

HIPERPARATIREOIDISMO SECUNDÁRIO APÓS CIRURGIA BARIÁTRICA: TRATAR COM CARBONATO OU CITRATO DE CÁLCIO?

Secondary hyperparathyroidism after bariatric surgery: treatment is with calcium carbonate or calcium citrate?

Giorgio Alfredo Pedroso **BARETTA**, Maria Paula Carlini **CAMBI**, Arieli Luz **RODRIGUES**, Silvana Aparecida **MENDES**

Trabalho realizado no Hospital Vita Batel, Curitiba, PR, Brasil

DESCRITORES: Hiperparatireoidismo secundário. Cirurgia bariátrica. Deficiências nutricionais

RESUMO - Racional: A cirurgia bariátrica, especialmente a gastroplastia em Y-de-Roux, pode causar complicações nutricionais importantes que derivam da má absorção de nutrientes essenciais. O hiperparatireoidismo secundário é uma delas que cursa com o aumento do hormônio da paratireoide e consequente diminuição de cálcio e vitamina D, o que pode comprometer a saúde óssea. **Objetivo:** Comparar o tratamento do hiperparatireoidismo secundário com o uso de carbonato e citrato de cálcio. **Métodos:** Os pacientes foram selecionados a partir de seus exames bioquímicos alterados e o tratamento foi sugerido aleatoriamente com citrato ou carbonato de cálcio. **Resultados:** Após 60 dias de suplementação foram reavaliados os exames bioquímicos e percebeu-se melhora em ambos os grupos, tanto com citrato como com carbonato de cálcio. **Conclusão:** Recomenda-se o uso de suplementação de cálcio (citrato ou carbonato) e vitamina D após a operação para prevenção do hiperparatireoidismo secundário.

Correspondência:
Maria Paula Carlini Cambi
E-mail: mpcarlini@hotmail.com

Fonte de financiamento: não há
Conflito de interesses: não há

Recebido para publicação: 19/02/2015
Aceito para publicação: 19/05/2015

HEADINGS - Secondary hyperparathyroidism. Bariatric surgery. Nutritional deficiencies.

ABSTRACT – Background: Bariatric surgery, especially Roux-en-Y gastric bypass, can cause serious nutritional complications arising from poor absorption of essential nutrients. Secondary hyperparathyroidism is one such complications that leads to increased parathyroid hormone levels due to a decrease in calcium and vitamin D, which may compromise bone health. **Aim:** To compare calcium carbonate and calcium citrate in the treatment of secondary hyperparathyroidism. **Method:** Patients were selected on the basis of their abnormal biochemical test and treatment was randomly done with citrate or calcium carbonate. **Results:** After 60 days of supplementation, biochemical tests were repeated, showing improvement in both groups. **Conclusion:** Supplementation with calcium (citrate or carbonate) and vitamin D is recommended after surgery for prevention of secondary hyperparathyroidism.

INTRODUÇÃO

O hiperparatireoidismo secundário é complicação nutricional relativamente comum em pacientes submetidos à cirurgia bariátrica, em suas diversas técnicas. Ele é caracterizado por balanço negativo do cálcio, associado ou não à vitamina D, que gera aumento abrupto do hormônio da paratireoide (PTH), com consequente osteopenia ou osteoporose.

As alterações no metabolismo ósseo após gastroplastia em Y-de-Roux (GYR) derivam da diminuição da absorção intestinal de vários nutrientes, além de diminuição da ingestão de alimentos proteicos e prejuízo na absorção de vitamina D.

Este estudo teve por objetivo avaliar o tratamento do hiperparatireoidismo secundário após GYR com diferentes sais de cálcio.

MÉTODOS

Foi realizado estudo prospectivo, randomizado, com 20 pacientes submetidos à GYR no Hospital Vita Batel, Curitiba PR, Brasil entre 2013 e 2014. Ele foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisas do Hospital Vita Batel e todos os participantes assinaram termo de consentimento livre e esclarecido para inclusão no estudo.

Foram excluídos pacientes com doenças crônicas ou em uso de medicamentos que interferissem no metabolismo ósseo. Os pacientes foram avaliados nos seguintes dados: idade, gênero, índice de massa corporal, dosagens de exames bioquímicos de cálcio sanguíneo, fosfatase alcalina, vitamina D, hormônio da paratireoide. Foram selecionados a partir de seus exames bioquímicos de fosfatase alcalina, vitamina D e principalmente o hormônio da paratireoide que se apresentassem alterados. Neste momento foi sugerido tratamento aleatório para o paciente com citrato ou com carbonato de cálcio, até serem

formados dois grupos de 10 pacientes, cada um com um tipo de tratamento. O grupo 1 recebeu 600 mg de citrato de cálcio, associado a 400UI de vitamina D, duas vezes ao dia por 60 dias. O grupo 2 recebeu 600mg de carbonato de cálcio, associado com 400UI de vitamina D, duas vezes ao dia. Ambos os grupos receberam o suplementos em comprimidos e os participantes foram orientados a tomar o produto com água, longe de refeições que contivessem ferro.

Todos realizaram densitometria óssea e trouxeram seus exames prontos de laboratórios aleatórios. Foi perguntado se faziam atividade física e com que frequência.

Os dados foram tabulados em programa Excel e realizado tratamento estatístico usando tabelas que continham a análise das variáveis: idade, índice de massa corporal, cálcio sérico, fosfatase alcalina, hormônio da paratireoide e vitamina D, em duas medidas a inicial (antes do tratamento) e a final (após o tratamento de 60 dias). Utilizou-se o teste de Mann-Whitney e adotou-se o nível de significância $\alpha < 0,05$.

RESULTADOS

Dos pacientes selecionados, nove eram homens e 11 mulheres. No grupo 1 tratado com carbonato de cálcio, eram seis homens e quatro mulheres; no grupo 2, tratado com citrato de cálcio, eram três homens e sete mulheres. O gênero não teve significância estatística. No grupo 1 todos os pacientes eram sedentários, sem nenhuma atividade física programada. No grupo 2, quatro mulheres faziam atividade programadas duas vezes por semana com esteira e musculação. Os demais todos eram sedentários.

A densitometria óssea dos 20 participantes era normal para fêmur e coluna. Não se observou diferença estatisticamente significativa entre os grupos em relação à densidade mineral óssea de coluna lombar e colo do fêmur.

A média de idade foi de 46 anos em ambos os grupos (Tabela 1).

TABELA 1 – Análise estatística da idade entre as correções com carbonato de cálcio (citracal) e citrato de cálcio (manipulado)

| Correções | n | Idade | | | Teste de Mann-Whitney p |
|---------------------|----|-----------|-------|--------|-------------------------|
| | | min – max | Média | ± dp | |
| Carbonato de cálcio | 10 | 25 – 68 | 49,5 | ± 14,4 | 0,16 |
| Citrato de cálcio | 10 | 25 – 55 | 42,7 | ± 10,8 | |

n=número de pacientes; min–Max= valores mínimo e máximo; dp=desvio-padrão; p=valor da probabilidade

TABELA 2 – Análise estatística do IMC entre as correções com carbonato de cálcio (citracal) e citrato de cálcio (manipulado)

| Correções | n | IMC | | | Teste de Mann-Whitney p |
|---------------------|----|-------------|-------|-------|-------------------------|
| | | min – max | Média | ± dp | |
| Carbonato de cálcio | 10 | 26,0 - 39,4 | 33,0 | ± 4,3 | 0,97 |
| Citrato de cálcio | 10 | 29,5 - 36,0 | 32,8 | ± 2,4 | |

n=número de pacientes; min–max=valores mínimo e máximo; dp=desvio-padrão; p=valor da probabilidade

O índice de massa corporal da população estudada foi em média de 32,9 anos em ambos os grupos (Tabela 2).

Os valores bioquímicos de cálcio sérico e de vitamina D se elevaram após o tratamento com carbonato e com citrato de cálcio. O PTH reduziu de forma satisfatória após o tratamento.

De acordo com a Tabela 3, nenhum dado teve diferença estatisticamente significativa, o que justifica que ambos os sais de cálcio, tanto citrato como carbonato, foram benéficos e corrigiram igualmente o hiperparatireoidismo secundário.

TABELA 3 – Análise estatística das variáveis estudadas entre as correções com carbonato de cálcio (citracal) e citrato de cálcio (manipulado)

| Correções | n | Variavel | | | Teste de Mann-Whitney |
|----------------------|----|---------------|-------|--------|-----------------------|
| Ca 1 | | | | | |
| | | min – max | Média | ± dp | p |
| Carbonato de Cálcio | 10 | 8,1 – 8,9 | 8,7 | ± 0,2 | 0,97 |
| Citrato de Cálcio | 10 | 8,2 – 9,0 | 8,6 | ± 0,3 | |
| Fosfatase alcalina 1 | | | | | |
| Carbonato de Cálcio | 10 | 119,4 – 180,0 | 135,8 | ± 18,6 | 0,91 |
| Citrato de Cálcio | 10 | 100,0 – 163,0 | 132,8 | ± 23,2 | |
| PTH 1 | | | | | |
| Carbonato de Cálcio | 10 | 68,7 – 92,0 | 82,7 | ± 8,8 | 0,8 |
| Citrato de Cálcio | 10 | 67,5 – 95,0 | 84 | ± 8,9 | |
| Vitamina D 1 | | | | | |
| Carbonato de Cálcio | 10 | 17,0 – 28,9 | 22,8 | ± 4,4 | 0,85 |
| Citrato de Cálcio | 10 | 16,0 – 29,0 | 22,2 | ± 3,9 | |
| Ca 2 | | | | | |
| Carbonato de Cálcio | 10 | 8,1 – 8,9 | 8,7 | ± 0,3 | 0,48 |
| Citrato de Cálcio | 10 | 8,1 – 10,0 | 8,6 | ± 0,6 | |
| Fosfatase alcalina 2 | | | | | |
| Carbonato de Cálcio | 10 | 82,3 – 120,0 | 98,3 | ± 12,5 | 0,58 |
| Citrato de Cálcio | 10 | 87,5 – 120,0 | 101 | ± 10,4 | |
| PTH 2 | | | | | |
| Carbonato de Cálcio | 10 | 29,0 – 65,0 | 47,9 | ± 9,7 | 0,12 |
| Citrato de Cálcio | 10 | 42,0 – 64,0 | 54,2 | ± 7,2 | |
| Vitamina D 2 | | | | | |
| Carbonato de Cálcio | 10 | 25,0 – 35,0 | 30,6 | ± 3,3 | 0,85 |
| Citrato de Cálcio | 10 | 25,0 – 36,0 | 30,9 | ± 3,6 | |

n=número de pacientes; min–max=valores mínimo e máximo; dp=desvio-padrão; p=valor da probabilidade

DISCUSSÃO

A GYR promove redução significativa da absorção de nutrientes como cálcio e vitamina D^{1,2}. Esse prejuízo nutricional é detectado facilmente através dos controles metabólicos periódicos. A densidade mineral diminui independentemente da perda ponderal após GYR. A perda óssea pode ser atribuída por diminuição da absorção de cálcio causada pela diminuição da ativação de vitamina D dependente de cálcio³.

O presente estudo realça a presença de hiperparatireoidismo secundário após GYR. Todos os pacientes operados precisaram necessariamente utilizar suplementos de cálcio e vitamina D para suprirem as possíveis carências. A discussão maior é em torno de que tipo de suplemento que seria mais eficaz em proteger o organismo das deficiências de cálcio e vitamina D e suas complicações.

O cálcio é predominantemente absorvido no intestino delgado por transporte ativo e difusão passiva. Aproximadamente um terço do ingerido é absorvido, embora possa variar na dependência da forma do sal, de fatores dietéticos e do estado do intestino delgado. Após a absorção, ele é eventualmente incorporado aos ossos e dentes com 99% da quantidade do cálcio do organismo presente no tecido esquelético. O restante do cálcio encontra-se presente tanto no fluido intra quanto extracelular. Aproximadamente 47% do conteúdo total de cálcio sanguíneo está sob a forma ionizada fisiologicamente ativa com aproximadamente 6% em complexo citrato, fosfato ou outros ânions e o restante ligado às proteínas, principalmente à albumina. A absorção de cálcio a partir do citrato de cálcio é muito superior que a do carbonato de cálcio^{4,5}. No presente estudo em que verificou-se apenas a melhora dos parâmetros bioquímicos do hormônio da paratireoide, tanto o carbonato como o citrato de cálcio tiveram efeitos positivos.

O cálcio pode estar ligado à albumina (40%) e a outros ânions (citrato e fosfato – 10%) e na forma ionizada (50%)⁶.

CONCLUSÃO

Tanto o uso de carbonato de cálcio como citrato de cálcio, associados com vitamina D₃ são úteis na correção do hiperparatireoidismo secundário após a cirurgia bariátrica.

REFERÊNCIAS

Tem funções de permeabilidade das membranas celulares, contração e relaxamento muscular, excitabilidade nervosa, ativação de enzimas e coagulação sanguínea. Sua regulação envolve alguns hormônios como vitamina D, paratormônio (PTH) e calcitonina. Sua absorção ocorre ao longo do intestino delgado e jejuno e sofre influência de vários fatores: pH, quantidade de ingestão (o que pode ser fator determinante para os pacientes com GYR, que diminuem drasticamente a ingestão proteica), ingestão de gorduras (que também está diminuída entre os operados, aminoácidos, motilidade intestinal.⁷ O cálcio citrato potássico efervescente é superior na biodisponibilidade de cálcio comparado ao citracal e suprime a secreção do hormônio da paratireoide⁸.

O PTH é secretado pelas paratireoides, controlado pela concentração de cálcio. Tem efeitos biológicos em três órgãos alvo: ossos, mucosa intestinal e rins⁹.

No metabolismo extracelular, o cálcio ionizado é metabolicamente melhor disponível e reflete a concentração do íon. Tanto a acidose quanto a alcalose alteram a capacidade de ligação e a quantidade de cálcio. Atua fisiologicamente com o PTH e a concentração de 1,25 (OH)₂D₃.^{10,11}

Baixa concentração de cálcio circulante, gera aumento do PTH, redução da massa óssea especialmente depletando cálcio e fósforo, o que provoca tentativa de aumentar o cálcio sanguíneo. Paralelamente os rins aumentam a excreção de calcitriol e fósforo e diminuem a excreção de cálcio.^{12,13}

Este mecanismo todo causa o hiperparatireoidismo secundário que deve ser tratado com cálcio e vitamina D.¹³ Para o presente estudo esta mudança na excreção de cálcio não foi suficiente para causar osteopenia, osteomalácia ou osteoporose nos 20 participantes. Todos receberam a suplementação em tempo hábil e tanto com carbonato como com citrato de cálcio, reverteram esta complicação após a GYR.

Algumas limitações existiram na pesquisa, pois os participantes realizaram a densitometria óssea em laboratórios diversos, diferentemente de outro estudo.¹⁴ A ingestão proteica não foi investigada a fundo, mas em registro alimentar de 24 h pesquisado na consulta nutricional, foi possível perceber a diminuição drástica da ingestão proteica como um todo e em muitos pacientes particularmente na ingestão de proteínas ricas em cálcio, muitas vezes justificada pela indesejada intolerância à lactose, que pode ocorrer após a GYR.

Interessante notar a importância do tempo de uso dos suplementos tanto de citrato de cálcio como de carbonato de cálcio associados com a vitamina D, que em 60 dias de tratamento corrigiu os valores de PTH. O que precisa ser ressaltado é que de rotina os pacientes operados devem usar a suplementação e monitorar seus exames bioquímicos para evitar hipervitaminoses e complicações cardíacas pelo excesso de cálcio.

A suplementação é preconizada já no período pós-operatório para prevenir a perda progressiva de massa óssea.^{15,16} Muitos pacientes não aderem ao uso regular do suplemento. Ignoram o fato da má absorção intestinal onde se perdem muitos sítios absorptivos importantes e ainda a hipocloridria que também pode comprometer a absorção do cálcio.¹⁷ Ideal seria iniciar com 1000 mg de cálcio (combinação de cálcio citrato malato e carbonato de cálcio) associado com 400UI de vitamina D₃ logo após a operação para prevenção do hiperparatireoidismo secundário.

Novos estudos precisam ser realizados com maior número de pacientes e com detalhamento da ingestão proteica e avaliação da excreção fecal para confirmar a eficácia do tratamento.

- Buchwald H, Avidor Y, Braunwald E, Jensen MD, Pories W, Fahrback K, Schoelles K (2004) Bariatric surgery: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 292:1724–1737.
- Bloomberg RD, Fleishman A, Nalle JE, Herron DM, Kini S (2005) Nutritional deficiencies following bariatric surgery: what have we learned? *Obes Surg* 15:145–154.
- Sanchez-Hernandez J, Ybarra J, Gich I, De Leiva A, Rius X, Rodriguez-Espinosa J, Perez A (2005) Effects of bariatric surgery on vitamin D status and secondary hyperparathyroidism: a prospective study. *Obes Surg* 15:1389–1395.
- Harvey JA et al. Superior calcium absorption from calcium citrate than calcium carbonate using external forearm counting. *J Am Coll Nutr* 1990 dec; 9 (6): 583- 7.
- Harvey JA, Zobitz MM, PAK CY. Dose dependency of calcium absorption a comparison of calcium carbonate and calcium citrate. *J Bone Miner Res*, 1988, jun; 3 (3): 253 – 8.
- Fleischer J, Stein EM, Bessler M, Della Badia M, Restuccia N, Olivero-Rivera L, McMahon DJ, Silverberg SJ (2008) The decline in hip bone density after gastric bypass surgery is associated with extent of weight loss. *J Clin Endocrinol Metab* 93:3735–3740
- Valderas JP, Velasco S, Solari S, Liberona Y, Viviani P, Maiz A, Escalona A, Gonzalez G (2009) Increase of bone resorption and the parathyroid hormone in postmenopausal women in the long-term after Roux-en-Y gastric bypass. *Obes Surg* 19:1132–1138
- Sakhaee K, PAK C. Superior Calcium bioavailability of effervescent potassium calcium citrate over tablet formulation of calcium citrate after Roux-en-Y gastric bypass. *Surg Obes Relat Dis*. 2013. Sep–Oct; 9 (5) 743-8.
- DiGiorgi M, Daud A, Inabnet WB, Schroppe B, Urban-Skuro M, Restuccia N, Bessler M (2008) Markers of bone and calcium metabolism following gastric bypass and laparoscopic adjustable gastric banding. *Obes Surg* 18:1144–1148
- Lehto-Axtelius D, Stenstrom M, Johnell O (1998) Osteopenia after gastrectomy, fundectomy or antrectomy: an experimental study in the rat. *Regul Pept* 78:41–50
- Folli F, Sabowitz BN, Schwesinger W, Fanti P, Guardado-Mendoza R, Muscogiuri G (2012) Bariatric surgery and bone disease: from clinical perspective to molecular insights. *Int J Obes (Lond)* 36:1373–1379
- Kleinman NL, Melkonian A, St B, Rohrbacker N, Lynch WD, Gardner HH (2009) The impact of morbid obesity and bariatric surgery on comorbid conditions: a comprehensive examination of comorbidities in an employed population. *J Occup Environ Med* 51:170–179
- Vilarrasa N, San Jose P, Garcia I, Gomez-Vaquero C, Miras PM, de Gordejuela AG, Masdevall C, Pujol J, Soler J, Gomez JM (2011) Evaluation of bone mineral density loss in morbidly obese women after gastric bypass: 3-year follow-up. *Obes Surg* 21:465–472
- Sinha N, Shieh A and Bockman RS. Increased PTH and 1,25 (OH)₂D₃ levels associated with increased markers of bone turnover following bariatric surgery. *Obesity Dec* 2011; 19 (12): 2388 – 2393.
- El-Kadre LJ, Rocha PR, de Almeida Tinoco AC, Tinoco RC (2004). Calcium metabolism in pre – and postmenopausal morbidly obese women at baseline and after laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass. *Obes Surg* 14: 1062 – 1066.
- Santos MTA, Souza FIS, Fonseca FLA, Castro ML, Sarno OS. Alterações de parâmetros relacionados ao metabolismo ósseo em mulheres submetidas à derivação gástrica em Y de Roux. *Arq Bras Endocr Metab*. V. 56, n.6, SP, ago 2012.
- KRAUSE M, et al. Calcium gluconate supplementation is effective to balance calcium homeostasis in patients with gastrectomy. *Osteoporos Int*. 2014, nov 13.