

DISTÚRBIOS DE CÁLCIO E FÓSFORO NA INFÂNCIA

CALCIUM AND PHOSPHATE DISORDERS IN CHILDHOOD

ANA CRISTINA SIMÕES E SILVA^{*}; SÉRGIO VELOSO BRANT PINHEIRO^{**}; MARCELO FERRAZ DE OLIVEIRA SOUTO^{***}

RESUMO

Este artigo de revisão aborda aspectos gerais do metabolismo e da homeostase do cálcio e do fósforo, bem como a fisiopatologia, as principais causas, as manifestações clínicas, os passos para o diagnóstico e o tratamento dos distúrbios do cálcio (hipocalcemia e hipercalcemia) e do fósforo (hipofosfatemia e hiperfosfatemia) na infância e na adolescência.

Palavras-chave: Hipocalcemia/ diagnóstico; Hipocalcemia/ terapia; Hipercalcemia/ diagnóstico; Hipercalcemia/ terapia; Hipofosfatemia/ diagnóstico; Hipofosfatemia/ terapia

INTRODUÇÃO

Os distúrbios do cálcio (Ca) e fósforo (P_i) podem produzir anormalidades graves no equilíbrio do metabolismo ósseo e mineral, bem como nas funções vitais do organismo. Em crianças, esses distúrbios podem apresentar quadros clínicos bem distintos, tais como: alterações ósseas (raquitismo ou hiperparatireoidismo), efeitos metabólicos secundários aos desvios do Ca e do P_i circulantes, ou evidência de síndromes fenotípicas.¹ Além disso, o raquitismo tem reaparecido em países de zona temperada e tropical, a despeito dos recentes avanços em sua compreensão e tratamento.² Portanto, é essencial que o médico permaneça atualizado em relação aos aspectos fisiopatológicos, clínicos e terapêuticos dos distúrbios do Ca e do P_i na infância e na adolescência.

Distribuição e funções do cálcio

O Ca é o eletrólito mais abundante do corpo humano.¹ No período neonatal, o Ca corresponde a 0,9% do peso corpóreo; no indivíduo adulto, esta proporção chega a 2%.¹ O conteúdo de Ca no organismo aumenta 40 vezes do nascimento até os 20 anos de idade, quando o esqueleto atinge o seu desenvolvimento máximo.¹ Portanto, o organismo deve proporcionar um balanço positivo de Ca durante a infância e adolescência, através de maior absorção intestinal e menor excreção renal, a fim de garantir um crescimento ósseo adequado.

Aproximadamente 99% do Ca corporal total está presente nos ossos e dentes, principalmente na forma de cristais de hidroxiapatita.^{1,3,5} O líquido intracelular (LIC) contém cerca de 1% do Ca corporal total. Já o líquido extracelular (LEC) apresenta 0,1% do Ca corporal, que circula em três frações distintas: cerca de 50% representam a fração ionizada, 40% estão ligados a proteínas plasmáticas (principalmente albumina) e não são filtrados pelos rins, e

10% formam complexos com ânions, como fosfato, citrato, sulfato e bicarbonato.^{1,3-5}

Nos diferentes compartimentos, o Ca desempenha várias funções vitais ao organismo:

- é o principal mineral constituinte do osso, participando da estruturação do esqueleto. Cerca de 1% do Ca ósseo forma um reservatório de Ca facilmente mobilizável pelo LEC^{6,7};
- é essencial para o acoplamento das proteínas actina e miosina, determinando a contração muscular esquelética, cardíaca e lisa. O débito cardíaco e o tônus vascular dependem da concentração de Ca nas fibras cardíacas e células musculares lisas, respectivamente^{6,7};
- atua como segundo mensageiro de diversos hormônios, através da ativação de enzimas intracelulares pelo complexo Ca-calmodulina^{6,7};
- controla importantes funções celulares, como a liberação de produtos secretores, a motilidade, a divisão, o crescimento e a apoptose^{6,7};
- participa da geração do potencial de ação dos tecidos excitáveis, contribuindo para a transmissão neural e o automatismo no coração^{6,7};
- representa um cofator essencial para a coagulação sanguínea e a ativação do complemento^{6,7}.

Distribuição e funções do fósforo

O fósforo (P_i) exerce suas funções biológicas principalmente na forma de sais de fosfato. No período neonatal, o P_i corresponde a 0,6% do peso corpóreo, enquanto esta proporção chega a 1% no indivíduo adulto.¹ Assim como o Ca, o P_i é um importante componente do osso, que se acumula no organismo durante o crescimento, para promover a mineralização normal do esqueleto.¹

Aproximadamente 85% do P_i corporal total encontram-se nos ossos e dentes, como parte dos cristais de hidroxiapatita^{1,3,4,8}. O LIC contém cerca de 14%, sendo

^{*}Doutora em Pediatria. Professora Adjunta do Departamento de Pediatria da Faculdade de Medicina da UFMG. Membro da Unidade de Nefrologia Pediátrica do Hospital das Clínicas da UFMG

^{**}Doutor em Fisiologia e Farmacologia. Professor Adjunto do Departamento de Pediatria da Faculdade de Medicina da UFMG. Membro da Unidade de Nefrologia Pediátrica do Hospital das Clínicas da UFMG

^{***}Médico Pediatra do Pronto Atendimento do Hospital das Clínicas da UFMG. Mestrando em Saúde da Criança e do Adolescente pelo Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Faculdade de Medicina da UFMG

Endereço para correspondência:

Ana Cristina Simões e Silva- Rua Timbiras, 1364/ 1704 bloco A- Bairro Funcionários, CEP 30140-061, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil.

E-mail: acsilva@hotmail.com ou ana@medicina.ufmg.br

esse percentual maior nas células musculares^{1,3,4,8}. Apenas 0,03% do P_i corporal total está no LEC, onde circula em frações distintas: 15% do P_i plasmático está ligado a proteínas e não é filtrado pelos rins, e o restante está na forma ionizada ou em complexo com cátions (principalmente o Ca e o magnésio).^{1,3,4,8}

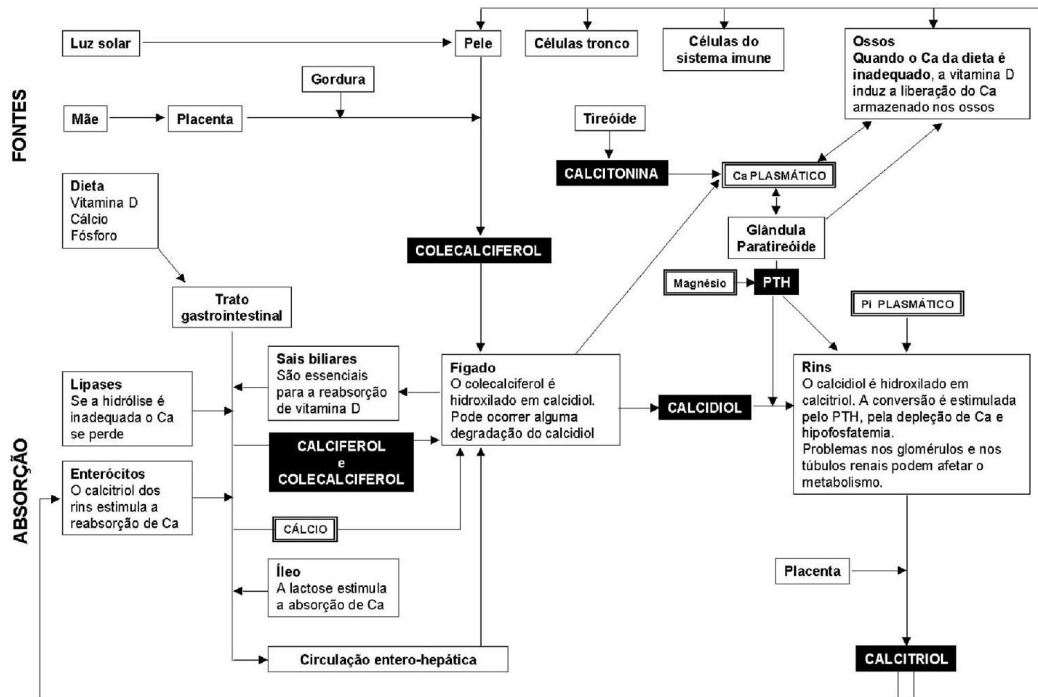
Além de representar um constituinte fundamental do tecido ósseo, o P_i é o principal ânion do LIC, onde desempenha várias funções vitais ao organismo^{6,7}:

- é essencial em diversos processo metabólicos intracelulares, incluindo aqueles ligados ao metabolismo energético, pois forma ligações de alta energia em diferentes moléculas (ATP, ADP, creatina-fosfato, glicose 6-fosfato e o 2,3-difosfoglicerato)^{6,7};
- é muito importante na fosforilação de proteínas, no metabolismo de nucleotídeos e no metabolismo de fosfolípides. O crescimento dos tecidos moles, em especial o anabolismo muscular, é altamente dependente do acúmulo de P_i pelo organismo^{6,7};

- participa na manutenção do equilíbrio ácido-básico. O P_i ultrafiltrável atua como tampão urinário, produzindo parte da acidez titulável.^{6,7}

Regulação do cálcio e do fósforo no organismo

A manutenção dos níveis circulantes de Ca e P_i no organismo depende de mecanismos complexos e integrados que regulam os fluxos desses eletrólitos através do trato gastrointestinal, dos rins e do osso.^{1-4,7,9-11} Os processos envolvidos no controle desses fluxos são modulados basicamente por três hormônios: o paratormônio ou PTH, a vitamina D e a calcitonina.^{1-4,7,9-11} A regulação hormonal do equilíbrio do Ca e do P_i no organismo está esquematizada na Figura 1. De acordo com essa figura, pode-se perceber que as deficiências nutricionais (vitamina D, Ca ou P_i), as doenças genéticas ou adquiridas do trato gastrointestinal, do fígado, dos rins e os distúrbios do metabolismo podem afetar gravemente esse equilíbrio e desencadear alterações de Ca e P_i no organismo.²



Paratormônio (PTH)
 • Produção: estimulada pela redução do Ca plasmático e inibida pela redução do Mg plasmático e pela elevação do calcitriol.
 • Ações: ↑ liberação de Ca pelos ossos; ↑ reabsorção renal de Ca; ↑ síntese renal de calcitriol; ↑ excreção renal de Fósforo.

Calcitriol (1,25-Diidroxicolecalciferol)
 • Produção: estimulada pela elevação do PTH e pela redução do Fósforo plasmático.
 • Efeitos: ↑ liberação de Ca pelos ossos; ↑ absorção intestinal de Ca e Fósforo; ↑ reabsorção renal de Ca e Fósforo.

Calcitonina
 • Produção: estimulada pela elevação do Ca plasmático.
 • Efeitos: ↓ liberação de Ca pelos ossos; ↑ excreção de Ca pelos rins

Calciferol (Vitamina D₂ inativa)
Colecalciferol (Vitamina D₃ inativa)
Calcidiol ou 25-Hidroxicolecalciferol (Vitamina D₃ com atividade biológica mínima)

Figura 1 - Regulação hormonal da homeostase do Ca e Pi (modificada de Wharton & Bishop, Lancet 2003)².

Alguns fatores interferem de forma significativa na distribuição e no equilíbrio de Ca e P_i no organismo, podendo levar a alterações na concentração sérica desses eletrólitos. Os mais importantes, do ponto de vista clínico, são a concentração de albumina sérica e o pH sanguíneo.

1. **Proteínas séricas:** Uma queda na concentração de albumina de 1g/dl diminui o Ca ligado a proteínas em 0,8mg/dl^{9,10}. Sendo assim, a dosagem do Ca ionizado é essencial nos casos de alterações das proteínas plasmáticas. Na ausência do Ca ionizado, pode-se utilizar a seguinte fórmula para corrigir o Ca total^{9,10} a partir dos níveis séricos de albumina:

$$Ca\ total\ corrigido = Ca\ total\ encontrado + [(4 - albumina) \times 0,8]$$

2. **pH sanguíneo:** Em presença de acidose metabólica, mais radicais hidrogênio (H⁺) e menos íons Ca estão ligados às proteínas séricas e aos ânions circulantes, o que causa a elevação do Ca ionizado livre.^{9,10} Além disso, a acidemia produz desvio do P_i do LIC para o LEC e diminuição da sua reabsorção tubular renal (efeito fosfatúrico).^{9,10} Ocorrem alterações fisiológicas opostas durante a alcalemia. De forma simplificada, as alterações de 0,1 no pH sanguíneo produzem desvios na concentração de Ca ligado a proteínas em 0,12 mg/dl, no mesmo sentido.^{9,10}

Outros fatores estão listados no Quadro 1.

Quadro 1 - Fatores que interferem na concentração sérica do Ca e do P_i^{9,10}

| Distúrbios/ Hormônios | [Ca] sérico | [P _i] sérico | Mecanismo fisiológico |
|---|-------------|--------------------------|--|
| Hiperfosfatemia | ↓ | ↑ | ↑ produto Ca x P _i |
| Hipomagnesemia crônica | ↓ | ↑ | ↓ PTH |
| Hipernatremia | ↓ | - | ↑ excreção urinária de Ca |
| Hipervolemia | ↓ | ↓ | ↑ excreção urinária (Ca e P _i) |
| Hipovolemia | ↑ | ↑ | ↑ excreção urinária (Ca e P _i) |
| Excesso de ânions (bicarbonato, citrato, sulfato) | ↓ | - | ↓ excreção urinária (Ca e P _i) e formação de complexos |
| Hiperglicemia | ↓ | ↓ | ↑ excreção urinária (Ca e P _i) |
| Glicocorticóides | ↓ | ↓ | ↑ excreção urinária (Ca e P _i) e ↓ síntese de vitamina D |
| Insulina | ↓ | ↑ | ↓ excreção urinária de P _i , com hiperfosfatemia |
| Hormônio do crescimento | ↑ | ↑ | ↑ síntese de vitamina D |
| Hormônio tireoidiano | ↓ | ↑ | ↓ PTH |

↑ aumento; ↓ diminuição; - sem alteração.

DISTÚRBIOS DO CÁLCIO

Hipocalcemia

A hipocalcemia é definida como níveis séricos ou plasmáticos de Ca total e/ou ionizado abaixo dos valores de referência, conforme a faixa etária do paciente.^{3,5,9,12} As causas de hipocalcemia podem ser agrupadas de acordo com os mecanismos fisiopatológicos envolvidos nos distúrbios, como mostrado no Quadro 2.

Manifestações clínicas

Os sinais e sintomas da hipocalcemia dependem do nível sérico de Ca ionizado, da velocidade de queda do Ca, do tempo de evolução do distúrbio e da faixa etária do paciente.^{1,9} Os pacientes que desenvolvem redução lenta do Ca ionizado tornam-se sintomáticos com menos frequência do que aqueles que experimentam hipocalcemia aguda.^{1,9}

A hipocalcemia causa hiperexcitabilidade neuromuscular.^{1,3,9} A hiperexcitabilidade latente pode ser revelada pela presença dos sinais de Chvostek (contração dos músculos periorais e periorbitários, após estímulo do nervo facial com martelo de reflexo ou dedo indicador na região anterior ao ouvido) e de Trousseau (espasmo carpal, após insuflação de manguito de pressão arterial acima da pressão sistólica por 2 a 3 minutos).^{1,3,9} Em crianças maiores e adolescentes, a hiperexcitabilidade franca pode levar à sensação de formigamento e parestesias perioral e nas extremidades dos dedos.^{1,9} Persistindo o mecanismo do distúrbio, pode ocorrer hiper-reflexia, caimbras e espasmos musculares, tais como o clássico espasmo carpal (dedos estendidos, polegar aduzido e punho flexionado).^{1,3,9} A tetania é a manifestação mais grave de hiperexcitabilidade neuromuscular e surge quando as contrações musculares tornam-se incontroláveis.^{1,3,9} Pode acometer a musculatura da laringe, produzindo laringoespasma e obstrução respiratória alta.⁹ No sistema nervoso central, a hiperexcitabilidade pode provocar convulsões, geralmente reversíveis apenas com infusão endovenosa de cálcio.^{1,9}

No neonato, as manifestações da hipocalcemia são inespecíficas, podendo ocorrer recusa alimentar, prejuízo no crescimento ponderal, letargia, hipotermia e cianose.^{1,9} Os tremores, os abalos e as convulsões tônico-clônicas generalizadas e de curta duração são manifestações em casos mais graves e/ou agudos.

A hiperexcitabilidade neuromuscular também pode causar hipotensão, diminuição da contratilidade miocárdica, arritmias e insuficiência cardíaca congestiva.^{1,3,9} A hipotensão resulta da redução do tônus vascular e pode ser refratária à terapia com fluidos e agentes pressores.⁹ As arritmias e a redução da contratilidade miocárdica são revertidas somente após a correção da hipocalcemia.⁹ As alterações eletrocardiográficas mais frequentes são o aumento do intervalo QT corrigido e do segmento ST e as alterações na forma da onda T.^{1,3,9}

Quadro 2 - Causas de hipocalcemia^{1-3,5,9,11}

| | |
|--|--|
| Raquitismo: deficiência de vitamina D e/ou de seus metabólitos | |
| Deficiência nutricional de vitamina D e/ou baixa exposição solar (deficiência primária) | |
| Defeitos na captação e absorção de vitamina D (má-absorção, diarreia crônica) | |
| Síntese inadequada de calcidiol (insuficiência hepática) | |
| Síntese inadequada de calcitriol (insuficiência renal, síndrome de Toni-Debrè-Fanconi) | |
| Deficiência de 1-alfa-hidroxilase (enzima formadora de calcitriol nos rins) ou raquitismo dependente de vitamina D tipo I | |
| Doenças genéticas relacionadas ao receptor intranuclear da vitamina D | |
| Excreção renal aumentada de calcidiol ligado à sua proteína carreadora (síndrome nefrótica) | |
| Aumento do catabolismo hepático do calcidiol (fenitoína e fenobarbital) | |
| Hipoparatiroidismo | |
| Pós-cirúrgico (cirurgias da paratireóide e da tireóide) | |
| Supressão transitória (neonatal) | |
| Autoimune (Isolada ou Deficiência Endócrina de Múltiplos Órgãos) | |
| Agenesia da paratireóide (Síndrome de DiGeorge, Síndrome de Kearns-Sayre) | |
| Infiltrativa (Hemocromatose, Doença de Wilson, sarcoidose, amiloidose, câncer metastático) | |
| Irradiação | |
| Resistência à ação do PTH | |
| Pseudo-hipoparatiroidismo | |
| Deficiência grave de magnésio | |
| Formação aguda de complexos e seqüestro de cálcio | |
| Infusão endovenosa ou ingestão oral aumentada de fosfato | |
| Uso exagerado de bebidas com alto teor de fosfato (alguns refrigerantes, por exemplo) | |
| Pancreatite aguda, rabdomiólise, lise tumoral maciça, transfusão maciça de sangue | |
| Atividade osteoblástica aumentada | |
| Metástases osteoblásticas (câncer de próstata e de mama) | |
| "Síndrome do osso faminto" – interrupção súbita da reabsorção óssea (fases iniciais da reposição de vitamina D ou após cirurgia corretiva de hiperparatiroidismo ou de hipertireoidismo) | |
| Drogas | |
| Agentes anticalcêmicos (bifosfonatos, plicamicina, calcitonina, nitrato de gallium, fosfato) | |
| Agentes antineoplásicos (asparaginase, doxorubicina, citosina arabinosídeo, cisplatino) | |
| Diuréticos (furosemida, manitol) | |
| Soluções endovenosas (bicarbonato, lípidos, albumina) | |
| Outras (cetoconazol, pentamidina, foscarnet) | |
| Miscelânea | |
| Acidose Tubular Renal distal (tipo 1), Síndrome de Toni-Debrè-Fanconi | |
| Hipocalcemia neonatal precoce, hipocalcemia neonatal tardia | |
| Choque séptico | |
| Parada | |
| Osteoporose | |
| Alcalose | |
| Câncer da tireóide (produção de tirocalcitonina) | |

A hipocalcemia crônica produz diversas manifestações clínicas, tais como: *alterações oculares* – catarata subcapsular, ceratite e conjuntivite⁹; *alterações cutâneas*

– pele seca, cabelos ralos e finos, alopecia, alterações ungueais e candidíase mucocutânea, que é comum no hipoparatiroidismo idiopático⁹; *alterações neuropsiquiá-*

tricas e motoras – insônia, labilidade emocional, depressão, psicose grave e, nos casos de hipoparatiroidismo grave, calcificações intracranianas nos núcleos da base, que causa movimentos distônicos ou parkinsonianos⁹; *manifestações digestivas* – diarreia, síndrome de má-absorção e esteatorréia⁹.

O acometimento do esqueleto pela hipocalcemia depende da concentração sérica de P_i . Nos estados hipofosfatêmicos, como a deficiência de vitamina D, a hipocalcemia pode levar à deficiência de mineralização da cartilagem de crescimento nas crianças (raquitismo)^{1-3,9,11} ou deficiência no remodelamento ósseo em adolescentes e adultos (osteomalácia).^{1-3,9,11} Por sua vez, o osso pode ser histologicamente normal nos estados hiperfosfatêmicos, como no hipoparatiroidismo.^{1,3,9}

Abordagem diagnóstica

A hipocalcemia pode ser detectada após suspeita clínica ou testes laboratoriais de rotina. O primeiro passo é a dosagem do Ca ionizado. Confirmado o distúrbio, a criança deve ser submetida a uma minuciosa avaliação metabólica para a pesquisa da causa (ver Figura 1), sendo que a abordagem deve ser rápida nos casos de hipocalcemia grave. A avaliação pode seguir as seguintes etapas:

1. Excluir desvios na concentração sérica do Ca: hipoalbuminemia, alterações no pH sangüíneo e hipervolemia.
2. Realizar anamnese que inclua início e evolução dos sintomas, dieta, exposição solar, história gestacional e perinatal, história familiar de hipocalcemia, ou de diarreia crônica, uso de drogas hipocalcemiantes, de diuréticos, de hormônios ou hemoderivados.
3. Dosagem do P_i e do Magnésio (Mg) séricos^{1-5,9,11}:
 - P_i baixo: hiperparatiroidismo secundário ao raquitismo ou à má-absorção intestinal de Ca e deficiência grave de Mg;
 - P_i normal ou elevado: hipoparatiroidismo, pseudo-hipoparatiroidismo ou insuficiência renal;
 - Mg baixo: pode causar hipoparatiroidismo.
4. Dosagem do PTH (valores normais variam com a idade e o método utilizado: 1-6 pmol/L)^{1-3,11}:
 - PTH baixo: hipoparatiroidismo ou deficiência grave de Mg;
 - PTH elevado: hiperparatiroidismo secundário (raquitismo, má-absorção intestinal de Ca, hiperfosfatemia ou “síndrome do osso faminto”).
5. Dosagem da Fosfatase Alcalina (FA)^{1-3,11}:
 - FA elevada: atividade osteoblástica aumentada, como no raquitismo;
 - FA normal: paciente com raquitismo e desnutrição.
6. Avaliação da função renal pela dosagem sérica da uréia e creatinina.
7. Dosagem do calcidiol e do calcitriol^{1-3,9,11}:
 - Calcidiol e calcitriol baixos: raquitismo por deficiência nutricional ou má-absorção de vitamina D, doenças hepatobiliares ou uso de anticonvulsivantes;
 - Calcidiol normal e calcitriol baixo: problemas na formação do calcitriol (raquitismo dependente de vitamina D tipo I, hipoparatiroidismo, pseudo-hipoparatiroidismo, síndrome de Toni-Debrè-Fanconi, ou insuficiência renal);
 - Calcidiol normal e calcitriol elevado: raquitismo dependente de vitamina D tipo II.
8. Terapia de prova com a vitamina D⁹:
 - Resposta inadequada à reposição de vitamina D com boa resposta ao calcidiol: doenças hepatobiliares;
 - Resposta inadequada ao calcidiol: defeitos na formação do calcitriol (raquitismo dependente de vitamina D tipo I, hipoparatiroidismo, pseudo-hipoparatiroidismo, síndrome de Toni-Debrè-Fanconi, ou insuficiência renal).
9. Medida do Ca em urina de 24 horas^{1,3,9}:
 - Hiper calciúria: hipoparatiroidismo, pseudo-hipoparatiroidismo ou acidose tubular renal.
10. Medidas do AMP cíclico e do P_i em urina de 24 horas, basal e após o estímulo com PTH sintético humano^{1,3,9}:
 - Ausência de resposta ao PTH: pseudo-hipoparatiroidismo.

Tratamento

O tratamento da hipocalcemia objetiva a elevação do Ca sérico até níveis capazes de reverter os sinais e os sintomas do distúrbio, diminuindo o risco de complicações. O nível sérico de Ca ionizado e total e a velocidade de queda do Ca são fatores determinantes no tratamento da hipocalcemia.^{1-3,5,9,14,15} A correção dos fatores que produzem desvios na concentração de Ca, tais como hipoalbuminemia, alcalemia, hipervolemia e hiperlipidemia, é muito importante. Nos casos de hipocalcemia associada à acidose metabólica grave, deve-se corrigir inicialmente o distúrbio do Ca, uma vez que a correção da acidose pode reduzir ainda mais o Ca ionizado.⁹ Vale ressaltar que a pesquisa dos mecanismos causadores e perpetuadores da hipocalcemia é de extremo valor terapêutico, pois alguns distúrbios podem exigir a reposição crônica de cálcio e vitamina D ou o uso de diuréticos tiazídicos, como nos casos de hipoparatiroidismo.

A hipocalcemia sintomática grave, isto é, que produz sinais e sintomas potencialmente letais (tetania, insuficiência respiratória ou circulatória e convulsões) deve

ser tratada com a infusão endovenosa de cálcio.^{1-3,5,9,14,15} A infusão em *bolus* de 18 mg de Ca/kg (no neonato, a dose pode ser de 9 a 18 mg/kg) deve ser prontamente iniciada, não excedendo o máximo de 500mg de cálcio por dose.^{1,9} A dose pode ser repetida, se não houver resposta em 10 minutos, mas não é recomendado administrar mais de 1g de Ca elemento sem medir novamente o Ca sérico.^{1,9} A velocidade máxima de infusão é 20 mg de Ca/Kg/min.^{1,9} A preparação endovenosa ideal é o cloreto de Ca, que promove maior elevação do Ca ionizado, sendo que a solução de gluconato de Ca é a segunda opção.^{1-3,5,9,14,15} Durante a infusão endovenosa de Ca, devem ser monitorados a frequência cardíaca, devido ao risco de bradicardia e assistolia nos casos de infusão rápida, e o sítio de infusão, pelo risco de necrose tecidual nos casos de extravasamento da solução.^{1,9} Nos casos graves em que persistem os mecanismos fisiopatológicos da hipocalcemia, deve-se programar a infusão contínua de Ca, iniciando com 45 mg de Ca/Kg/dia e reajustando a dose de acordo com o nível sérico de Ca.⁹ Nesse caso, recomenda-se a solução de gluconato de cálcio, menos irritante aos tecidos.⁹

A hipocalcemia sintomática grave não responsiva à infusão de cálcio pode ser resultante da hipomagnesemia grave (Mg sérico < 1,0 mEq/L). Nesse caso, a correção é realizada com a infusão endovenosa *em bolus* ou intramuscular de Mg.^{1,9,14,15} A solução ideal é a de sulfato de Mg a 50%. A dose varia de 0,4 a 0,8 mEq/kg, até o máximo de 24 mEq por dose. Deve ser infundida lentamente por via endovenosa, com monitorização cardiovascular, pelo risco de bradicardia, assistolia e depressão respiratória.^{1,9,14,15} Pode-se repetir a dose após 6 a 12 horas, se necessário. A infusão contínua de Mg pode ser feita na dose de 0,8 a 2,0 mEq/kg/dia.⁹

Na hipocalcemia sem sintomas graves, preparações orais de Ca podem ser administradas.^{1,9} A monitoração periódica dos níveis séricos de Ca e P_i é muito importante para evitar excessos no tratamento.

A vitamina D, ou um dos seus metabólitos (calcidiol, calcitriol e DHT), pode ser adicionada à terapia de reposição do Ca, conforme o mecanismo fisiopatológico do distúrbio. A hipercalcemia é a principal complicação do tratamento e deve ser prevista e evitada.^{1-3,9,11}

No hipoparatiroidismo, a reposição de Ca e metabólitos da vitamina D pode ser insuficiente, devido à redução da reabsorção tubular renal de cálcio e conseqüente hipercalcúria. Esses pacientes podem ser beneficiados com o uso de diuréticos tiazídicos¹, drogas que atuam no néfron distal promovendo aumento da excreção de sódio e da reabsorção de cálcio.

Hipercalcemia

A hipercalcemia é definida como níveis séricos ou plasmáticos de Ca total e/ou ionizado acima dos limites

de normalidade. As causas de hipercalcemia também podem ser divididas conforme os mecanismos fisiopatológicos e estão listadas no Quadro 3.

Manifestações clínicas

As manifestações clínicas da hipercalcemia dependem do nível sérico de Ca ionizado, da velocidade de elevação do Ca, do tempo de evolução do distúrbio e também da faixa etária do paciente. A hipercalcemia crônica e leve pode ser assintomática ou pode causar sintomas inespecíficos, dificultando a distinção dos sintomas entre a hipercalcemia e a doença de base. O hiperparatiroidismo, por exemplo, provoca anemia, miopatia, acidose hiperclorêmica, hipofosfatemia e doença óssea. Nas doenças malignas, anorexia, perda de peso, fraqueza, além dos sintomas específicos relacionados ao tumor, são comuns.

A crise hipercalcêmica aguda é caracterizada por insuficiência renal aguda grave, hipovolemia e hipoexcitabilidade neuromuscular e representa uma emergência médica. Em crianças maiores e adolescentes, a crise produz náusea, vômitos, sensação de fraqueza muscular, fadiga, letargia, torpor, desidratação, febre, taquicardia e hipertensão arterial. Nos casos de hiperparatiroidismo, um percentual significativo dos pacientes apresenta nefrolitíase, nefrocalcinose e osteopatia, o que é raramente observado nos casos de hipercalcemia secundária às doenças malignas. A hipersecreção do PTH contribui para a hipovolemia, produzindo resistência renal à ação da vasopressina e poliúria. A redução do volume extracelular é agravada pelas perdas intestinais aumentadas e pela ingestão hídrica prejudicada pela queda do sensorio. Dessa forma, a hipovolemia reduz a excreção renal de cálcio e produz um ciclo de agravamento da hipercalcemia, que pode resultar em insuficiência renal grave. Durante o período neonatal e o primeiro ano de vida, a crise hipercalcêmica pode produzir sintomas inespecíficos e sugestivos de um quadro séptico, tais como: febre, anorexia, desidratação, insuficiência renal, hipotonia, letargia, angústia respiratória, déficit de crescimento e desenvolvimento, anemia e constipação.

A hipercalcemia grave pode provocar também alterações cardiovasculares, em virtude do acometimento da função miocárdica e das arritmias potencialmente fatais.

Outras manifestações de hipercalcemia incluem o *acometimento do trato gastrintestinal* por úlcera péptica e pancreatite, que são comuns nos casos de hiperparatiroidismo primário e raras na hipercalcemia de origem maligna, e as *alterações ósseas*, como a osteopenia, a osteíte fibrosa cística e as fraturas patológicas resultantes da atividade osteoclástica aumentada. Além disso, virtualmente, qualquer órgão pode ser afetado pela presença de *calcificações metastáticas*, que podem ocorrer quando o produto das concentrações séricas de Ca total e P_i eleva-se acima de 80 ($Ca \times P_i > 80$).

Quadro 3 - Causas de hipercalcemia^{1,3,5,9,17}

| Hiperparatireoidismo |
|---|
| <p>Hiperparatireoidismo primário Adenomas da paratireóide, hiperplasia de células principais, câncer (muito raro em crianças) Neoplasia endócrina múltipla (NEM) tipo 1 ou tipo 2 Idiopático Congênito (muito raro e potencialmente fatal, nos primeiros dias de vida)</p> |
| <p>Hiperparatireoidismo secundário persistente (estimulação crônica da paratireóide) Insuficiência renal crônica Deficiência de vitamina D</p> |
| <p>Hiperparatireoidismo terciário (autonomia mitótica da paratireóide) Insuficiência renal crônica terminal após transplante renal Raquitismo hipofosfatêmico familiar após altas doses de fosfato e vitamina D (raro)</p> |
| <p>Neonato de mãe com hipoparatireoidismo</p> |
| <p>Intoxicação por Lítio (muito raro em crianças)</p> |
| Malignidade |
| <p>Hipercalcemia tumoral (produção tumoral de PTH like, fatores de crescimento ou calcitriol) Câncer de células escamosas do pulmão, de células renais e algumas neoplasias hematológicas Hipercalcemia osteolítica local ou metastática (linfoma, mieloma múltiplo, câncer de mama)</p> |
| Excesso de vitamina D e/ou seus metabólitos |
| <p>Excesso de calcidiol (intoxicação por vitamina D)</p> |
| <p>Excesso de calcitriol: Doenças granulomatosas Hipercalcemia humoral das neoplasias malignas hematológicas</p> |
| <p>Hipersensibilidade à vitamina D e seus metabólitos (síndrome de Williams)</p> |
| Reabsorção óssea aumentada por outros agentes além do PTH |
| <p>Hipertireoidismo</p> |
| <p>Hipervitaminose A</p> |
| Aumento da reabsorção tubular renal de cálcio |
| <p>Síndrome do leite alcalino (ingestão excessiva de sais de Ca e produção de metabólica)</p> |
| <p>Hipercalcemia hipocalciúrica familiar (herança autossômica dominante)</p> |
| <p>Uso de diuréticos tiazídicos</p> |
| Redução da taxa de mineralização óssea |
| <p>Imobilização após trauma (é mais freqüente nos adolescentes)</p> |
| <p>Intoxicação por sais de alumínio associada à suplementação de cálcio (usados na insuficiência renal)</p> |
| Aumento do cálcio ligado a proteínas (com o cálcio ionizado normal) |
| <p>Desidratação</p> |
| <p>Insuficiência da adrenal</p> |
| <p>Alguns casos de mieloma múltiplo</p> |
| Miscelânea |
| <p>Fase de recuperação da insuficiência renal aguda</p> |
| <p>Tumor secretante de peptídeo intestinal vasoativo (VIP)</p> |
| <p>Nutrição parenteral total</p> |
| <p>Uso de tamoxifeno ou antiácidos com sais quelantes de fósforo</p> |
| <p>Mielodisplasia aguda e outras displasias ósseas</p> |
| <p>Insuficiência da adrenal</p> |
| <p>Hipofosfatasia infantil</p> |
| <p>Síndrome da fralda azul</p> |
| <p>Necrose gordurosa subcutânea</p> |

Abordagem diagnóstica

A hipercalcemia é detectada na criança, geralmente, após a realização de exames de rotina. Após a detecção do Ca ionizado elevado, deve-se realizar uma avaliação rigorosa visando à identificação da causa. Essa avaliação deve ser rápida nos casos de hipercalcemia grave. São etapas importantes para o diagnóstico etiológico da hipercalcemia:

1. Excluir desvios na concentração sérica do Ca: hiperalbuminemia, acidose e hipovolemia.
2. Realizar uma anamnese cautelosa, incluindo início e evolução dos sintomas, história gestacional, história familiar de hipercalcemia, uso de drogas hipercalcemiantes, diuréticos e nutrição parenteral, história de neoplasias malignas, doenças granulomatosas, hipertireoidismo ou imobilização prolongada.
3. Dosagem do P_i e do Magnésio (Mg) séricos^{1,5,9,11}:
 - P_i baixo: hiperparatireoidismo primário ou forma humoral da hipercalcemia por neoplasia maligna;
 - P_i normal ou elevado: intoxicação por vitamina D ou por seus metabólitos;
 - Redução aguda e leve do Mg: hiperparatireoidismo temporário (aumento da secreção de PTH).
4. Dosagem do PTH^{1-3,11}:
 - PTH muito elevado: hiperparatireoidismo primário;
 - PTH discretamente elevado: raramente observado na hipercalcemia por doenças malignas e na hipercalcemia por hipocalciúria familiar;
 - PTH normal ou baixo: demais causas de hipercalcemia.
5. Avaliação da função renal pela dosagem sérica da uréia e creatinina.
6. Medida do Ca em urina de 24 horas ou da relação Ca/creatinina em amostra única de urina^{1,3,9}:
 - Hipercalcúria: forma humoral da hipercalcemia por neoplasia maligna ou hiperparatireoidismo primário.
 - Hipocalciúria: hipercalcemia por hipocalciúria familiar.
7. Medida do AMP cíclico em urina de 24 horas^{1,3,9}:
 - Elevada: forma humoral da hipercalcemia por neoplasia maligna ou hiperparatireoidismo primário.
 - Normal ou reduzida: hipercalcemia por hipocalciúria familiar ou hipercalcemia osteolítica local.
8. Dosagem do calcidiol e do calcitriol (pouco disponível no nosso meio)^{1,3,9,11}:
 - Calcidiol elevado: intoxicação pela vitamina D.
 - Calcitriol elevado: hiperparatireoidismo primário, doenças granulomatosas e alguns linfomas.

9. Terapia de prova com glicocorticóides⁹:

- Resposta eficaz: intoxicação por vitamina D, hipervitaminose A, doenças granulomatosas ou neoplasias malignas hematológicas.

Tratamento

A gravidade da hipercalcemia e a causa do distúrbio são essenciais para orientar o tratamento adequado. Todos os pacientes se beneficiam de medidas gerais que visam à redução do Ca sérico, tais como: restrição dietética de Ca; suspensão dos diuréticos tiazídicos, quando for possível; suspensão da vitamina D e dos seu metabólitos; e cuidados para evitar a imobilização prolongada. Deve-se manter uma hidratação oral vigorosa com água ou soluções salinas a fim de impedir a desidratação e promover a excreção renal de Ca.

Hipercalcemia leve

A intervenção imediata para o tratamento da hipercalcemia leve não é necessária. O diagnóstico e o tratamento da causa do distúrbio constituem o passo mais importante. Além disso, o uso de diuréticos deve ser restrito. O uso de soluções fosfatadas também deve ser evitado, uma vez que podem resultar em calcificação metastática e disfunção renal e cardiovascular.

A maioria dos casos de hipercalcemia leve é causada pelo hiperparatireoidismo primário. A conduta no paciente assintomático ainda é controversa. A paratireoidectomia deve ser evitada na criança sem história de crises hipercalcêmicas, com função renal preservada e sem alterações ósseas. A monitoração deve ser rigorosa, incluindo o questionamento freqüente dos sintomas, a medida da pressão arterial, a dosagem do Ca e do P_i séricos, a avaliação da função renal e da excreção urinária de Ca, a análise da densidade óssea, além de radiografias ou ultra-sonografias abdominais. Todas as crianças com hiperparatireoidismo primário devem ser referenciadas a um cirurgião especialista em cabeça e pescoço, que vai avaliar a necessidade de retirada cirúrgica da paratireóide.

Hipercalcemia moderada

O aumento do Ca total entre 1,0 e 2,0 mg/dL acima do limite superior da normalidade para a idade caracteriza a hipercalcemia moderada. O tratamento mais apropriado depende da gravidade dos sintomas, que, geralmente, tem correlação com a velocidade de elevação do Ca sérico. Nas crianças com sintomas leves, o diagnóstico e o tratamento da causa da hipercalcemia também constituem o passo mais importante e podem reduzir efetivamente o Ca sérico antes que os sintomas se tornem mais graves.

No caso de sintomas neurológicos e/ou gastrointestinais importantes, a hidratação, oral ou venosa, tem papel importante para melhorar o fluxo sanguíneo renal. No caso de persistência dos sintomas com as medidas terapêuticas anteriores, os bifosfonados ou outros agentes re-

dutores da atividade osteoclástica podem ser adicionados ao esquema terapêutico.

Hipercalcemia grave

Geralmente, essa elevação representa uma urgência médica com necessidade de intervenção imediata, pois pode ocorrer a crise hipercalcêmica. O paciente deve ser tratado por uma combinação de medidas que envolvem a restauração da volemia e do estado de hidratação, o aumento da excreção urinária de Ca, a inibição da atividade osteoclástica e o tratamento da causa do distúrbio. As doenças malignas são a causa mais comum de crise hipercalcêmica. Crianças com hiperparatireoidismo primário podem necessitar de paratireoidectomia de urgência.

O tratamento inicial se constitui na infusão endovenosa de soluções salinas (NaCl 0,9%), associada à administração venosa de diuréticos de alça. O estado hemodinâmico e hidroeletrólítico do paciente deve ser monitorado rigorosamente, idealmente em uma unidade de terapia intensiva. A reabsorção óssea está direta ou indiretamente aumentada na maioria dos casos de hipercalcemia grave, o que pode exigir o uso de drogas redutoras da atividade osteoclástica, como os bisfosfonados, a plicamicina e a calcitonina. Os glicocorticóides podem ser muito úteis no tratamento da hipercalcemia grave, associada a neoplasias malignas hematológicas (linfoma e mieloma múltiplo), hipervitaminose A e excesso de vitamina D.

Vale ressaltar que, nas crianças com hipercalcemia grave e insuficiência renal, a terapia dialítica com soluções contendo baixa concentração de Ca pode representar o único tratamento eficaz para promover a redução do Ca sérico. A hemodiálise, quando possível, é muito mais eficiente para corrigir a hipercalcemia, quando comparada à diálise peritoneal.

Hipofosfatemia

A hipofosfatemia é definida como níveis séricos ou plasmáticos de fosfato abaixo dos limites de normalidade, conforme a faixa etária.

A concentração sérica de fósforo inorgânico não reflete a quantidade total de fósforo no organismo. Entretanto, as reservas orgânicas de fósforo geralmente estão diminuídas (depleção de fósforo) nos casos de hipofosfatemia crônica e grave. A privação de fósforo refere-se à diminuição da ingestão de fósforo e pode ser uma causa de hipofosfatemia e depleção de fósforo. As principais causas de hipofosfatemia estão listadas no Quadro 4.

Manifestações clínicas

As manifestações clínicas da hipofosfatemia dependem do tempo de evolução do distúrbio e do grau de depleção de P_i intracelular. A hipofosfatemia aguda é usualmente assintomática. No entanto, a queda abrupta do P_i sérico, na criança com depleção prévia do eletrólito,

pode causar uma diminuição importante do conteúdo intracelular de P_i, produzindo deficiência na produção de ATP, conversão irreversível de AMP (substrato para a formação do ATP) em ácido úrico e redução da síntese de nucleotídeos do DNA. Dessa forma, vários processos metabólicos vitais para o funcionamento celular ficam gravemente comprometidos. Além disso, a rabdomiólise é uma complicação comum nesses pacientes, podendo levar rapidamente à insuficiência renal aguda grave.

Quadro 4 - Causas de hipofosfatemia

| |
|---|
| Desvios do fosfato para o meio intracelular |
| Estímulo a glicólise Administração de glicose, frutose, xylitol, lactato Administração de insulina, glucagon e catecolaminas |
| Estados anabólicos Administração de aminoácidos e hormônios androgênicos Nutrição parenteral e hiperalimentação Recuperação nutricional |
| “Síndrome do osso faminto” Diminuição da absorção intestinal ou aumento das perdas pelo trato gastrointestinal |
| Deficiência seletiva de fosfato na dieta Administração de antiácidos e quelantes do fosfato |
| Síndrome de má-absorção intestinal com diminuição de absorção de vitamina D Vômitos |
| Redução da reabsorção tubular renal de fosfato |
| Hiperparatireoidismo (primário, secundário ou terciário) Distúrbios primários de reabsorção renal de fosfato Raquitismo hipofosfatêmico familiar (raquitismo resistente à vitamina D) Síndrome de Toni-Debrè-Fanconi Raquitismo hipofosfatêmico não-familiar (osteomalácia oncogênica) |
| Distúrbios secundários: Acidose metabólica crônica Cetoacidose diabética Diurese osmótica e uso de diuréticos (acetazolamida, tiazídicos, furosemida) Expansão de volume (soluções salinas, bicarbonato de sódio, por exemplo) Retenção hídrica (aldosterona, mineralocorticóide, dieta rica em sódio) Distúrbios eletrólíticos (hipopotassemia, hipomagnesemia) |

A hipofosfatemia crônica pode produzir manifestações músculo-esqueléticas, tais como: dor muscular, miopatia proximal e hiperestesia nos membros, e hipotonia com reflexos tendinosos normais. A hipotonia é o sinal mais comum nos neonatos e lactentes jovens. O comprometimento de outros sistemas musculares pode levar à insuficiência cardíaca congestiva e angústia respiratória. No sistema nervoso central, a hipofosfatemia crônica pode causar encefalopatia, que se manifesta através de irritabilidade, parestesias e déficits de memória. Com a perpetuação desse distúrbio, podem ocorrer confusão mental, ataxia, convulsões, coma e morte. No tecido ósseo, a hipofosfatemia prejudica a mineralização da cartilagem de

crescimento e da matriz óssea, podendo produzir raquitismo ou osteomalácia, respectivamente.

A redução na síntese de 2,3-difosfoglicerato, que é um intermediário glicolítico capaz de se ligar à hemoglobina e promover a liberação de oxigênio aos tecidos, representa a manifestação hematológica mais grave da hipofosfatemia crônica. Por esse mecanismo, a depleção do P_i pode produzir hipóxia grave em crianças com deficiência prévia de oxigenação, por exemplo, aquelas portadoras de pneumonia. Além disso, a redução do ATP nos eritrócitos pode causar disfunção da bomba de Na/K-ATPase presente na membrana plasmática, provocando hemólise e aumento da destruição dessas células pelo baço. A diminuição do ATP nos leucócitos pode ter como consequência um aumento da susceptibilidade do organismo a infecções graves.

A diminuição do P_i sérico pode afetar também os mecanismos renais envolvidos no controle do equilíbrio hidroeletrólítico e ácido-básico. A acidose metabólica secundária à hipofosfatemia pode resultar de diferentes mecanismos, como a redução da excreção de ácidos tituláveis, da reabsorção tubular proximal de bicarbonato e a diminuição da síntese de amônia.

Abordagem diagnóstica

Em geral, a hipofosfatemia crônica resulta de perdas renais aumentadas do P_i , enquanto a hipofosfatemia aguda é causada principalmente por desvio do P_i para o meio intracelular. Dessa forma, o primeiro passo na abordagem da hipofosfatemia é identificar se o distúrbio é agudo ou crônico. Algumas orientações podem facilitar a identificação da causa do distúrbio:

1. Excluir causas de desvios na concentração do P_i sérico (vide Quadro 4).
2. Excluir fatores que interferem na concentração sérica do P_i : alterações no pH sangüíneo e hipervolemia.
3. Realizar uma anamnese cautelosa, incluindo: início e evolução dos sintomas, história familiar de hipofosfatemia ou raquitismo, uso de fármacos que produzem hipofosfatemia, infusão de carboidratos ou aminoácidos, história de desnutrição e recuperação nutricional.
4. Avaliação da função renal pela dosagem sérica de uréia e creatinina.
5. Medida da excreção de P_i em urina de 24 horas^{1,3,9}:
 - Hipofosfatúria: redução da reabsorção intestinal do P_i , incluindo deficiência de vitamina D, uso de antiácidos e quelantes de P_i , ou privação de P_i ;
 - P_i urinário normal ou elevado: hipofosfatemia por perdas renais ou hiperparatireoidismo.
6. Medida calciúria em urina de 24 horas ou da relação Ca/creatinina em amostra única de urina^{1,3,9}:
 - Hipocalciúria: deficiência relativa ou absoluta de vitamina D;
 - Hiper calciúria: acidose metabólica crônica, depleção de potássio, hipervolemia e, mais raramente,

síndrome de Toni-Debrè-Fanconi, raquitismo hipofosfatêmico ou osteomácia oncogênica.

Tratamento

A forma de administração do P_i varia de acordo com intensidade de depleção do mineral e a sintomatologia do paciente.

A suplementação oral de fosfato está indicada na hipofosfatemia crônica com depleção moderada de P_i , podendo ser iniciada na dose de 30 mg de P_i elementar/kg por dia, dividida em três a quatro tomadas. Esta dose geralmente é suficiente para manter o fosfato sérico acima de 3,5 mg/dl, desde que o mecanismo causador do distúrbio também esteja sendo tratado de forma eficaz. A preparação oral ideal pode ser manipulada da seguinte forma:

Solução de fosfato neutro (54 mg de P_i elementar/ml de solução):

| | |
|----------------------|--------------|
| Fosfato de potássio | 3 g |
| Fosfato de sódio | 7 g |
| Xarope não-alcoólico | 100 ml q.s.p |

Outras fórmulas contendo sais de fosfato são comercializadas, sendo que o conteúdo de P_i em cada uma delas deve ser verificado. No tratamento do raquitismo hipofosfatêmico familiar, o calcitriol pode ser adicionado ao regime terapêutico para promover o melhor controle dos níveis séricos do P_i e do Ca.

A terapia parenteral deve ser utilizada na hipofosfatemia grave (P_i sérico abaixo de 1 mg/dL). Na ausência de sintomas, a hipofosfatemia grave pode ser tratada com a administração de 2,5 mg de P_i elementar/kg nas seis primeiras horas. Se não houver resposta satisfatória, pode-se aumentar a dose para 5 mg/kg nas seis horas seguintes. Deve-se evitar a administração de soluções fosfatadas diluídas em soluções contendo glicose, pois pode ocorrer o agravamento da hipofosfatemia. Nas crianças com hipofosfatemia grave sintomática, é recomendada a administração endovenosa de 3 a 4 mg de P_i /kg nas seis primeiras horas. O monitoramento dos níveis séricos de P_i e Ca a cada seis horas é de extrema importância. Na presença de hipocalcemia concomitante, a reposição endovenosa de Ca poderá ser feita em alternância com a infusão de fosfato (vide hipocalcemia). As soluções fosfatadas não podem ser administradas simultaneamente a soluções contendo o Ca.

Hiperfosfatemia

A hiperfosfatemia é definida como níveis séricos ou plasmáticos de fosfato acima dos limites de normalidade, conforme a faixa etária do paciente. As principais causas de hiperfosfatemia, agrupadas de acordo com os seus mecanismos fisiopatológicos, estão listadas no Quadro 5.

Quadro 5 - Causas de hiperfosfatemia

| Desvios do fosfato para o meio extracelular |
|---|
| Acidose |
| Necrose tecidual Rabdomiólise, quimioterapia para neoplasias hematológicas, hipertermia maligna, estados catabólicos agudos |
| Necrose tecidual Rabdomiólise, quimioterapia para neoplasias hematológicas, hipertermia maligna, estados catabólicos agudos |
| Doenças hemolíticas |
| Sobrecarga exógena de fosfato |
| Administração oral em altas doses |
| Administração endovenosa de soluções fosfatadas |
| Hipervitaminose D |
| Enema fosfatado |
| Aumento do transporte tubular máximo de fosfato |
| Hipoparatiroidismo |
| Pseudo-hipoparatiroidismo |
| Calcinose tumoral familiar |
| Hipertireoidismo |
| Uso de drogas e hormônios (bifosfonados, hormônio tireoideano e hormônio do crescimento) |
| Hipogonadismo (com baixa de estrógeno) |
| Redução da filtração glomerular |
| Insuficiência renal aguda ou insuficiência renal crônica |
| Pseudo-hiperfosfatemia |
| Hiperlipidemia |
| Armazenamento de amostra sanguínea em refrigerador antes da centrifugação, hemólise da amostra in vitro, uso de heparina sódica no frasco de coleta, ou detergentes fosfatados nos frascos. |
| Hiperbilirrubinemia |
| Disproteinemia |

Manifestações clínicas

Os sinais e sintomas da hiperfosfatemia estão relacionados principalmente à hipocalcemia secundária e à precipitação de sais de fosfato de Ca em tecidos moles. A hipocalcemia, com ou sem tetania clássica, ocorre mais frequentemente durante as elevações súbitas do P_i sérico. No entanto, a principal conseqüência clínica da hiperfosfatemia relaciona-se à deposição de complexos de Ca e P_i em vários tecidos, que ocorre quando o produto das concentrações de cálcio e fósforo ultrapassa 60-70 (mg/dL)². É importante ressaltar que esse processo pode ocorrer de forma aguda ou crônica.

A solubilidade do fosfato de Ca é menor em pH alcalino. Sendo assim, as calcificações metastáticas são detectadas com mais freqüência em tecidos com pH alto, tais como a conjuntiva e os pulmões, que permitem a fácil difusão de CO₂ para o meio exterior, além dos rins e do estômago, que possuem capacidade de secretar o hidrogênio. Portanto, a hiperfosfatemia pode causar lesões graves, como calcificação pulmonar, hipoxemia, queratopatias, hiperemia

conjuntival, nefrocalcinose, insuficiência renal crônica e distúrbios cardiovasculares. Além disso, a hiperfosfatemia pode produzir sintomas gastrintestinais, como náuseas, vômitos e diarreia. Nos casos de calcinose tumoral familiar, pode ocorrer calcificação tumoral subcutânea. Vale ressaltar que outros achados clínicos característicos podem ser encontrados de acordo com o distúrbio subjacente.

Abordagem diagnóstica

Na hiperfosfatemia, as causas agudas geralmente são transitórias e conseqüentes aos desvios do P_i para o meio extracelular ou do aumento na absorção intestinal de P_i . Por sua vez, a hiperfosfatemia crônica é freqüentemente causada pela diminuição na excreção renal de P_i . Em todos esses casos, os achados clínicos e laboratoriais são de fundamental importância para o diagnóstico etiológico do distúrbio:

1. Excluir causas de desvios na concentração do P_i sérico (vide Quadro 5).
2. Excluir fatores que interferem na concentração sérica do P_i : alterações no pH sanguíneo, necrose tecidual, erros na coleta e no armazenamento da amostra.
3. Realizar uma anamnese cautelosa, incluindo: início e evolução dos sintomas, história familiar de hiperfosfatemia ou calcificações, uso de fármacos que produzem hiperfosfatemia.
4. Avaliar a função renal pela dosagem sérica da uréia e creatinina^{1-5,9,11}.
5. Medir a excreção de P_i em urina de 24 horas^{1,3,9}.
 - P_i urinário baixo ou normal: diminuição da filtração glomerular ou aumento de reabsorção tubular de P_i .
6. Medir o Ca sérico e o PTH:
 - Ca e PTH baixos: hipoparatiroidismo;
 - Ca normal ou baixo e PTH elevado: pseudo-hipoparatiroidismo;
 - Ca e PTH normais, associados a hipofosfatúria: calcinose tumoral familiar, aumento de hormônio do crescimento, hipertireoidismo e uso de bifosfonados.

Tratamento

Até a presente data, não existe nenhuma droga capaz de aumentar a excreção renal de P_i com eficácia. Dessa forma, o tratamento da hiperfosfatemia deve ser baseado na redução da ingestão de P_i na dieta, no uso de sais quelantes de P_i e na prevenção da progressão da lesão renal, quando esta estiver presente.

O agente quelante de P_i mais utilizado é o carbonato de Ca, que só é eficaz se o paciente estiver recebendo a dieta por via oral, gástrica ou enteral. O carbonato de Ca deve ser administrado junto com a dieta, em doses iniciais de 0,5 a 1,0 g, divididas em três a quatro tomadas. No entanto, o carbonato de Ca deve ser evitado se o produto das concentrações séricas de Ca total e P_i for maior que 80, devido ao risco de aumentar excessivamente o Ca sérico e produzir calcificação metastática. O hidróxido de alumínio é o agente quelante de P_i mais seguro nos casos

de hipercalcemia concomitante e possui efeito hipofosfatêmico mesmo em pacientes incapazes de receber dieta por via oral. Entretanto, o seu uso crônico está associado a doenças ósseas e neurológicas por depósito de sais de alumínio nos ossos e no sistema nervoso central.

Na síndrome de lise tumoral, deve-se obter um controle iônico rigoroso, com o uso de alopurinol, alcalinização da urina e hiperidratação. Esses mecanismos promovem o aumento do fluxo urinário, permitindo maior excreção de fosfato e prevenindo a perda da função renal.

Nos casos de hiperfosfatemia aguda, grave e de difícil controle, mesmo com o uso das medidas acima, a terapia dialítica pode ser muito útil.

SUMMARY

This review discusses the general aspects regarding the metabolism and homeostasis of calcium and phosphate, as well the physiopathology, the main causes, the clinical manifestations, the diagnostic steps and the treatment of the disturbances of calcium (hypo- and hypercalcemia) and phosphate (hypo- and hyperphosphatemia) in children and adolescents.

Key-words: Hypocalcemia/ diagnosis; Hypocalcemia/ therapy; Hypercalcemia/ diagnosis; Hypercalcemia/ therapy; Hypophosphatemia/ diagnosis; Hypophosphatemia/ therapy

REFERÊNCIAS

1. Portale AA. Calcium and phosphorus. In: Barratt TM, Avner ED, Harmon WE, editors. *Pediatric nephrology*. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins; 1999. p.191-213.
2. Wharton B, Bishop N. Rickets. *Lancet* 2003; 362: 1389-400.
3. Shoback D. Disorders of Calcium and Bone and Mineral Metabolism. In: Arieff AI, DeFronzo RA, editors. *Fluid, Electrolyte, and Acid-Base Disorders*. New York: Churchill Livingstone; 1995. p.427-73.
4. Key LL Jr, Carpenter TO. Metabolismo do Cálcio, Fósforo e Outros Íons Divalentes. In: Ichikawa I, ed. *Equilíbrio Hidroeletrólítico em Pediatria*. Rio de Janeiro: Revinter; 1994. p. 102-10.
5. Bushinsky DA, Monk RD. Calcium. *Lancet* 1998; 352: 306-11.
6. Badr K, Ichikawa I. Propriedades Físicas e Biológicas dos Líquidos Orgânicos e Eletrólitos. In: Ichikawa I, Editor. *Equilíbrio Hidroeletrólítico em Pediatria*. Rio de Janeiro: Revinter; 1994. p. 3-13.
7. Genuth SM. Regulação Endócrina do Metabolismo do Cálcio e do Fosfato. In: Berne RM, Levy MN, editors. *Fisiologia*. Rio de Janeiro: Guanabara-Koogan; 2000. p. 799-821.
8. Weisinger JR, Bellorin-Font E. Magnesium and phosphorus. *Lancet* 1998; 352: 391-6.
9. Carpenter TO, Key LL Jr. Distúrbios do Metabolismo do Cálcio, Fósforo e Outros Íons Divalentes. In: Ichikawa I, ed. *Equilíbrio Hidroeletrólítico em Pediatria*. Rio de Janeiro: Revinter; 1994. p.243-75.
10. Constanzo LS. Regulation of Calcium and Phosphate Homeostasis. *Adv Physiol Educ* 1998; 20: S206-17.
11. Prince RL, Glendenning P. Disorder of bone and mineral other than osteoporosis. *MJA* 2004; 180: 354-9.
12. Carrazza FR, Andriolo A. Valores de Referência. In: Carrazza FR, Andriolo A, eds. *Diagnóstico Laboratorial em Pediatria*. São Paulo: Sarvier; 2000. p.385-413.
13. Kruse K. Pathophysiology of calcium metabolism in children with vitamin D-deficiency rickets. *J Pediatr* 1995; 126: 736-41.
14. Tohme JF, Bilezikian JP. Hypocalcemic emergencies. *Endocrinol Metab Clin N Am* 1993; 22: 363-75.
15. Reber PM, Heath H III. Hypocalcemic emergencies. *Med Clin N Am* 1995; 79: 93-106.
16. Melo JMS. Dicionário de Especialidades Farmacêuticas 2003/2004. In: Melo JMS, ed. *Dicionário de Especialidades Farmacêuticas – Jornal Brasileiro de Medicina*. Rio de Janeiro: Epub; 2003.
17. Rivkees SA, el-Hajj-Fuleihan G, Brown EM, Crawford JD: Tertiary hyperparathyroidism during high phosphate therapy of familial hypophosphatemic rickets. *J Endocrinol Metabol*, 1992; 75 (6): 1514-8.
18. Bilezikian JP: Management of Hypercalcemia. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 77(6): 1445-9.
19. Nussbaum SR. Pathophysiology and Management of Severe Hypercalcemia. *Endocrinol Metab North Am* 1993; 22(2):343-62.