

Os níveis de PTH estão relacionados com estresse oxidativo e inflamação em pacientes renais crônicos em hemodiálise?

Are PTH levels related to oxidative stress and inflammation in chronic kidney disease patients on hemodialysis?

Autores

Marcel Jaqueto¹
 Vinicius Daher Alvares
 Delfino¹
 Chiara Cristina Bortolasci¹
 Decio Sabbatini Barbosa¹
 Helena Kaminami
 Morimoto¹
 Raquel Ferreira Nassar
 Frange¹
 Larissa França Fontoura
 Ferreira¹
 Fernanda Burle dos
 Santos Guimarães¹

¹ Universidade Estadual de Londrina.

Data de submissão: 08/09/2015.
 Data de aprovação: 21/04/2016.

Correspondência para:
 Marcel Jaqueto.
 Universidade Estadual de Londrina.
 Avenida Bandeirantes, nº 804,
 Jardim Londrilar, PR, Brasil.
 CEP: 86038-350
 E-mail: mjaqueto@gmail.com

DOI: 10.5935/0101-2800.20160045

RESUMO

Introdução: Pacientes com doença renal em estágio terminal têm níveis de inflamação e estresse oxidativo maiores do que a população geral. Muitos fatores contribuem para isso, e o hormônio paratireoideiano (PTH) é um deles. **Objetivo:** Estudo foi realizado para avaliar a relação entre os níveis de PTH e níveis de inflamação e estresse oxidativo em pacientes em hemodiálise. **Métodos:** estudo transversal com pacientes de duas unidades de hemodiálise de Londrina, Brasil. Pacientes com condições causadoras de inflamação e estresse oxidativo foram excluídos. Níveis plasmáticos de PTH e parâmetros bioquímicos de inflamação (interleucina 1 e 6, fator de necrose tumoral alfa) e estresse oxidativo (capacidade antioxidante plasmática total, dialdeído malônico, hidroperoxidação lipídica, produtos avançados da degradação proteica, quantificação de metabólitos de óxido nítrico e 8-isoprostano) foram dosados antes da sessão de hemodiálise. Realizou-se análise de correlação entre os níveis de PTH - tanto como variável contínua como variável categórica em tercís - e os parâmetros de inflamação e estresse oxidativo. **Resultados:** Não houve correlação do PTH com nenhum dos parâmetros testados, nem como variável contínua, nem como categórica. **Conclusão:** Neste estudo descritivo, os resultados sugerem que a inflamação e o estresse oxidativo em pacientes em hemodiálise provavelmente tem origem em mecanismos que não incluem o hiperparatireoidismo secundário.

Palavras-chave: hiperparatireoidismo; estresse oxidativo; inflamação; insuficiência renal crônica.

ABSTRACT

Introduction: Patients at end stage renal disease have higher levels of inflammation and oxidative stress than the general population. Many factors contribute to these issues, and the parathyroid hormone (PTH) is also implicated. **Objective:** The study was conducted in order to assess the relationship between PTH levels and inflammation and oxidative stress in hemodialysis patients. **Methods:** Cross-sectional study with patients of two hemodialysis facilities in Londrina, Brazil. Patients with other conditions known to generate oxidative stress and inflammation were excluded. Blood levels of PTH and biochemical parameters of inflammation (interleukins 1 and 6, tumor necrosis factor-alpha) and oxidative stress (total plasma antioxidant capacity, malonic dialdehyde, lipid hydroperoxidation, advanced oxidation protein products, quantification of nitric oxide metabolites, and 8-isoprostane) were measured before a dialysis session. Then, we made correlation analyses between PTH levels - either as the continuous variable or categorized into tertiles-, and inflammatory and oxidative stress biomarkers. **Results:** PTH did not show any correlation with the tested inflammation and oxidative stress parameters, nor as continuous variable neither as categorical variable. **Conclusion:** In this descriptive study, the results suggest that the inflammation and oxidative stress of hemodialysis patients probably arise from mechanisms other than secondary hyperparathyroidism.

Keywords: hyperparathyroidism; inflammation; oxidative stress; renal insufficiency, chronic.

INTRODUÇÃO

A taxa de mortalidade de indivíduos com doença renal crônica (DRC) em diálise é 20-100 vezes mais elevada que a da população normal, com doença cardiovascular como o principal fator contribuinte para esta elevada mortalidade.¹ Fatores de risco cardiovascular tradicionais (hipertensão, *diabetes mellitus*, tabagismo, dislipidemia e sedentarismo, entre outros) são comuns nesta população, mas não explicam por completo uma mortalidade tão elevada. Outros fatores menos tradicionais contribuem para o aumento do risco de mortalidade cardiovascular nestes pacientes, incluindo distúrbio mineral e ósseo da doença renal crônica (DMO-DRC), inflamação crônica e estresse oxidativo.^{2,3}

Hiperparatireoidismo secundário (HPTS) é um componente do DMO-DRC caracterizado por altos níveis de paratormônio (PTH) em associação a doença óssea de alto remanejamento e calcificação vascular. Em níveis elevados, o PTH atua como uma toxina urêmica e contribui para perda óssea, calcificação vascular e valvular, anemia, cardiomiopatia, hipertensão e intolerância a glicose.⁴

O estresse oxidativo pode ser definido como o dano tecidual resultante do desequilíbrio entre a produção excessiva de componentes oxidantes e a produção insuficiente de mecanismos de defesa antioxidante.⁵ Embora seja um mecanismo essencial na inflamação, lesão tecidual e no reparo e combate a microrganismos e células tumorais, o excesso de substâncias oxidativas é mal-adaptativo.⁶

Assim, estados de geração aumentada de espécies reativas de oxigênio (ERO) levam a estados inflamatórios, uma vez que ERO são liberadas a partir de monócitos e células polimorfonucleares com citocinas pró-inflamatórias, que aumentam, por sua vez, a geração de oxidantes.⁷ Pacientes renais crônicos representam uma população altamente sujeita a estados de inflamação e estresse oxidativo aumentado, quer por conta de suas próprias características (alta prevalência de *diabetes mellitus* e idade avançada, seja por variáveis associadas a uremia e tratamento dialítico, como tempo em diálise,^{8,9} compatibilidade das membranas de diálise, exposição a endotoxinas e a administração parenteral de ferro.¹⁰

Um possível papel do hiperparatireoidismo na gênese da inflamação/estresse oxidativo é sugerido pela demonstração da relação direta entre os níveis de PTH e de marcadores inflamatórios na população em geral e

em pacientes com hiperparatireoidismo primário.¹¹⁻¹⁴ Ademais, outros autores demonstraram, em casos de aldosteronismo secundário em pacientes com insuficiência cardíaca congestiva, o desenvolvimento de um estado de hiperparatireoidismo secundário que leva à elevação dos níveis intracelulares de cálcio e, conseqüentemente, à produção aumentada de espécies reativas de oxigênio.^{15,16} Além disso, paratireoidectomia reduziu o estresse oxidativo em ratos com hiperparatireoidismo secundário induzido por tratamento com aldosterona e NaCl¹⁵ e em um paciente com hiperparatireoidismo primário.¹⁷

No entanto, há dados conflitantes no tocante à correlação entre inflamação e níveis de PTH, pelo menos em pacientes não-dialíticos.^{18,19} Nos pacientes com DRC, baixos níveis de PTH estão associados a inflamação e estresse oxidativo, possivelmente como consequência da síndrome MIA (desnutrição, inflamação e aterosclerose).²⁰ Até onde sabemos, apenas estudos de menor porte contemplaram a gravidade da ocorrência de hiperparatireoidismo secundário e estresse oxidativo nos pacientes em hemodiálise.²¹⁻²³

Portanto, o objetivo do presente estudo foi avaliar as possíveis correlações entre níveis de PTH, inflamação e biomarcadores de estresse oxidativo, e níveis de PTH e alguns testes laboratoriais de rotina em pacientes em hemodiálise.

MATERIAIS E MÉTODOS

DELINEAMENTO E POPULAÇÃO

Foi realizado um estudo transversal em duas unidades de hemodiálise. Os pacientes foram recrutados entre maio e julho de 2012. Os critérios de inclusão foram os seguintes: idade de 18 anos ou mais e estar em hemodiálise com fístula arteriovenosa ou catéter por pelo menos três meses. Os critérios de exclusão foram paratireoidectomia e condições que sabidamente podem gerar estresse oxidativo e inflamação, tais como: hemodiálise com cateter venoso central temporário, neoplasia, infecção ativa que tenha levado a hospitalização nos 15 dias anteriores à coleta de sangue, hepatite B ou C e HIV.

Vinte e três dos 155 pacientes que atendiam aos critérios de inclusão foram retirados da análise final devido a falta de material para completar a análise (11), óbito (4), infecção ativa durante a coleta de sangue (4), coleta de sangue inadequada (2), introdução de um cateter venoso para hemodiálise (1)

e recuperação parcial da função renal levando a alta do centro da diálise (1).

As sessões de diálise levaram entre 210 e 240 minutos, com fluxo sanguíneo de 300 a 450 ml/min e dialisado a 500 ml/min, três vezes por semana. Os dialisadores eram de fibra oca de triacetato de celulose (área de superfície dependia superfície corporal do paciente), com água pura no dialisado. O alvo de diálise era um Kt/V em desequilíbrio de 1,2. Os participantes forneceram consentimento informado por escrito antes de sua participação. O estudo foi aprovado e registrado (Nº 07.791) pelo Comitê de Ética local.

COLETA DE DADOS

Através de revisão de prontuários e entrevistas, foram coletados dados demográficos e informações sobre tempo em diálise, doença de base, comorbidades, tabagismo atual (sim ou não) e uso de medicamentos. A dose média de EPO (em U/kg/semana) baseou-se nos últimos 30 dias antes da coleta de amostra de sangue.

ANÁLISES BIOQUÍMICAS

Foram obtidas amostras de sangue dos pacientes (~20 ml) no momento da punção realizada para dar início à primeira sessão de hemodiálise da semana, após oito horas de jejum. As amostras foram colhidas em tubos a vácuo (Vacutainer®, Franklin Lakes, NJ, EUA), sem anticoagulante, e centrifugadas a 830 g durante 15 minutos; o soro resultante foi armazenado a -70°C até a análise. Todos os pacientes em uso regular de ferro parenteral durante a hemodiálise haviam suspenso essa medicação por pelo menos uma semana antes do procedimento de coleta.

PARÂMETROS LABORATORIAIS

Foram realizadas medições de creatinina sérica, ureia antes e após a sessão (para o cálculo da eficiência da diálise ou Kt/V), ferritina, hemoglobina, cálcio, fósforo, fosfatase alcalina, ácido úrico e albumina de acordo com as técnicas padronizadas. O paratormônio intacto (PTHi) foi medido por electroquimioluminescência (Modular Analytics E170, Roche, Mannheim, Alemanha). De modo a evitar a variação da nomenclatura ao longo do presente artigo, adotamos a sigla PTH, embora a dosagem realizada tenha sido da molécula intacta. Medimos os níveis de vitamina D (25-hidroxivitamina D) por quimioluminescência (Architect i2000, Abbott, IL, EUA).

PARÂMETROS INFLAMATÓRIOS

Os níveis de interleucina (IL)-1, IL-6 e fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) foram medidos por ELISA.

PARÂMETROS DE ESTRESSE OXIDATIVO

O estresse oxidativo foi analisado através dos níveis de capacidade antioxidante total do plasma (TRAP), hidroxidação lipídica (FOX), metabólitos do óxido nítrico (NOx), dialdeído malônico (MDA), produtos avançados de oxidação proteica (AOPP) e 8-isoprostano. O nível de FOX foi quantificado utilizando a técnica espectrofotométrica descrita por Jiang *et al.*,²⁴ com base na oxidação de metais ferrosos por peróxidos para íons férricos sob condições ácidas. O peróxido reage com o corante indicador (laranja de xilenol) e produz um complexo corado que é lido por espectrofotometria (Helios α ThermoSpectronic®, Waltham, MA, USA) a 560 nm.

Os níveis de NOx foram avaliados indiretamente pela determinação da concentração de nitritos plasmáticos, através de uma adaptação do método descrito por Navarro-González *et al.*²⁵ O método é fundamentado na redução de nitrato para nitrito, mediada pelas reações redox entre o nitrato na amostra e o sistema com reagentes de cobre-cádmio, o que resulta em diazotização. O composto formado pela complexação com reagente de Griess é detectado colorimetricamente a 550 nm.

TRAP foi medida por quimioluminescência a partir de uma adaptação do método descrito por Repetto *et al.*²⁶ The 2,2' azo-bis rapidamente gera radicais peroxil através da interação com os radicais centrados em carbono e o oxigênio molecular. Esses radicais livres reagem com luminol (que age como amplificador), produzindo a quimioluminescência. A adição de plasma reduz os níveis basais de quimioluminescência por um período (tempo de indução) proporcional à concentração dos antioxidantes plasmáticos. Uma vez que os radicais livres se regeneram, a quimioluminescência retorna aos níveis iniciais. O sistema foi calibrado com um análogo da vitamina E (Trolox). A comparação do tempo de indução após as adições de Trolox e plasma resultam em valores de TRAP em equivalentes de Trolox. Os valores obtidos foram corrigidos para os níveis séricos de ácido úrico.

Para quantificar AOPP, foi utilizado o método descrito por Witko-Sarsat *et al.*,²⁷ com base na reação de proteínas oxidadas com iodeto de potássio sob condições ácidas. Obtivemos a absorção da reação imediatamente em um espectrofotômetro (Helios α

ThermoSpectronic®) a 340 nm. Para avaliar os níveis séricos de MDA, modificamos o método descrito por Bastos *et al.*²⁸ A formação de MDA ocorre pela decomposição dos hidroperóxidos lipídicos. A sua concentração foi utilizada para estimar a intensidade da peroxidação lipídica em células e tecidos. Este método consiste em medir um cromógeno rosa formado pela reação de MDA com duas moléculas de ácido tiobarbitúrico sob condições ácidas e a temperaturas elevadas, com quantificação por cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE). Finalmente, foi medido o 8-isoprostano por ensaio imunoenzimático utilizando kits comerciais da Cayman Chemical Company (Ann Arbor, Michigan, EUA). Para todos os parâmetros de inflamação e estresse oxidativo medidos, não incluímos uma faixa de normalidade por conta da falta de validação para valores normais na população com DRC.

ANÁLISE ESTATÍSTICA

As variáveis quantitativas foram expressas como média desvio \pm padrão (DP) ou mediana e intervalo interquartil (IQR), dependendo da normalidade dos dados. A análise do coeficiente de correlação de Spearman foi utilizada para testar as possíveis relações entre os níveis de PTH e outras variáveis contínuas. A comparação entre biomarcadores inflamatórios e de estresse oxidativo entre os grupos classificados de acordo com tercís de níveis de PTH foi realizada por meio do teste de Kruskal-Wallis. O nível de significância foi de 5% ($p < 0,05$). A análise estatística foi realizada por meio do SPSS versão 19 (SPSS, Chicago, IL, EUA).

RESULTADOS

Dos 155 pacientes selecionados para o estudo, 132 foram incluídos na análise estatística. Todos os pacientes tiveram seus parâmetros de estresse oxidativo medidos. As características gerais dos pacientes estão apresentadas nas Tabelas 1 e 2. A população apresentou uma elevada prevalência de pacientes do sexo masculino, brancos, com idade média de 55 anos. O tempo mediano em diálise foi 34,5 meses. A prevalência de *diabetes mellitus* foi de 31,8%. A doença renal de base mais comum foi nefrosclerose hipertensiva, seguida por glomerulonefrite crônica e nefropatia diabética. O nível mediano de PTH foi 326 pg/ml. No tocante a outros dados laboratoriais relevantes, encontramos uma alta prevalência de insuficiência/deficiência de vitamina D - quase 90% - com mediana de 24,5 ng/mL.

TABELA 1 CARACTERÍSTICAS GERAIS DOS PACIENTES

Resultados das variáveis	
Sexo masculino (%)	92 (69,7%)
Idade (anos)	55,1 \pm 14,8
Tempo em diálise (meses)	34,5 (18-74,7)
Etnia (%)	
Branco	97 (73,5%)
Negro	19 (14,4%)
Outros	16 (12,1%)
Etiologia da DRC (%)	
NH	45 (34,1%)
GNC	35 (26,5%)
ND	34 (25,8%)
DRPAD	4 (3,0%)
Outros	14 (10,6%)
PAM (mmHg)	97,3 \pm 9,1
IMC	23,4 (20,8-27,7)
Tabagismo em curso (%)	19 (14,4%)
Pacientes diabéticos (%)	42 (31,8%)
Pacientes em tratamento com estatinas (%)	33 (25,0%)
IECA/BRA (%)	69 (52,3%)
Calcitriol (%)	50 (37,9%)
Dosagem EPO (U/kg/sem)	115,7 (0-178,7)

Resultados expressos em média \pm DP ou mediana e intervalo interquartil. DRC: doença renal crônica; NH: nefrosclerose hipertensiva; ND: nefropatia diabética; GNC: glomerulonefrite crônica; DRPAD: doença renal policística autossômica dominante; PAM: pressão arterial média; IMC: índice de massa corporal; IECA: inibidores da enzima conversora da angiotensina; BRA: bloqueadores do receptor da angiotensina; EPO: eritropoietina.

Não foi observada correlação estatisticamente significativa entre níveis de PTH e marcadores inflamatórios (IL-1, IL-6 e TNF- α) ou estresse oxidativo (8-isoprostano, NO_x, MDA, FOX, AOPP e TRAP) (Tabela 3). Devido a divergências entre as definições de níveis elevados anormais na prática clínica em relação ao KDIGO e KDOQI, realizamos uma análise adicional para classificar o PTH em tercís, que da mesma forma não revelou associação estatisticamente significativa com os biomarcadores avaliados (Tabela 4).

A análise da correlação entre os níveis de PTH (enquanto variável contínua) e hemoglobina, ferritina, dosagem de EPO, cálcio, fósforo, vitamina D, albumina sérica, ou fosfatase alcalina, demonstrou uma fraca correlação positiva entre níveis de PTH e fósforo (Spearman, $\rho = 0,219$, $p = 0,01$) e uma correlação positiva moderada entre PTH e fosfatase alcalina (Spearman, $\rho = 0,455$, $p < 0,001$) (Tabela 5).

TABELA 2 DADOS LABORATORIAIS DOS PACIENTES

Resultados das variáveis	
Hemoglobina (12-15 g/dL)	11,5 (10-12,5)
Creatinina (0,7-1,3 mg/dL)	9,1 ± 3,0
PTH (15-65 pg/mL)	326 (136-661,3)
Kt/V (> 1,2)	1,3 ± 0,3
Cálcio (8,4-9,5 mg/dL)	8,8 (8,5-9,3)
Fósforo (3,5-5,5 mg/dL)	5,6 (4,3-7,0)
Fosfatase alcalina (40-130 U/L)	129 (95,3-180,5)
Ferritina (200-500 ng/mL)	772,4 (475,1-1041,5)
25(OH)D (> 30 ng/mL)	24,5 (19,5-28,4)
Albumina (3,5-5,2 g/dL)	4,2 (3,9-4,4)
IL-1 (pg/mL)	2 (2-2)
IL-6 (pg/mL)	3,8 (1,7-7,7)
TNF-α (pg/mL)	2 (2-49,8)
MDA (nM/mg proteína)	78,8 (64,2-96,8)
TRAP/URCA (trolox)	171,3 ± 30,9
NOx (μM)	11,3 (8,9-15,9)
AOPP (μmol/L)	154,3 (123,7-202,6)
FOX (mM)	0,82 (0,65-0,97)
8-isoprostano (pg/mL)	74,6 (25,6-193,0)

Resultados expressos em média ± DP ou mediana e intervalo interquartil. Kt/V: adequação dialítica; 25(OH)D: vitamina D; IL-1 e 6: interleucina 1 e 6; TNF-α: fator de necrose tumoral alfa; MDA: dialdeído malônico; TRAP: capacidade total antioxidante do plasma; URCA: ácido úrico; NOx: metabólitos do óxido nítrico; AOPP: produtos avançados de oxidação proteica; FOX: hidroperoxidação lipídica.

DISCUSSÃO

O presente estudo teve como objetivo correlacionar os níveis de PTH com alguns parâmetros de inflamação e estresse oxidativo em pacientes renais crônicos em hemodiálise. Surpreendentemente, o PTH como variável contínua não mostrou correlação com os parâmetros analisados. Da mesma forma, os níveis dos marcadores de inflamação e estresse oxidativo foram semelhantes entre os tercis de níveis de PTH. Noyan *et al.*²¹, em um estudo com 50 pacientes em hemodiálise e 20 indivíduos de controle, encontraram resultados semelhantes. Em tal estudo, os pacientes em

diálise foram classificados em dois grupos de acordo com os níveis de PTH (> 300 pg/mL e < 300 pg/mL). O estresse oxidativo foi avaliado por meio de dois biomarcadores (AOPP e MDA), além da atividade da mieloperoxidase (pró-oxidante) e do ácido ascórbico e da catalase (antioxidantes).

Os autores identificaram apenas uma redução na atividade da catalase em pacientes com PTH > 300 pg/ml, sem qualquer efeito adicional dos níveis de PTH sobre a geração de ERO. No entanto, para aumentar a polêmica em torno desse assunto, há relatos de melhora,¹⁷ deterioração²⁹ e ausência de alteração¹⁹ de marcadores inflamatórios após paratireoidectomia em pacientes com hiperparatireoidismo primário. Almqvist *et al.*²⁹ analisaram 45 pacientes com hiperparatireoidismo primário e função renal normal. As concentrações séricas de IL-6, proteína C-reativa (PCR) e a taxa de sedimentação de eritrócitos foram medidas no início do estudo e um ano após a paratireoidectomia. Os autores relataram elevação das concentrações séricas destes biomarcadores de inflamação após a cirurgia.

Ogard *et al.*,¹⁹ analisaram uma população semelhante e não encontraram correlação entre os níveis séricos de PTH após paratireoidectomia e marcadores de inflamação (IL-6, PCR, TNF-alfa). Por fim, Navarro-González *et al.*¹⁸ não encontraram tal relação direta em pacientes não-dialíticos (com DRC estágios 3 e 4).

Por outro lado, dois estudos longitudinais trouxeram dados diferentes sobre a relação entre PTH, inflamação e estresse oxidativo. Wu *et al.* em um estudo com 25 pacientes em hemodiálise com altos níveis de PTH comparados a 20 indivíduos de controle, que o tratamento com calcitriol por 16 semanas reduziu significativamente não só os níveis de PTH, mas também os níveis de marcadores de inflamação (PCR e IL-6, CD4 + citocinas) e estresse oxidativo (TRAP).²²

TABELA 3 COEFICIENTE DE CORRELAÇÃO DE SPEARMAN ENTRE PARATORMÔNIO E BIOMARCADORES DE ESTRESSE OXIDATIVO/INFLAMAÇÃO

PTH	IL-1	IL-6	TNF-α	MDA	TRAP	NOx	AOPP	FOX	8-Iso
Coeficiente de correlação	0,047	-0,126	0,076	0,072	-0,112	0,060	0,118	0,079	0,043
Significância	0,591	0,148	0,389	0,412	0,202	0,492	0,179	0,369	0,622

PTH: paratormônio; IL-1 e 6: interleucina 1 e 6; TNF-α: fator de necrose tumoral alfa; MDA: dialdeído malônico; TRAP: capacidade total antioxidante do plasma (corrigido para ácido úrico sérico); NOx: metabólitos do óxido nítrico; AOPP: produtos avançados de oxidação proteica; FOX: hidroperoxidação lipídica; 8-Iso: 8-Isoprostano.

TABELA 4 RELAÇÃO ENTRE TERCIS DE PARATORMÔNIO E PARÂMETROS DE INFLAMAÇÃO E ESTRESSE OXIDATIVO

Variáveis	PTH < 198	198 ≤ PTH ≤ 517	PTH > 517	Teste	
	Mediana	Mediana	Mediana	Kruskal-Wallis	p-Valor
IL-1	2,00	2,00	2,00	0,072	0,965
IL-6	3,74	4,72	3,44	2,274	0,321
TNF- α	2,00	2,00	2,00	0,595	0,743
MDA	75,60	81,60	75,77	1,913	0,384
TRAP	174,95	162,85	166,23	1,015	0,602
NOx	10,44	11,30	12,77	2,015	0,365
AOPP	150,72	135,45	157,46	2,654	0,265
FOX	0,83	0,80	0,88	4,063	0,131
8-Iso	69,20	82,20	76,10	0,051	0,975

PTH: paratormônio; IL-1 e 6: interleucina 1 e 6; TNF- α : fator de necrose tumoral alfa; MDA: dialdeído malônico; TRAP: capacidade total antioxidante do plasma (corrigido para ácido úrico sérico); NOx: metabólitos do óxido nítrico; AOPP: produtos avançados de oxidação proteica; FOX: hidroperoxidação lipídica; 8-Iso: 8-Isoprostano.

TABELA 5 COEFICIENTE DE CORRELAÇÃO DE SPEARMAN ENTRE NÍVEIS DE PARATORMÔNIO E DADOS LABORATORIAIS AVALIADOS NA POPULAÇÃO DO ESTUDO

PTH	IL-1	IL-6	TNF- α	MDA	TRAP	NOx	AOPP	FOX	8-Iso
Coeficiente de correlação	0,047	-0,126	0,076	0,072	-0,112	0,060	0,118	0,079	0,043
Significância	0,591	0,148	0,389	0,412	0,202	0,492	0,179	0,369	0,622

PTH: paratormônio; IL-1 e 6: interleucina 1 e 6; TNF- α : fator de necrose tumoral alfa; MDA: dialdeído malônico; TRAP: capacidade total antioxidante do plasma (corrigido para ácido úrico sérico); NOx: metabólitos do óxido nítrico; AOPP: produtos avançados de oxidação proteica; FOX: hidroperoxidação lipídica; 8-Iso: 8-Isoprostano.

Lu *et al.*,²³ em um ensaio com delineamento semelhante em que foram incluídos 24 pacientes em hemodiálise e analisados os níveis de IL-6 e marcadores de remodelação óssea, encontraram níveis mais baixos de IL-6 em relação ao início do estudo após 16 semanas de tratamento com calcitriol intravenoso, concomitantemente com redução dos níveis de PTH. Os autores sugeriram que o efeito redutor do calcitriol sobre os marcadores inflamatórios resulta da diminuição nos níveis de PTH e dos efeitos pleiotrópicos do calcitriol.

Da mesma forma, pacientes com hiperparatireoidismo primário e hiperparatireoidismo secundário a estados de aldosteronismo (encontrados, por exemplo, em casos de insuficiência cardíaca congestiva) também apresentam exacerbação do estado inflamatório. A explicação para este estado inflamatório exacerbado baseia-se no aumento dos níveis de cálcio livre intracelular e mitocondrial - o paradoxo do cálcio - que favorece a produção e liberação de ERO. Indivíduos submetidos a estados de aldosteronismo (como é o caso, por exemplo, de pacientes com insuficiência cardíaca congestiva) sofrem perda urinária excessiva de cátions divalentes tais como cálcio e magnésio. A resposta diante de tais perdas

leva ao desenvolvimento de HPTS. Os níveis elevados de PTH observados nessa situação, apesar dos níveis baixos ou normais de cálcio sérico, causam grandes aumentos no cálcio intracelular e nos níveis de ERO.^{15,16} O aumento dos níveis de cálcio intracelular e ERO abrem os canais mitocondriais, causando edema e disfunção mitocondrial, com evolução subsequente de morte celular e necrose. O processo de reparo da necrose dos cardiomiócitos evolui com áreas de fibrose miocárdica, aumentando assim o risco de doença cardíaca nesta população (hipertrofia ventricular esquerda, arritmias e insuficiência cardíaca). Vidal *et al.*¹⁵ demonstraram que a infusão de aldosterona em ratos previamente submetidos a paratireoidectomia impediu o aumento induzido da aldosterona no estresse oxidativo (produção de H₂O₂ pelos monócitos) e nitrosativo (atividade plasmática da α 1-antiproteínase).

No presente estudo, os exames laboratoriais de rotina realizados em pacientes em hemodiálise como hemoglobina, ferritina, cálcio, vitamina D e albumina, não revelaram correlação entre níveis de PTH e dosagem de EPO, mas destacaram a existência de uma correlação positiva com fósforo e fosfatase alcalina, este último um conhecido marcador de remodelação

óssea relacionado com gravidade do HPTS.³⁰ Di Marco *et al.*³¹ mostraram que linhagens de células endoteliais expostas a altas concentrações de fosfato, semelhantes aos níveis encontrados em pacientes urêmicos, geraram espécies reativas de oxigênio *in vitro*. A ausência de correlação entre níveis de PTH e hemoglobina ou dosagem de EPO é um pouco surpreendente, uma vez que o hiperparatireoidismo primário^{32,33} e secundário^{34,35} HPT são classicamente associados a anemia, uma vez que o PTH pode inibir diretamente a eritropoiese e induzir fibrose.³⁶

Não foi identificada associação entre níveis de PTH e albumina, um indicador do estado nutricional e marcador negativo de inflamação, ou com vitamina D. Em relação a PTH e vitamina D, dois outros estudos demonstraram ausência ou apenas uma fraca correlação entre estes biomarcadores em pacientes com DRC e na população geral.^{37,38} Da mesma forma, alguns ensaios clínicos mostraram apenas uma ligeira redução nos níveis de PTH com terapia de reposição com ergocalciferol na DRC.^{39,40} Por outro lado, Gracia-Iguacel *et al.*⁴¹ identificaram, na análise univariada de uma população de pacientes em diálise (hemodiálise, hemodiafiltração e diálise peritoneal), uma correlação negativa entre PTH e vitamina D.

A relação entre inflamação, estresse oxidativo e HPTS em pacientes em hemodiálise é de grande interesse científico. Embora o presente estudo não tenha sido o primeiro a examinar esta questão neste grupo de pacientes, trata-se do maior já relatado*. Para a avaliação de ERO, utilizamos, como recomendado, um painel de biomarcadores em vez de um marcador específico, por meio de técnicas de medição bem estabelecidas e excluindo da análise os pacientes ou condições que pudessem interferir com a geração de ERO ou com o estado inflamatório. É sabido que o ferro parenteral e os agentes de EPO, além do acesso vascular temporário e das infecções, podem exacerbar o estado inflamatório.³⁴

Uma importante limitação do estudo é a sua natureza transversal, que impede a determinação de relações de causa e efeito. Outra limitação é a amplitude bastante limitada do painel de biomarcadores de estresse oxidativo utilizados no estudo. Finalmente, não foi incluído no presente estudo um grupo de controle para estabelecer comparações entre valores de inflamação e estresse oxidativo em relação à população sem DRC porque, no nosso entendimento, muitos outros estudos já descreveram a relação entre doença renal e aumento nos níveis desses biomarcadores.⁴²⁻⁴⁴

CONCLUSÃO

Apesar de as evidências indicarem a existência de uma relação entre hiperparatireoidismo, paradoxo do cálcio e ERO/inflamação, o presente estudo não foi capaz de identificar uma correlação significativa entre os níveis de PTH e os biomarcadores de inflamação e estresse oxidativo em pacientes em hemodiálise crônica. Sabe-se que os pacientes com DRC apresentam um estado aumentado de inflamação e ERO de origem multifatorial. Isto poderia explicar, em parte, os resultados deste estudo. Em outras palavras, os nossos resultados podem sugerir que a inflamação e o estresse oxidativo presentes nos pacientes em hemodiálise provavelmente surgem a partir de mecanismos outros que não o hiperparatireoidismo secundário, ou que o mesmo contribui muito pouco para a gênese desses fenômenos.

AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem o Laboratório de Pesquisa e Pós-Graduação pelo apoio que tornou possível a realização do presente estudo.

REFERÊNCIAS

1. Parfrey PS, Foley RN. The clinical epidemiology of cardiac disease in chronic renal failure. *J Am Soc Nephrol* 1999;10:1606-15.
2. 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. DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/01.ASN.0000133041.27682.A2>
3. Locatelli F, Canaud B, Eckardt KU, Stenvinkel P, Wanner C, Zoccali C. Oxidative stress in end-stage renal disease: an emerging threat to patient outcome. *Nephrol Dial Transplant* 2003;18:1272-80. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/ndt/gfg074>
4. Schieppati A, Pisoni R, Remuzzi G. Pathophysiology and management of chronic kidney disease. In: Greenberg A, Cheung AK, Coffman TM, Falk RJ, Jennette JC, eds. *Primer on Kidney Diseases*. 4th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2005. p.444-54.
5. Sies H. Oxidative stress: oxidants and antioxidants. *Exp Physiol* 1997;82:291-5. PMID: 9129943
6. Handelman GJ. Evaluation of oxidant stress in dialysis patients. *Blood Purif* 2000;18:343-9. DOI: <http://dx.doi.org/10.1159/000014460>
7. Descamps-Latscha B, Drüeke T, Witko-Sarsat V. Dialysis-induced oxidative stress: biological aspects, clinical consequences, and therapy. *Semin Dial* 2001;14:193-9. DOI: <http://dx.doi.org/10.1046/j.1525-139X.2001.00052.x>
8. Himmelfarb J, McMonagle E. Manifestations of oxidant stress in uremia. *Blood Purif* 2001;19:200-5. DOI: <http://dx.doi.org/10.1159/000046941>
9. Nguyen-Khoa T, Massy ZA, De Bandt JP, Kebede M, Salama L, Lambrey G, et al. Oxidative stress and haemodialysis: role of inflammation and duration of dialysis treatment. *Nephrol Dial Transplant* 2001;16:335-40. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/ndt/16.2.335>
10. Lim PS, Wei YH, Yu YL, Kho B. Enhanced oxidative stress in haemodialysis patients receiving intravenous iron therapy. *Nephrol Dial Transplant* 1999;14:2680-7. PMID: 10534512 DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/ndt/14.11.2680>
11. Cheng SP, Liu CL, Liu TP, Hsu YC, Lee JJ. Association between parathyroid hormone levels and inflammatory markers among US adults. *Mediators Inflamm* 2014;2014:709024. DOI: <http://dx.doi.org/10.1155/2014/709024>

12. Grey A, Mitnick MA, Shapses S, Ellison A, Gundberg C, Insogna K. Circulating levels of interleukin-6 and tumor necrosis factor- α are elevated in primary hyperparathyroidism and correlate with markers of bone resorption—a clinical research center study. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:3450-4. PMID: 8855783
13. Nakchbandi IA, Mitnick MA, Lang R, Gundberg C, Kinder B, Insogna K. Circulating levels of interleukin-6 soluble receptor predict rates of bone loss in patients with primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:4946-51. PMID: 12414855 DOI: <http://dx.doi.org/10.1210/jc.2001-011814>
14. Emam AA, Mousa SG, Ahmed KY, Al-Azab AA. Inflammatory biomarkers in patients with asymptomatic primary hyperparathyroidism. *Med Princ Pract* 2012;21:249-53. DOI: <http://dx.doi.org/10.1159/000334588>
15. Vidal A, Sun Y, Bhattacharya SK, Ahokas RA, Gerling IC, Weber KT. Calcium paradox of aldosteronism and the role of the parathyroid glands. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2006;290:H286-94. PMID: 16373592
16. Chhokar VS, Sun Y, Bhattacharya SK, Ahokas RA, Myers LK, Xing Z, et al. Hyperparathyroidism and the calcium paradox of aldosteronism. *Circulation* 2005;111:871-8. PMID: 15710759 DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/01.CIR.0000155621.10213.06>
17. Tanaka M, Tokunaga K, Maruyama T, Otagiri M, Tominaga Y, Itoh K, et al. Parathyroidectomy markedly reduces oxidative stress in a patient with primary hyperparathyroidism. *Ther Apher Dial* 2011;15:38-41. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1744-9987.2011.00925.x>
18. Navarro-González JF, Mora-Fernández C, Muros M, Herrera H, García J. Mineral metabolism and inflammation in chronic kidney disease patients: a cross-sectional study. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009;4:1646-54. DOI: <http://dx.doi.org/10.2215/CJN.02420409>
19. Ogard CG, Engelmann MD, Kistorp C, Nielsen SL, Vestergaard H. Increased plasma N-terminal pro-B-type natriuretic peptide and markers of inflammation related to atherosclerosis in patients with primary hyperparathyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2005;63(5):493-8. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2265.2005.02363.x>
20. Pecoits-Filho R, Lindholm B, Stenvinkel P. The malnutrition, inflammation, and atherosclerosis (MIA) syndrome—the heart of the matter. *Nephrol Dial Transplant* 2002;17:28-31. DOI: http://dx.doi.org/10.1093/ndt/17.suppl_11.28
21. Noyan T, Avci G, Sekeroğlu MR, Erkoç R. The investigation of relationship between secondary hyperparathyroidism and oxidative stress in patients with chronic kidney disease. *Turk Neph Dial Transpl J* 2009;18:69-75.
22. Wu CC, Chang JH, Chen CC, Su SB, Yang LK, Ma WY, et al. Calcitriol treatment attenuates inflammation and oxidative stress in hemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism. *Tohoku J Exp Med* 2011;223:153-9. DOI: <http://dx.doi.org/10.1620/tjem.223.153>
23. Lu KC, Tseng CF, Wu CC, Yeung LK, Chen JS, Chao TY, et al. Effects of calcitriol on type 5b tartrate-resistant acid phosphatase and interleukin-6 in secondary hyperparathyroidism. *Blood Purif* 2006;24:423-30. DOI: <http://dx.doi.org/10.1159/000094899>
24. Jiang ZY, Woollard AC, Wolff SP. Lipid hydroperoxide measurement by oxidation of Fe²⁺ in the presence of xylenol orange. Comparison with the TBA assay and an iodometric method. *Lipids* 1991;26:853-6. PMID: 1795606 DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/BF02536169>
25. Navarro-González JA, García-Benayas C, Arenas J. Semiautomated measurement of nitrate in biological fluids. *Clin Chem* 1998;44:679-81. PMID: 9510886
26. Repetto M, Reides C, Gomez Carretero ML, Costa M, Griemberg G, Llesuy S. Oxidative stress in blood of HIV infected patients. *Clin Chim Acta* 1996;255:107-17. PMID: 8937754 DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/0009-8981\(96\)06394-2](http://dx.doi.org/10.1016/0009-8981(96)06394-2)
27. Witko-Sarsat V, Friedlander M, Nguyen Khoa T, CaPELLère-Blandin C, Nguyen AT, Canteloup S, et al. Advanced oxidation protein products as novel mediators of inflammation and monocyte activation in chronic renal failure. *J Immunol* 1998;161:2524-32. PMID: 9725252
28. Bastos AS, Loureiro AP, de Oliveira TF, Corbi SC, Caminaga RM, Júnior CR, et al. Quantitation of malondialdehyde in gingival crevicular fluid by a high-performance liquid chromatography-based method. *Anal Biochem* 2012;423:141-6. PMID: 22330745 DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ab.2012.01.016>
29. Almqvist EG, Bondeson AG, Bondeson L, Svensson J. Increased markers of inflammation and endothelial dysfunction in patients with mild primary hyperparathyroidism. *Scand J Clin Lab Invest* 2011;71:139-44. DOI: <http://dx.doi.org/10.3109/0365513.2010.543694>
30. Ureña P, Hrubby M, Ferreira A, Ang KS, de Vernejoul MC. Plasma total versus bone alkaline phosphatase as markers of bone turnover in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 1996;7:506-12.
31. Di Marco GS, Hausberg M, Hillebrand U, Rustemeyer P, Wittkowski W, Lang D, et al. Increased inorganic phosphate induces human endothelial cell apoptosis in vitro. *Am J Physiol Renal Physiol* 2008;294:F1381-7. PMID: 18385273 DOI: <http://dx.doi.org/10.1152/ajprenal.00003.2008>
32. Falko JM, Guy JT, Smith RE, Mazzaferri EL. Primary hyperparathyroidism and anemia. *Arch Intern Med* 1976;136:887-9. PMID: 949188 DOI: <http://dx.doi.org/10.1001/archinte.1976.03630080029010>
33. Boxer M, Ellman L, Geller R, Wang CA. Anemia in primary hyperparathyroidism. *Arch Intern Med* 1977;137:588-93. PMID: 857757 DOI: <http://dx.doi.org/10.1001/archinte.1977.03630170020008>
34. Gallieni M, Corsi C, Brancaccio D. Hyperparathyroidism and anemia in renal failure. *Am J Nephrol* 2000;20:89-96. DOI: <http://dx.doi.org/10.1159/000013563>
35. Drüeke TB. R-HuEPO hyporesponsiveness—who and why? *Nephrol Dial Transplant* 1995;10:62-8
36. Drüeke T. Hyporesponsiveness to recombinant human erythropoietin. *Nephrol Dial Transplant* 2001;16:25-8. DOI: http://dx.doi.org/10.1093/ndt/16.suppl_7.25
37. Petchey WG, Johnson DW, Hawley CM, Isbel NM. Predictors of vitamin D status in predialysis chronic kidney disease patients: a cross-sectional analysis in a high ultraviolet climate. *J Ren Nutr* 2012;22:400-8. DOI: <http://dx.doi.org/10.1053/j.jrn.2011.08.007>
38. Anderson JL, Vanwoerkom RC, Horne BD, Bair TL, May HT, Lappé DL, et al. Parathyroid hormone, vitamin D, renal dysfunction, and cardiovascular disease: dependent or independent risk factors? *Am Heart J* 2011;162:331-9.e2. PMID: 21835295 DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ahj.2011.05.005>
39. Al-Aly Z, Qazi RA, González EA, Zeringue A, Martin KJ. Changes in serum 25-hydroxyvitamin D and plasma intact PTH levels following treatment with ergocalciferol in patients with CKD. *Am J Kidney Dis* 2007;50:59-68. PMID: 17591525 DOI: <http://dx.doi.org/10.1053/j.ajkd.2007.04.010>
40. Zisman AL, Hristova M, Ho LT, Sprague SM. Impact of ergocalciferol treatment of vitamin D deficiency on serum parathyroid hormone concentrations in chronic kidney disease. *Am J Nephrol* 2007;27:36-43. DOI: <http://dx.doi.org/10.1159/000098561>
41. Gracia-Iguacel C, Gallar P, Qureshi AR, Ortega O, Mon C, Ortiz M, et al. Vitamin D deficiency in dialysis patients: effect of dialysis modality and implications on outcome. *J Ren Nutr* 2010;20:359-67. DOI: <http://dx.doi.org/10.1053/j.jrn.2010.03.005>
42. Oberg BP, McMenamin E, Lucas FL, McMonagle E, Morrow J, Ikizler TA, et al. Increased prevalence of oxidant stress and inflammation in patients with moderate to severe chronic kidney disease. *Kidney Int* 2004;65:1009-16. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1523-1755.2004.00465.x>
43. Avelas PR, Criminácio CR, Gonçalves S, Bignelli AT, Claro LM, Siqueira SS, et al. Association between biomarkers of carbonyl stress with increased systemic inflammatory response in different stages of chronic kidney disease and after renal transplantation. *Nephron Clin Pract* 2010;116:c294-9. PMID: 20639676 DOI: <http://dx.doi.org/10.1159/000318792>
44. Xu G, Luo K, Liu H, Huang T, Fang X, Tu W. The progress of inflammation and oxidative stress in patients with chronic kidney disease. *Ren Fail* 2015;37:45-9. DOI: <http://dx.doi.org/10.3109/0886022X.2014.964141>