

## Concentração de cálcio no dialisato e hipercalcemia na DRC

### Dialysate calcium concentration and hypercalcemia in CKD

#### Autores:

Leandro Junior Lucca  
Rosélia Ribeiro dos Santos Lobão  
Cristina Karohl

#### 1 Concentração de Ca no dialisato

- 1.1 A concentração de Ca no dialisato (Cad) deve ser individualizada (Opinião).
- 1.2 A Cad deve estar preferencialmente entre 2,5 e 3,0 mEq/L.
  - 1.2.1 Nos pacientes com níveis séricos de paratormônio (PTH) inferiores a 150 pg/mL, a Cad deve ser preferencialmente de 2,5 mEq/L (Opinião).
  - 1.2.2 Nos pacientes com níveis séricos de PTH acima de 500 pg/mL e sem hipercalcemia, a Cad deve ser preferencialmente de 3,0 mEq/L (Opinião).
- 1.3 A Cad de 3,5 mEq/L deve ser utilizada preferencialmente quando houver necessidade de balanço positivo de Ca (Opinião).
  - 1.3.1 A Cad de 3,5 mEq/L deve ser sempre utilizada após a PTx até o término do período de “fome óssea” (Opinião).

#### 2 Hipercalcemia na doença renal crônica (DRC)

##### *Pacientes com DRC estágios III e IV*

- 2.1 Os níveis séricos de Ca devem ser mantidos dentro da faixa normal para o método (Evidência).

##### *Pacientes com DRC estágio V*

- 2.2 Os níveis séricos de Ca devem ser mantidos dentro da faixa normal para o método (Opinião).
  - 2.2.1 Se utilizar o Ca iônico (Cai), este deve ser mantido dentro da faixa

de normalidade, não excedendo o limite de 5% abaixo do valor superior do método empregado (Opinião).

- 2.3 Hipercalcemia associada a PTH menor que 300 pg/mL, seguir as seguintes recomendações:
  - 2.3.1 Utilizar dialisato com concentração de Ca de 2,5 mEq/L por 2 meses (Opinião).
  - 2.3.2 Interromper o tratamento com vitamina D<sub>2</sub> ou D<sub>3</sub> (Opinião).
  - 2.3.3 Mudar o quelante de P à base de Ca por um quelante sem Ca e sem alumínio (Evidência).
  - 2.3.4 Depois de seguidas as Diretrizes 2.3.1 a 2.3.3, se o Ca estiver dentro dos valores recomendados, as condutas devem ser mantidas (Opinião).
    - 2.3.4.1 Se o Ca ainda permanecer acima dos valores recomendados, manter as Diretrizes 2.3.1 a 2.3.3 por 2 meses ou mais até que o Ca esteja dentro dos valores recomendados, desde que os níveis de PTH estejam abaixo de 300 pg/mL (Opinião).
    - 2.3.4.2 Excluir outras causas de hipercalcemia não relacionadas com as anormalidades do metabolismo mineral e ósseo da doença renal crônica (Opinião).
- 2.4 Hipercalcemia associada a PTH maior ou igual a 300 pg/mL, seguir as seguintes recomendações:
  - 2.4.1 Interromper o tratamento com vitamina D<sub>2</sub> ou D<sub>3</sub> (Opinião).

- 2.4.2** Mudar o quelante de P à base de Ca por um quelante sem Ca e sem alumínio (Opinião).
- 2.4.3** Depois de seguidas as Diretrizes 2.4.1 e 2.4.2, se o Ca estiver dentro dos valores recomendados, as condutas devem ser mantidas e deve-se reiniciar o tratamento com vitamina D<sub>2</sub> ou D<sub>3</sub> (Opinião).
- 2.4.3.1** Se o Ca estiver acima dos valores recomendados, manter as Diretrizes 2.4.1 e 2.4.2 e utilizar dialisato com concentração de Ca de 2,5 mEq/L por 2 meses, de acordo com as Diretrizes da Concentração de Ca no dialisato. Se após 2 meses, os níveis de Ca estiverem acima dos valores recomendados, indicar paratireoidectomia de acordo com as Diretrizes de Paratireoidectomia (Evidência).

## RACIONAL

A concentração ideal de Ca no dialisato é motivo de controvérsia.<sup>1,3</sup> Há uma tendência de tentar generalizar uma concentração ideal para todos os pacientes em diálise, mas isso deve ser reavaliado principalmente porque as características clínicas e necessidades dos pacientes não são as mesmas. No entanto, parece claro que o tratamento adequado da Cad é um fator importante e deveria ser considerado parte do tratamento dos distúrbios do metabolismo mineral e ósseo da DRC.<sup>4</sup>

Na realidade, desde a década de 1960, época em que a HD foi introduzida como terapia de substituição da função renal, as recomendações da Cad foram principalmente baseadas em opinião de especialistas e de acordo com a situação clínica de cada época, mais do que em evidências. Na década de 1960, as maiores preocupações eram controlar os níveis séricos de P e de Ca com o objetivo de prevenir doença óssea e calcificação metastática em pacientes mantidos em diálise regular.<sup>5,6</sup> A Cad de 2,5 mEq/L foi arbitrariamente estabelecida, visando ao balanço neutro e ao uso de quelante de P à base de alumínio associado à suplementação oral de Ca. Essas eram as principais medidas adotadas na época. Posteriormente, observou-se a necessidade de maiores cargas de Ca no dialisato, uma vez que os pacientes desenvolviam hipocalcemia e hiperparatireoidismo secundário (HPS). A partir dessas observações, foi proposto aumentar o Ca no dialisato para 3,5 mEq/L com o objetivo de fornecer carga maior de Ca e suprimir a secreção de PTH.<sup>7</sup> Com o reconhecimento da toxicidade do alumínio, os quelantes com Ca passaram a ser utilizados para a

maioria dos pacientes.<sup>8</sup> No entanto, hipercalcemia começou a ser observada, especialmente quando se associava ao calcitriol. Consequentemente, no final da década de 1980 e início da década de 1990, grande parte dos nefrologistas retornou ao uso de Cad de 2,5 mEq/L. Essa mudança foi suportada por outros estudos que mostraram que o uso combinado de carbonato de Ca, calcitriol e Ca no dialisato de 2,5 mEq/L era efetivo para tratar o HPS.<sup>9-11</sup>

Mais recentemente, sobrecarga de Ca, mesmo na ausência de hipercalcemia, foi associada a maior risco de calcificação vascular, doença óssea de baixa remodelação e mortalidade, aumentando a preocupação com o ganho de Ca pelos pacientes em diálise, seja do quelante ou do dialisato.<sup>12,13</sup> Além disso, a associação de maior risco de mortalidade em pacientes com níveis mais elevados de Ca observado em estudo observacional reforçou esta ideia.<sup>14</sup> Young e cols., analisando os resultados do primeiro *Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study* (DOPPS), encontraram uma elevação de 13% no risco de mortalidade geral para cada aumento de 1 mEq/L de Ca no dialisato.<sup>15</sup> Essa preocupação com a sobrecarga de Ca foi um dos pontos determinantes para a recomendação de uma concentração de 2,5 mEq/L de Ca no dialisato pelo K/DOQI para a maioria dos pacientes, exceto em situações específicas, quando este pode ser mais alto ou baixo.<sup>1</sup> Na prática clínica, o primeiro DOPPS mostrou que apenas 40% dos pacientes estavam em uso de uma Cad recomendada pelo K/DOQI. O uso de uma concentração de 2,5 mEq/L foi principalmente observada nos Estados Unidos com cerca de 64% dos pacientes dialisatos nessa solução. Na Europa e no Japão, apenas 24% e 20% estavam em uso de Cad de 2,5 mEq/L, respectivamente.<sup>15</sup> No mais recente guia para o tratamento dos distúrbios do metabolismo mineral e ósseo da DRC foi sugerido o uso de Cad de 2,5 ou 3,0 mEq/L.<sup>3</sup>

Apesar das poucas evidências sobre a concentração ideal de Ca no dialisato, algumas considerações devem ser observadas. A decisão sobre a concentração de Ca no dialisato deve levar em consideração a necessidade individual do balanço de Ca durante a diálise. Recentemente, demonstrou-se uma grande variabilidade individual na transferência de Ca durante a diálise independente da Cad. Tanto o gradiente de Ca entre o sangue e o dialisato e a taxa de remodelação óssea estimada pelos níveis séricos de PTH foram fatores determinantes da transferência de Ca.<sup>16</sup> Dessa forma, o tipo de doença óssea, avaliado por marcadores bioquímicos ou pela biópsia óssea, além da presença ou não de calcificação

extraóssea deveriam ser considerados na escolha da concentração de  $\text{Ca}^{2+}$ . Em geral,  $\text{Ca}^{2+}$  de 3,5 mEq/L associa-se com balanço positivo e concentrações inferiores a 2,5 mEq/L com balanço negativo de  $\text{Ca}^{2+}$  durante a diálise.<sup>17-19</sup> Naqueles pacientes com níveis séricos de PTH menores que 150 pg/mL, a concentração de  $\text{Ca}^{2+}$  recomendada no dialisato é de 2,5 mEq/L, com o objetivo de estimular a remodelação óssea, visto que a prevalência de DOA é elevada em pacientes com esses níveis de PTH.<sup>20,21</sup> No entanto,  $\text{Ca}^{2+}$  iguais ou menores a 2,5 mEq/L deveriam ser usadas com cautela em pacientes com níveis séricos de PTH elevados. Excessiva remoção de  $\text{Ca}^{2+}$  poderia agravar o HPS e causar significativa perda de massa óssea. Por outro lado, o uso de  $\text{Ca}^{2+}$  de 3,5 mEq/L é associado a um balanço positivo de  $\text{Ca}^{2+}$  em uma parcela considerável dos pacientes e deveria ser evitado em pacientes com níveis de PTH mais baixo, os quais, geralmente, apresentam doença óssea adinâmica, menor capacidade de tamponar  $\text{Ca}^{2+}$  e maior risco para calcificação vascular.

O  $\text{Ca}^{2+}$  desempenha importantes papéis fisiológicos no organismo humano. No osso, participa da integridade estrutural do esqueleto. No fluido extracelular e no citosol, a concentração de íons  $\text{Ca}^{2+}$ , geralmente mantida constante, é criticamente importante na manutenção e no controle de inúmeros processos bioquímicos.<sup>22</sup>

Considerando-se um nível sérico de  $\text{Ca}^{2+}$  total de 10,0 mg/dL, 45% representam a porção ligada à albumina, sendo os 55% restantes representados pelo  $\text{Ca}^{2+}$  livre, importante para funções biológicas, e apenas 0,5 mg/dL do  $\text{Ca}^{2+}$  total encontra-se complexado com outros íons como citrato, bicarbonato e fosfato. É importante mencionar que, nos pacientes com DRC estágios III, IV e V, devemos utilizar preferencialmente as dosagens do  $\text{Ca}^{2+}$  livre ou o  $\text{Ca}^{2+}$  total corrigido para o nível sérico da albumina.<sup>23</sup> Para o cálculo de  $\text{Ca}^{2+}$  total corrigido, deve-se utilizar a seguinte fórmula:  $\text{Ca}^{2+}$  total corrigido =  $\text{Ca}^{2+}$  total medido + [(4 - albumina)  $\times$  0,8].

Nos pacientes com DRC, níveis séricos de  $\text{Ca}^{2+}$  acima dos limites normais foram associados a aumento no risco de mortalidade.<sup>14</sup> Ingestão de  $\text{Ca}^{2+}$  na dieta, o tipo de quelante de P utilizado, o uso de vitamina  $\text{D}_2$  ou  $\text{D}_3$ , uso de calcimimético, nível sérico do PTH e concentração de  $\text{Ca}^{2+}$  no dialisato podem influenciar a concentração sérica de  $\text{Ca}^{2+}$  nesses pacientes.<sup>15</sup>

A ingestão diária de  $\text{Ca}^{2+}$  inclui não só o aporte alimentar, mas também o  $\text{Ca}^{2+}$  proveniente do quelante de P. Atualmente, recomenda-se que a ingestão diária de  $\text{Ca}^{2+}$ , considerando aquela proveniente do quelante

de P, não exceda a 2 g/dia. A quantidade de  $\text{Ca}^{2+}$  elementar contida no carbonato e acetato de  $\text{Ca}^{2+}$  é 40% e 25% respectivamente. A vitamina  $\text{D}_2$  e  $\text{D}_3$  aumenta a absorção intestinal de  $\text{Ca}^{2+}$  e P podendo causar hipercalcemia e/ou hiperfosfatemia.<sup>24,25</sup> Importante ressaltar que, na presença de hipercalcemia não associada ao tratamento ou ao tipo de doença óssea renal, outras causas devem ser investigadas.

## REFERÊNCIAS

1. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for bone metabolism and disease in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis.* 2003; 42(suppl 3):S1-S201.
2. Toussaint N, Cooney P, Kerr PG. Review of dialysate calcium concentrations in hemodialysis. *Hemodialysis Int.* 2006; 10:326-37.
3. Kidney Disease. Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD-MBD Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention and treatment of chronic kidney disease-mineral and bone disorder (CKD-MBD). *Kidney International* 2009; 76(Suppl 113):S1-S130.
4. Palmer B. Individualizing the dialysate in the hemodialysis patient. *Semin Dial.* 2001; 14:41-9.
5. Slatopolsky E. Recommendations for treatment of renal osteodystrophy in dialysis patients. *Kidney Int.* 1975; 7(suppl 2):253-5.
6. Pendas JP, Erickson RV. Hemodialysis: A successful therapy for chronic uremia. *Annals Intern Med.* 1966; 64:293-310.
7. Johnson WJ, Goldsmith RS, Beabout JW *et al.* Prevention and reversal of progressive secondary hyperparathyroidism in patients maintained by hemodialysis. *Am J Med* 1974; 56:827-32.
8. Slatopolsky E, Weerts C, Lopez-Hilker S *et al.* Calcium carbonate as a phosphate binder in patients with chronic renal failure undergoing dialysis. *N Engl J Med.* 1986; 315:157-61.
9. Slatopolsky E, Weerts C, Norwood K *et al.* Long term effects of calcium carbonate and 2,5mEq/L calcium dialysate on mineral metabolism. *Kidney Int.* 1989; 36:897-903.
10. Sawyer N, Noonan K, Altmann P *et al.* High-dose calcium carbonate with stepwise reduction in dialysate calcium concentration: effective phosphate control and aluminum avoidance in hemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant.* 1989; 4:105-9.
11. Van der Merwe WM, Rodger RS, Grant AC *et al.* Low calcium dialysate and high-dose oral calcitriol in the treatment of secondary hyperparathyroidism in hemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant.* 1990; 5:874-7.
12. 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; 342:1478-83.
13. Chertow GM, Burke SK, Raggi P. Sevelamer attenuates the progression of coronary and aortic calcification in hemodialysis patients. *Kidney Int.* 2002; 62:245-52.

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. Young EW, Albert JM, Satayathum S *et al.* Predictors and consequences of altered mineral metabolism: the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study. *Kidney Int.* 2005; 67:1179-87.
16. Karohl C, Paschoal JP, Castro MCM *et al.* Effects of bone remodelling on calcium mass transfer during hemodiálisis. *Nephrol Dial Transplant.* 2010; 25:1244-51.
17. Angiles A, Mourad G. How do we have to use the calcium in the dialysate to optimmize the management of secondary hyperparathyroidism. *Nephrol Dial Transpl.* 1998; 13(suppl 3):62-4.
18. Malberti F, Surian M, Minetti L. Dialysate calcium concentration decrease exacerbates secondary hyperparathyroidism in dialysis patients given calcium carbonate as a phosphate binder. *J Nephrol.* 1991;2:75-81.
19. Fabrizi F, Bacchini G, Di Filippo S *et al.* Intradialytic calcium balances with different calcium dialysate levels. *Nephron.* 1996; 72:530-5.
20. Barreto FC, Barreto DV, Moysés RMA, *et al.* K/DOQI-recommended intact PTH levels do not prevent low-turnover bone disease in hemodialysis patients. *Kidney Int.* 2008; 73:771-7.
21. Hamano T, Oseto S, Fujii N *et al.* Impact of lowering dialysate calcium concentration on serum bone turnover markers in hemodialysis patients. *Bone* 2005; 36:909-16.
22. Llach F, Bover J. Renal osteodystrophy. In: Brenner BM. *Brenner & Rector's The Kidney* 6.ed. Philadelphia: WB Saunders Company; 2000, p. 2103-86.
23. Payne RB, Carver ME, Morgan DB. Interpretation of serum total calcium: effects of adjustment for albumin concentration on frequency of abnormal values and on detection of change in the individual. *J Clin Pathol.* 1979; 32(1):56-60.
24. Brown AJ, Coyne DW. Vitamin D analogs: new therapeutic agents for secondary hyperparathyroidism. *Treat Endocrinol.* 2002; 1:313-27.
25. Henley C, Colloton M, Cattley RC *et al.* 1,25-Dihydroxyvitamin D3 but not cinacalcet HCl (Sensipar/Mimpara) treatment mediates aortic calcification in a rat model of secondary hyperparathyroidism. *Nephrol Dial Transplant.* 2005; 20:1370-7.