-terminal da Parathormona circulante (C-PTH). Esta foi ainda avaliada 6 e 12 semanas após a interrupção da 1 $\alpha$ D3 IV, estando nessa altura os doentes sob terapêutica com calcitriol oral (0,25  $\mu$ g/dia).

Usámos o radioimunoensaio e a absorção atómica para determinar respectivamente a C-PTH e a aluminémia.

O teste t de Student para amostras emparelhadas foi o método estatístico utilizado.

## Resultados

Todos os doentes incluídos no protocolo terapêutico terminaram as 12 semanas de administração IV de 1 $\alpha$ D3 e os seus níveis da C-PTH puderam ser avaliados 6 e 12 semanas após a interrupção do fármaco.

Os resultados obtidos estão resumidos no tabla I. Apresentamos também sob a forma de gráfico de barras as variações do cálcio pré e pós diálise e do fósforo (fig. 1) e da C-PTH (fig. 2).

### Cálcio sérico total

Foi condição de inclusão no protocolo a existência de níveis séricos de cálcio normais. Antes do início do tratamento os valores pré e pós diálise foram semelhantes. Durante o ensaio a calcémia pré diálise variou entre 9,1 e 9,5 mg/dL. Apenas um doente apresentou hipercalcémia (12,9 mg/dL) à 9.<sup>a</sup> semana que normalizou após a redução da dose de 1 $\alpha$ D3.

Correspondência: Ana Vila Lobos.  
Clínica de Doenças Renais.  
Avenida das Forças Armadas, 49, R/C.  
1600 Lisboa.

**Tabla I.** Evolução da média dos parâmetros bioquímicos durante (e após) administração de 1 $\alpha$ D3 IV

| Semanas               | 1                           | 4                       | 8                       | 12                          | 18                      | 24                      |
|-----------------------|-----------------------------|-------------------------|-------------------------|-----------------------------|-------------------------|-------------------------|
| Ca pré-HD (mg/dL)     | 9,6<br>( $\pm$ 1,0)         | 9,5<br>( $\pm$ 1,1)     | 9,4<br>( $\pm$ 1,4)     | 9,1<br>( $\pm$ 1,2)         |                         |                         |
| Ca pós-HD (mg/dL)     | 9,6<br>( $\pm$ 1,3)         | 10,4<br>( $\pm$ 0,8)    | 10,2<br>( $\pm$ 1,3)    | 10,2<br>( $\pm$ 1,0)        |                         |                         |
| Pi pré-HD (mg/dL)     | 5,8<br>( $\pm$ 1,1)         | 6,6<br>( $\pm$ 1,7)     | 6,5<br>( $\pm$ 1,3)     | 6,6<br>( $\pm$ 1,7)         |                         |                         |
| F. alcalina (U/L)     | 418,7<br>( $\pm$ 345,3)     | 431,8<br>( $\pm$ 353,6) | 387,3<br>( $\pm$ 301,5) | 259,5<br>( $\pm$ 283,7)     |                         |                         |
| Alumínio ( $\mu$ g/L) | 69,6<br>( $\pm$ 51,0)       | 104,1<br>( $\pm$ 103,5) | 59,3<br>( $\pm$ 46,4)   | 49,7<br>( $\pm$ 40,4)       |                         |                         |
| C-PTH (pg/mL)         | 759,1 ***<br>( $\pm$ 203,6) | 694,6<br>( $\pm$ 182,1) | 579,3<br>( $\pm$ 311,6) | 533,1 ***<br>( $\pm$ 170,1) | 611,5<br>( $\pm$ 146,2) | 792,6<br>( $\pm$ 239,2) |

\*\*\*  $p = 0,015$ .

± = desvio padrão.

Ca = Cálcio sérico total.

Pi = Fósforo sérico.

F. alcalina = Fosfatase alcalina sérica.

Por outro lado os valores do cálcio pós diálise foram discretamente mais elevados que os valores pré diálise. Contudo a diferença nunca atingiu significado estatístico.

#### Fósforo sérico

Observámos um aumento no fósforo sérico, de 5,8 mg/dL para um máximo de 6,6 mg/dL, que não teve significado estatístico nem obrigou ao reajuste da dose de Hidróxido de Alumínio previamente estabelecida.

#### Fosfatase alcalina sérica

Embora os níveis séricos da fosfatase alcalina tivessem diminuído a partir da 8.<sup>a</sup> semana, em relação ao valor pré ensaio, a variação não foi suficiente para alcançar significado estatístico.

#### Alumínio sérico

Nenhum doente apresentou no início do estudo níveis tóxicos de alumínio ( $69,6 \pm 51,0 \mu\text{g/L}$ ). A 4.<sup>a</sup> semana ob-

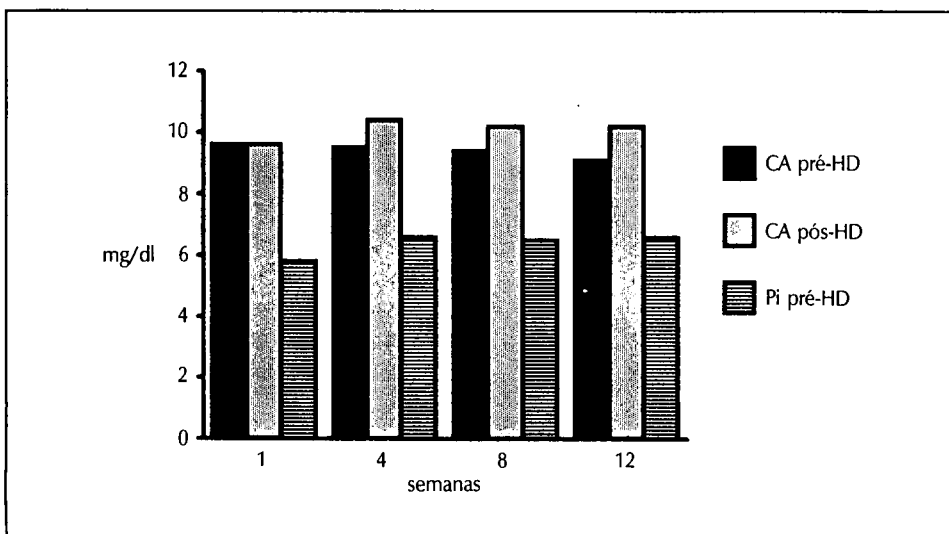


Fig. 1.—Variação do cálcio sérico total pré e pós HD e do fósforo sérico durante a administração IV de 1 $\alpha$ D3.

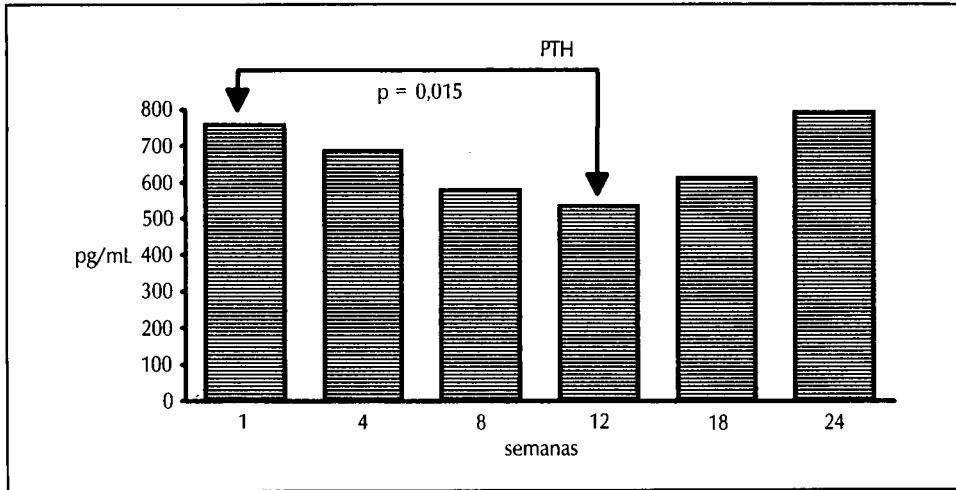


Fig. 2.—Variação da C-PTH durante (e após) a administração IV de  $1\alpha D3$ .

servámos um aumento da aluminémia basal ( $104,1 \pm 103,5$ ) a que não atribuímos significado já que nas avaliações posteriores os valores foram semelhantes aos iniciais.

#### Parathormona sérica

Verificámos ao longo das 12 semanas de administração IV de  $1\alpha D3$  uma descida progressiva dos valores da C-PTH que só alcançou significado estatístico à 12.<sup>a</sup> semana.

Este padrão de decréscimo da C-PTH foi observado em 8 dos 10 doentes incluídos no ensaio. Os 2 doentes que não responderam à terapêutica com  $1\alpha D3$  eram os que inicialmente apresentavam valores mais baixos de C-PTH, 504,8 pg/L e 378,0 pg/L para um valor médio de 759,1 pg/L, sendo ainda de salientar que um deles foi o que apresentou hipercalcémia transitória.

Outro factor a realçar da análise dos resultados foi a subida progressiva dos níveis da C-PTH após a interrupção do fármaco, alcançando à 12.<sup>a</sup> semana valores sobreponíveis aos do pré estudo.

#### Discussão

A patogenia do HPTH secundário sofre o efeito de múltiplos factores metabólicos e hormonais<sup>1,2,7</sup>. O aumento do «set-point» das glândulas paratiroides para o cálcio sérico explica, ainda que de modo incompleto, os níveis elevados de PTH em doentes urémicos com calcémias normais. Os metabolitos activos da vitamina D3 desempenham um papel fundamental na regulação do cálcio. A sua administração, sobretudo na forma IV, restabelece, embora parcialmente, a sensibilidade da paratiroide às variações do cálcio e evita simultaneamente a elevação indesejável da calcémia<sup>3,5,7,9</sup>. Este efeito de supressão directa da paratiroide depende da existência de receptores celulares

para os metabolitos da vitamina D3, cuja activação parece ser maximizada pela presença de concentrações séricas elevadas da vitamina<sup>1,5,7,10</sup>.

Este ensaio permitiu-nos demonstrar que o uso da  $1\alpha D3$  por via IV induziu um decréscimo progressivo e constante dos níveis séricos de PTH nesta população, mas que só foi estatisticamente significativo na última semana, altura em que a dose administrada foi a mais elevada (4,0  $\mu g$ /sessão). E de salientar que este efeito de supressão da paratiroide só se manteve enquanto durou a administração de  $1\alpha D3$ , conforme evidenciado pela subida da PTH para os valores iniciais verificada à 12.<sup>a</sup> semana após interrupção do fármaco. Este aumento ocorreu apesar dos doentes continuarem medicados com 0,25  $\mu g$ /dia de calcitriol oral.

De igual modo verificámos a descida dos níveis séricos da fosfatase alcalina embora a diferença em relação ao valor pré estudo nunca tivesse sido estatisticamente significativa.

Conquanto não tivéssemos observado a existência de hipercalcémia, os valores do cálcio pós diálise foram discretamente mais elevados que os obtidos pré diálise, o que poder ser justificado pelo elevado teor de cálcio no dialisante.

Não detectámos igualmente elevação dos valores do fósforo sérico que obrigassem a ajuste na dose de hidróxido de alumínio.

Em conclusão a  $1\alpha D3$  IV suprimiu a PTH independentemente das variações da calcémia. Este efeito benéfico só teve significado no final do protocolo, altura em que dose era mais elevada, e desapareceu quando se interrompeu a sua administração. Nas doses utilizadas a  $1\alpha D3$  não alterou ou balanço fosfo-cálcico de modo a que fossem necessários ajustes na concentração usual de cálcio no dialisante ou na terapêutica quelante.

Este estudo sugere-nos que a administração IV de  $1\alpha D3$  por períodos mais longos e/ou em dose mais elevada poderá ser eficaz no controle do HPTH dos IRC.

**Bibliografia**

1. Holick MF: Vitamin D and the kidney. *Kidney Int*, 32:912-929, 1987.
2. Johnson WJ: Use of vitamin D analogs in renal osteodystrophy. *Seminars Nephrol*, 6(1):31-41, 1986.
3. Coburn JW: Use of oral and parenteral calcitriol in the treatment of renal osteodystrophy. *Kidney Int*, 38, S29:54-61, 1990.
4. Hamdy NAT, Brown CB y Kanis JA: Intravenous calcitriol lowers serum calcium concentration in uraemic patients with severe hyperparathyroidism and hypercalcaemia. *Nephrol Dial Transplant*, 4:545-548, 1989.
5. Dunlay R, Rodríguez M, Felsenfeld AJ y Llach F: Direct inhibitory effect of calcitriol on parathyroid function (sigmoidal curve) in dialysis. *Kidney Int*, 36:1093-1098, 1989.
6. Papapoulos SE, Berg H vd, Frolich M y Valentijn RM: Circulating 1,25-hidroxycholecalciferol after intravenous injections of 1 $\alpha$ -hidroxycholecalciferol in patients on regular haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant*, 3:647-650, 1988.
7. Brandt L, Daugaard H, Tvedegaard E, Storm T y Olgaard K: Effect of intravenous 1-alpha-hidroxyvitamin D3 on secondary hyperparathyroidism in chronic uremic patients on maintenance hemodialysis. *Nephron*, 53:194-200, 1989.
8. Merwe WM vd, Rodger RSC, Grant AC, Logue FC, Cowan RA, Beas-tall GH, Junor BJR y Briggs JD: Low calcium dialysate and high-dose oral calcitriol in the treatment of secondary hyperparathyroidism in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*, 5:874-877, 1990.
9. Slatopolsky E, Weerts C y Martin KJ: Marked suppression of secondary hyperparathyroidism by intravenous administration of 1,25-dihydroxycholecalciferol in uremic patients. *J Clin Invest*, 74:2136-2143, 1984.
10. Andress DL, Norris KC, Coburn JW, Slatopolsky EA y Sherrard DJ: Intravenous calcitriol in the treatment of refractory osteitis fibrosa of chronic renal failure. *N Engl J Med*, 321:274-279, 1989.