



ARTIGO ORIGINAL

Hypoparathyroidism: what is the best calcium carbonate supplementation intake form? ☆



Loraine Gollino^a, Maria Fernanda Giovanetti Biagioni^a, Nathalia Regina Sabatini^a, José Vicente Tagliarini^b, José Eduardo Corrente^c, Sérgio Alberto Rupp de Paiva^a e Gláucia Maria Ferreira da Silva Mazeto^{a,*}

^a Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho" (Unesp), Faculdade de Medicina de Botucatu, Departamento de Medicina Interna, Botucatu, SP, Brasil

^b Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho" (Unesp), Faculdade de Medicina de Botucatu, Departamento de Oftalmologia, Otorrinolaringologia e Cirurgia de Cabeça e Pescoço, Botucatu, SP, Brasil

^c Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho" (Unesp), Instituto de Biociência, Departamento de Bioestatística, São Paulo, SP, Brasil

Recebido em 16 de agosto de 2017; aceito em 21 de outubro de 2017

Disponível na Internet em 18 de maio de 2018

KEYWORDS

Calcium;
Calcium carbonate;
Hypoparathyroidism;
Phosphorus;
Thyroidectomy

Abstract

Introduction: In hypoparathyroidism, calcium supplementation using calcium carbonate is necessary for the hypocalcemia control. The best calcium carbonate intake form is unknown, be it associated with feeding, juice or in fasting.

Objective: The objective was to evaluate the calcium, phosphorus and calcium × phosphorus product serum levels of hypoparathyroidism women after total thyroidectomy, following calcium carbonate intake in three different forms.

Methods: A crossover study was carried out with patients presenting definitive hypoparathyroidism, assessed in different situations (fasting, with water, orange juice, breakfast with a one-week washout). Through the review of clinical data records of tertiary hospital patients from 1994 to 2010, 12 adult women (18-50 years old) were identified and diagnosed with definitive post-thyroidectomy hypoparathyroidism. The laboratory results of calcium and phosphorus serum levels dosed before and every 30 min were assessed, for 5 h, after calcium carbonate intake (elementary calcium 500 mg).

DOI se refere ao artigo: <https://doi.org/10.1016/j.bjorl.2017.10.010>

☆ Como citar este artigo: Gollino L, Biagioni MF, Sabatini NR, Tagliarini JV, Corrente JE, Paiva SA, et al. Hypoparathyroidism: what is the best calcium carbonate supplementation intake form? Braz J Otorhinolaryngol. 2019;85:63–70.

* Autor para correspondência.

E-mail: gmazeto@fmb.unesp.br (G.M. Mazeto).

A revisão por pares é da responsabilidade da Associação Brasileira de Otorrinolaringologia e Cirurgia Cérvico-Facial.

PALAVRAS-CHAVE

Cálcio;
Carbonato de cálcio;
Hipoparatiroidismo;
Fósforo;
Tireoidectomia

Results: The maximum peak average values for calcium, phosphorus and calcium \times phosphorus product were 8.63 mg/dL (water), 8.77 mg/dL (orange juice) and 8.95 mg/dL (breakfast); 4.04 mg/dL (water), 4.03 mg/dL (orange juice) and 4.12 mg/dL (breakfast); 34.3 mg²/dL² (water), 35.8 mg²/dL² (orange juice) and 34.5 mg²/dL² (breakfast), respectively, and the area under the curve 2433 mg/dL min (water), 2577 mg/dL min (orange juice) and 2506 mg/dL min (breakfast), 1203 mg/dL min (water), 1052 mg/dL min (orange juice) and 1128 mg/dL min (breakfast), respectively. There was no significant difference among the three different tests ($p > 0.05$).

Conclusion: The calcium, phosphorus and calcium \times phosphorus product serum levels evolved in a similar fashion in the three calcium carbonate intake forms.

© 2017 Associação Brasileira de Otorrinolaringologia e Cirurgia Cérvico-Facial. Published by Elsevier Editora Ltda. This is an open access article under the CC BY license (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Hipoparatiroidismo: qual é a melhor forma de ingestão de suplemento de carbonato de cálcio?

Resumo

Introdução: No hipoparatiroidismo, a suplementação de cálcio com carbonato de cálcio é necessária para o controle da hipocalcemia. A melhor forma de ingestão de carbonato de cálcio ainda é desconhecida, seja concomitante com alimentação, no suco ou em jejum.

Objetivo: Avaliar os níveis séricos de cálcio, fósforo e produto cálcio-fósforo em mulheres pós-tireoidectomia por hipoparatiroidismo, após a ingestão de carbonato de cálcio em três formas diferentes.

Método: Foi realizado um estudo cruzado em pacientes com hipoparatiroidismo definitivo, avaliados em diferentes situações (em jejum, com água, suco de laranja, café da manhã, após washout de uma semana). A revisão dos prontuários dos pacientes de um hospital terciário de 1994 a 2010 identificou 12 mulheres adultas (18-50 anos), diagnosticadas com hipoparatiroidismo definitivo pós-tireoidectomia. Os resultados laboratoriais dos níveis séricos de cálcio e fósforo foram mensurados antes e a cada 30 minutos durante 5 horas, após a ingestão de carbonato de cálcio (cálcio elementar 500 mg).

Resultados: Os valores de pico máximo médio de cálcio, fósforo e produto cálcio-fósforo foram 8,63 mg/dL (água), 8,77 mg/dL (suco de laranja) e 8,95 mg/dL (café da manhã); 4,04 mg/dL (água), 4,03 mg/dL (suco de laranja) e 4,12 mg/dL (café da manhã); 34,3 mg²/dL² (água), 35,8 mg²/dL² (suco de laranja) e 34,5 mg²/dL² (café da manhã), respectivamente, e a área sob a curva foi 2.433 mg/dL.min. (água), 2.577 mg/dL.min. (suco de laranja) e 2.506 mg/dL.min. (café da manhã), 1.203 mg/dL.min. (água), 1.052 mg/dL.min. (suco de laranja) e 1.128 mg/dL.min. (café da manhã), respectivamente. Não houve diferença significativa entre os três diferentes testes ($p > 0,05$).

Conclusão: Os níveis séricos de cálcio, fósforo e produto cálcio-fósforo evoluíram de forma semelhante nas três formas de ingestão de carbonato de cálcio.

© 2017 Associação Brasileira de Otorrinolaringologia e Cirurgia Cérvico-Facial. Publicado por Elsevier Editora Ltda. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Introdução

O hipoparatiroidismo (HipoPT) decorre da disfunção de produção e/ou secreção de paratormônio (PTH) ativo pelas glândulas paratireoides.¹ O HipoPT tem muitas causas e as mais frequentes são as cirurgias de paratireoidectomia e tireoidectomia.² Após a tireoidectomia total, a incidência de HipoPT pós-operatória varia de 0,5% a 6,6%.² Entretanto, prevalências de até 20% já foram relatadas,³⁻⁶ depende da extensão e complexidade da cirurgia, que são maiores nas neoplasias malignas, como o câncer de tireoide, principal

indicação para tireoidectomia total.⁷⁻⁹ Nesses casos, o esvaziamento do compartimento central cervical é um fator de risco para hipoparatiroidismo definitivo.¹⁰

HipoPT definitivo após tireoidectomia total é caracterizado por hipocalcemia persistente e níveis baixos ou inadequados de PTH por mais de seis meses após a cirurgia.¹¹ O tratamento inclui o protocolo de suplementação de cálcio e vitamina D¹ para controlar as manifestações clínicas da hipocalcemia, para manter os níveis adequados de cálcio (Ca), fósforo (P) e o produto Ca-P.¹² Para esse tratamento e em muitas outras situações em que a substituição do Ca

é indicada, o carbonato de cálcio (CaCO_3) é o sal de Ca mais frequentemente prescrito devido à sua maior porcentagem de Ca elementar¹³ e melhor absorção no pH normal ou ácido do estômago.^{2,14,15} Indivíduos saudáveis devem ingerir CaCO_3 com as refeições ou um alimento específico para aumentar a biodisponibilidade do mineral.¹⁶ Ainda assim, para o HipoPT, no qual o suplemento de Ca está associado à manutenção da qualidade de vida e à sobrevivência do paciente, nenhum estudo avaliou a influência do protocolo de ingestão de CaCO_3 sobre certos parâmetros, como calcemia e fosfatemia. Além disso, em indivíduos normais, a calcemia é rigorosamente controlada por um sistema de retroalimentação (*feedback*) que envolve muitos fatores, especialmente o PTH.^{1,17,18} Esse sistema mantém os níveis de Ca séricos constantes, mesmo quando ocorre uma sobrecarga de Ca, o que prejudica a avaliação do efeito temporal da ingestão de CaCO_3 . Nesse sentido, os pacientes com HipoPT podem ser um bom modelo para avaliar o impacto real dos protocolos de ingestão de CaCO_3 na calcemia e fosfatemia.

Assim, o presente estudo investigou como os níveis séricos de Ca, P e produto Ca-P variam ao longo do tempo após três protocolos de ingestão de CaCO_3 por mulheres com HipoPT definitivo secundário a tireoidectomia total.

Método

Pacientes e método

Estudo cruzado que avaliou três protocolos de formas de ingestão, com um intervalo de uma semana entre as avaliações. Todos os pacientes foram submetidos aos três protocolos.

Pacientes

O tamanho da amostra foi calculado de acordo com o desenho cruzado do estudo, considerando uma diferença de 10% entre as formas de tratamento e um coeficiente de variação de 10%.¹⁹ De acordo com essa análise, a amostra deveria conter pelo menos 12 indivíduos. Os dados foram coletados de pacientes submetidos à tireoidectomia total secundária a carcinoma diferenciado de tireoide (CDT) entre 1994 e 2010 no Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina de Botucatu (Unesp). Doze mulheres entre 18 e 50 anos foram selecionadas. Essas pacientes, que não tinham outras comorbidades, foram diagnosticadas com HipoPT definitivo, hipocalcemia persistente e níveis baixos ou inadequadamente normais de PTH sérico durante pelo menos um ano após a tireoidectomia total.⁴ Elas foram acompanhadas regularmente em regime ambulatorial.

Ética, consentimento e permissões

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da instituição, sob protocolo n° 4332-2012, de acordo com a Declaração de Helsinque de 1975, com aprovação do Registro de Ensaio Clínico (Número: 4332-2012) e todas as participantes assinaram um termo de consentimento livre e informado antes de serem incluídas no estudo.

Coleta de dados

Testes foram feitos para avaliar os níveis séricos de Ca, P e do produto Ca-P ao longo do tempo após três protocolos diferentes de suplementação com CaCO_3 : após um jejum durante a noite, tomado com 200 mL de água; após um jejum durante a noite, tomado com 200 mL de suco de laranja SuFresh® (Wow Indústria Comércio, Caçapava, Brasil); e tomado com 200 mL de água logo após o café da manhã (pãozinho com margarina e café adoçado). A dose de CaCO_3 foi de 1282 mg (Oscal®, Sanofi Aventis, Suzano, Brasil), equivalente a 500 mg de Ca elementar, que é a dose habitualmente prescrita para pacientes com HipoPT, que tomam 1-3 g de Ca elementar por dia,² com média de 1,5 g/dia dividido em duas ou três doses. A ordem dos protocolos foi variada por sorteio para minimizar a possibilidade de um deles influenciar o outro.

Os níveis séricos basais de Ca, P, magnésio (Mg), fosfatase alcalina (ALP), proteínas e frações totais, PTH e 25-Hidroxivitamina D antes da administração de CaCO_3 foram mensurados independentemente de cada protocolo. Após a administração de CaCO_3 , os níveis séricos de Ca e P foram medidos a cada 30 minutos durante cinco horas (11 amostras por participante).

Análise estatística

Os níveis séricos de Ca e P foram expressos como média e desvio-padrão. As amostras independentes foram analisadas por análise de variância (Anova), seguida do teste de comparação múltipla de Tukey para distribuição simétrica, ajustaram-se os modelos lineares gerais com distribuição gama, seguido pelo teste de comparações múltiplas de Wald para dados assimétricos. A correlação de Pearson foi feita entre a área sob a curva (AUC) de Ca e os níveis séricos de 25-Hidroxivitamina D e entre a AUC de Ca e a idade das mulheres. Todas as análises foram feitas com os aplicativos estatísticos SAS para Windows® versão 9.3 e SigmaStat 3.5. O nível de significância foi estabelecido em 5%.

Resultados

Descrição da coorte

As mulheres tinham uma média de 43 anos e a maioria era branca. O tempo médio entre a tireoidectomia e os testes foi de 8,6 anos. Todas as pacientes foram tratadas com CaCO_3 , com uma ingestão média de Ca elementar de 856 mg, e a maioria também tomou calcitriol ([tabela 1](#)).

Varição temporal dos níveis séricos de cálcio, fósforo e produto Ca-P

Os níveis basais médios hormonais e bioquímicos não diferiram significativamente ($p > 0,05$) entre os três protocolos de ingestão de CaCO_3 ([tabela 2](#)). Calcemia e fosfatemia apresentaram curvas semelhantes, independentemente do protocolo de ingestão de CaCO_3 . Os níveis médios de Ca estavam abaixo do limite inferior de normalidade e os níveis médios de P estavam no intervalo de referência ([figs. 1 e 2](#)).

Tabela 1 Características gerais e tratamento efetivo da hipocalcemia crônica dos 12 pacientes com hipoparatiroidismo definitivo devido a tireoidectomia total para carcinoma diferenciado de tireoide

Características gerais	n = 12
Idade (anos) ^a	43,3 ± 7,3
Branco ^b	11 (91,7%)
Nível de escolaridade: segundo ano do ensino médio ^b	4 (33,2%)
Várias profissões ^b	7 (58,3%)
Tempo após a tireoidectomia (anos) ^a	8,60 ± 5,4
Uso de suplementação com CaCO ₃ ^b	12 (100%)
Dose de suplementação com CaCO ₃ (mg/dia) ^a	2.141 ± 1193
Ingestão de cálcio elementar (mg/dia) ^a	856 ± 477
Uso de suplemento de calcitriol ^b	10 (83,3%)
Dose do suplemento de calcitriol (µg/dia) ^a	0,38 ± 0,18

^a Valores expressos como média ± DP.

^b n (%); n, número de pacientes; CaCO₃, carbonato de cálcio.

O produto Ca-P permaneceu abaixo de 55 mg²/dL² em todos os momentos e sua variação temporal foi similar nos três protocolos (fig. 3).

As médias do pico, tempo para o pico e AUC para os níveis séricos de Ca, P e produto Ca-P não diferiram de acordo com o protocolo de ingestão de CaCO₃ (tabela 3), mesmo após o ajuste das doses de CaCO₃, Ca elementar e calcitriol (dados não mostrados).

A idade [$r = 0,063$ (água), $r = -0,14$ (suco), $r = 0,08$ (café da manhã)] e as concentrações séricas de 25-Hidroxivitamina D

[$r = 0,18$ (água), $r = 0,28$ (suco), $r = 0,20$ (café da manhã)] não se correlacionaram ($p > 0,05$) com a AUC de Ca.

Discussão

O HipoPT pode ser uma consequência da tireoidectomia total,^{3,20} que é o tratamento mais frequente para CDT,²¹ uma neoplasia cuja incidência aumentou consideravelmente nos últimos anos.^{22,23} Pacientes com HipoPT definitivo exigem tratamento por toda a vida com sais de Ca para controlar a calcemia, a fosfatemia e o produto Ca-P.^{12,24} O CaCO₃ é o sal mais comumente usado com esse propósito devido à sua maior porcentagem de Ca elementar¹³ com boa absorção.¹⁴ Não foram encontrados estudos que avaliaram a calcemia, fosfatemia e o produto Ca-P em diferentes protocolos de ingestão de CaCO₃, em pacientes com HipoPT após tireoidectomia.

Esse estudo comparou três protocolos de suplementação com CaCO₃, equivalente a 500 mg de cálcio elementar. O Ca sérico ao longo do tempo não diferiu em relação ao protocolo. Os níveis médios de Ca sérico permaneceram no limite inferior da normalidade, como recomendado para pacientes com HipoPT.¹² A calcemia de mulheres saudáveis não variou ao longo do tempo após a suplementação com CaCO₃.²⁵ Por outro lado, o Ca sérico de mulheres com síndrome do ovário policístico aumentou significativamente.²⁶ No entanto, a comparação dos resultados do estudo com indivíduos com secreção normal de PTH é inadequada. Além disso, embora os objetivos terapêuticos pareçam ter sido alcançados, a análise individual dos três protocolos de ingestão mostrou que aproximadamente 41% dos valores séricos de Ca estavam abaixo do limite inferior da normalidade. A hipocalcemia pode ter efeitos desconhecidos na saúde.

Os picos de calcemia variaram de 8,6 a 8,9 mg/dL e os tempos para o pico variaram de 152 a 202 minutos, com um AUC de 2.433 a 2.577 mg/dL.min independentemente do protocolo de ingestão de CaCO₃. Os picos permaneceram

Tabela 2 Níveis séricos basais bioquímicos e hormonais

Séricos	Suplementação com CaCO ₃			p-valor
	Água	Suco	Café da manhã	
Cálcio (mg/dL)	8,54 ± 3,32	8,54 ± 3,32	8,73 ± 3,32	0,809
Fósforo (mg/dL)	3,8 ± 0,69	3,74 ± 0,72	4 ± 0,65	0,640
Magnésio (mg/dL)	1,93 ± 0,17	1,88 ± 0,13	1,92 ± 0,17	0,693
Proteína total (g/dL)	6,84 ± 0,58	6,89 ± 0,55	7,05 ± 0,76	0,716
Albumina (g/dL)	3,93 ± 0,38	3,98 ± 0,24	3,98 ± 0,38	0,939
Globulina (g/dL)	2,91 ± 0,34	3,25 ± 1,00	3,08 ± 0,48	0,482
Fosfatase alcalina (U/L)	72,58 ± 12,2	74 ± 15,8	71,33 ± 12,7	0,840
25-Hidroxivitamina D (ng/mL)	32,19 ± 10,2	33,36 ± 11,6	32,87 ± 9,56	0,964
PTH (pg/mL)	12,36 ± 8,66	14,01 ± 9,63	12,46 ± 8,04	0,876
TSH (µLU/mL) ^a	1,21 ± 2,88	0,92 ± 2,01	0,9 ± 2,36	0,896
FT4 (ng/mL)	1,34 ± 0,28	1,35 ± 0,31	1,33 ± 0,38	0,990

Valores expressos como média ± DP. Testes estatísticos: Anova seguido por teste de Tukey.

^a Ajuste na faixa de distribuição (dados assimétricos); significância, $p < 0,05$.

CaCO₃, carbonato de cálcio; FT4, tiroxina livre; PTH, paratormônio; TSH, hormônio tireotrófico.

Valores de referência: cálcio 8,4–10,2 mg/dL; fósforo 2,5–4,5 mg/dL; magnésio 1,6–2,3 mg/dL; proteína total 6,3–8,2 g/dL; albumina 3,5–5 g/dL; globulina 1,4–3,2 g/dL; fosfatase alcalina 35–104 U/L; 25-Hidroxivitamina D 30–60 ng/mL; PTH 11–65 pg/mL; TSH 0,4–4 µLU/mL; FT4 0,8–1,8 ng/mL.

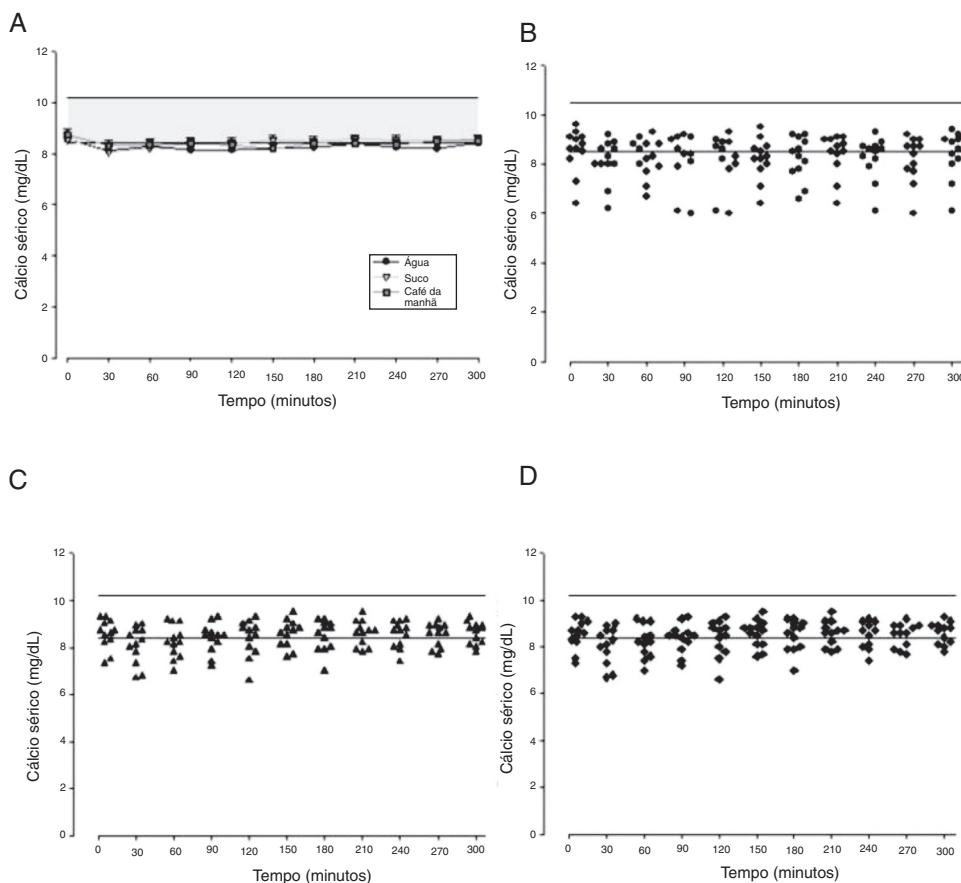


Figura 1 Evolução do cálcio sérico após suplementação com carbonato de cálcio de acordo com as diferentes formas de ingestão. A, médias e erros-padrão; B, C e D, gráficos de dispersão de cálcio sérico em jejum com água, com suco de laranja e após o café da manhã, respectivamente.

na metade inferior da normalidade, o que é desejável em pacientes com HipoPT porque o Ca sérico nesses pacientes deve permanecer baixo, apesar dos efeitos adversos da hipocalcemia.¹² Esses valores são diferentes dos relatados por Tondapu et al.,²⁷ que estudaram a suplementação de CaCO_3 em pacientes submetidos à cirurgia de derivação gástrica em Y de Roux e encontraram um pico de 9,2 mg/dL, tempo para o pico de 126 min e AUC de 3.240 mg/dL.min. Os diferentes resultados são justificados pelo fato de que tanto a calcemia quanto a AUC dependem da ação do PTH, que era normal na amostra estudada.²⁷ O PTH controla a calcemia rigorosamente, conforme demonstrado por um estudo cruzado de mulheres saudáveis que comparou a ingestão de CaCO_3 e placebo e não encontrou diferenças no pico de Ca e AUC.²⁵ Eventualmente, a idade e a suficiência de vitamina D das pacientes pode ter influenciado os resultados obtidos. No entanto, não foram encontradas associações significantes entre esses parâmetros e a AUC do Ca.

O tempo para o pico do estudo foi mais alto do que o relatado em outras pesquisas,²⁷ o que também pode ser o resultado de PTH baixo. Ainda assim, Wang et al.²⁸ avaliaram mulheres saudáveis na pré-menopausa e encontraram um tempo para o pico de Ca de 240 min, mais alto do que o tempo para o pico do estudo. Por outro lado, Heller et al.²⁹ avaliaram mulheres saudáveis na pós-menopausa e encontraram um tempo para o pico de 174 minutos, semelhante ao tempo do estudo.

A fosfatemia de indivíduos normais tem um ritmo circadiano, com um nadir em torno de 10 da manhã e um pico em torno de duas da tarde, geralmente varia de 2,4 a 3,6 mg/dL.³⁰ A fosfatemia é afetada pela ingestão de alimentos. Valderas et al.³¹ avaliaram a fosfatemia durante três horas após uma refeição-padrão e encontraram valores médios de fosfatemia que variaram de 3,1 a 3,5 mg/dL. Às oito horas, o horário da primeira coleta de sangue, a fosfatemia dos participantes variou de 2,7 a 5,7 mg/dL. As últimas amostras de sangue foram coletadas às 13h, quando os indivíduos normais apresentaram elevação discreta de fósforo sérico.³⁰ O pico de fosfatemia, o tempo para o pico e a AUC foram semelhantes nos três protocolos de ingestão de CaCO_3 , independentemente da ingestão de alimentos. Os valores máximos de pico variaram de 4,03 a 4,12 mg/dL, tempo para o pico variou de 135 a 167 min e a AUC variou de 1.052 a 1.203 mg/dL.min. Embora a fosfatemia média estivesse dentro do intervalo de referência, cerca de 10% dos participantes apresentavam níveis de P além dos limites recomendados, especialmente acima, o que pode afetar negativamente seu controle metabólico. No HipoPT, a hiperfosfatemia é quase tão prejudicial quanto a hipocalcemia. A hiperfosfatemia está associada a menor reabsorção óssea³² e calcificação dos gânglios basais³³ e artérias coronárias.^{34,35} Em indivíduos normais, a hiperfosfatemia diminui a calcemia, o que estimula a secreção de PTH e,

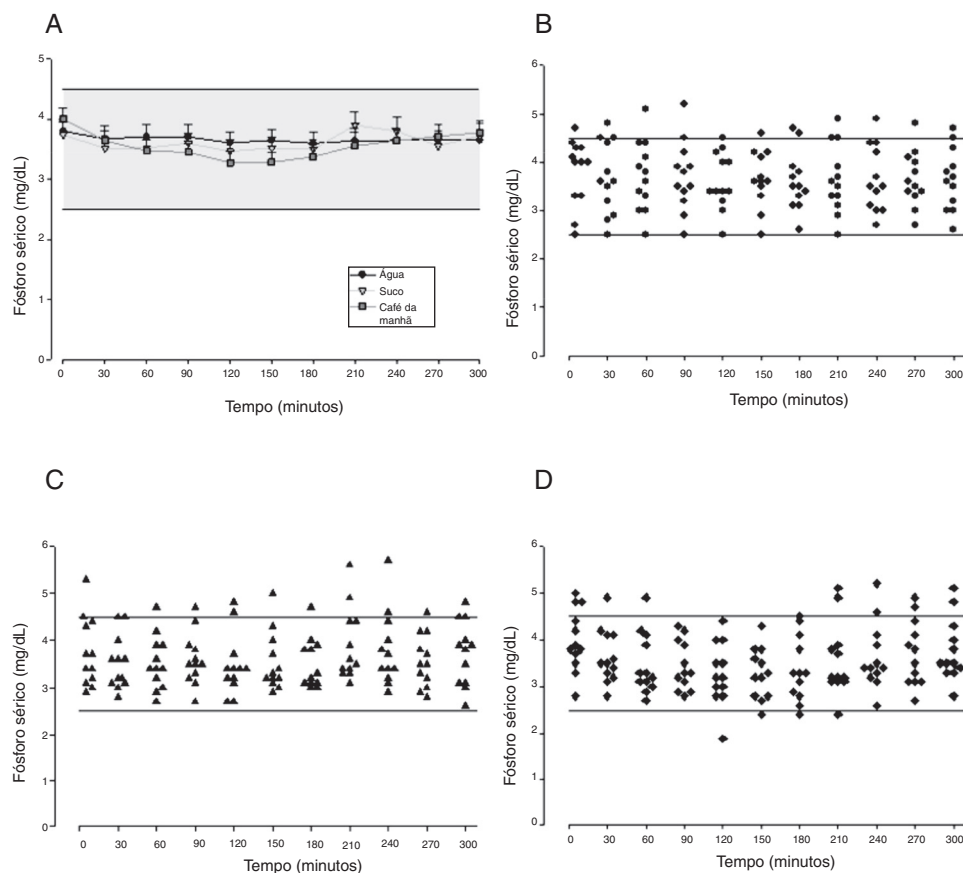


Figura 2 Evolução do fósforo sérico após suplementação com carbonato de cálcio de acordo com as diferentes formas de ingestão. A, médias e erros-padrão; B, C e D, gráficos de dispersão de fósforo sérico em jejum com água, com suco de laranja e após o café da manhã, respectivamente.

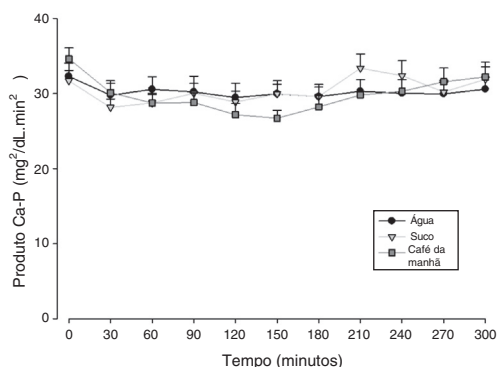


Figura 3 Evolução dos valores do produto cálcio-fósforo (Ca-P) expresso como erro-padrão médio, após suplementação com carbonato de cálcio de acordo com as diferentes formas de ingestão.

consequentemente, aumenta a calcemia. Assim, em pacientes com HipoPT, a hiperfosfatemia piora a hipocalcemia ainda mais, devido à deficiência de PTH.³⁶ A fosfatemia deve ser rigorosamente monitorada para evitar flutuações significativas, uma vez que a hipofosfatemia também pode ter efeitos negativos, pois está associada, por exemplo, a maior mortalidade infantil.³⁷ Curiosamente, por causa da

hipocalcemia, o CaCO_3 também pode ser usado para controlar a hiperfosfatemia.³⁸

No HipoPT, o produto Ca-P deve ficar abaixo de $55 \text{ mg}^2/\text{dL}^2$,³⁹ para evitar a precipitação de complexos do produto Ca-P em tecidos moles, como gânglios basais, cristalino e rins,¹¹ e calcificação vascular,^{33,40,41} especialmente nas artérias coronárias.³⁵ Além dos processos orgânicos, distúrbios neuropsicológicos têm sido associados a alterações no produto Ca-P.⁴² No HipoPT não tratado, a calcemia diminui e a fosfatemia aumenta, de modo que o produto Ca-P não deveria mostrar alteração. Na verdade, esse produto não se alterou em ratos submetidos à paratireoidectomia.³² No entanto, quando esses pacientes recebem suplementos de Ca para corrigir a hipocalcemia, o produto Ca-P pode aumentar. No presente estudo, todos os valores do produto Ca-P estavam abaixo do limite superior recomendado e os valores médios do produto Ca-P foram semelhantes nos três protocolos de ingestão de CaCO_3 .

Este estudo tem algumas limitações, como o pequeno tamanho da amostra. No entanto, o tamanho da amostra foi calculado estatisticamente com base no desenho do estudo. Outra limitação é a dose relativamente baixa de Ca usada (500 mg de Ca elementar), o que pode ter contribuído para as variações temporais similares dos parâmetros do estudo nos três protocolos de ingestão de CaCO_3 . Ainda assim, outros estudos que usaram a mesma dose observaram

Tabela 3 Pico máximo, tempo para o pico e área sob a curva de cálcio e fósforo séricos e área sob a curva do produto cálcio-fósforo

Sérico		Suplementação com CaCO ₃			p-valor
		Água	Suco de laranja	Café da manhã	
Cálcio	Pico máximo (mg/dL)	8,63 ± 0,87	8,77 ± 0,55	8,95 ± 0,38	0,477
	Tempo para o pico (min)	202,5 ± 85,9	182,5 ± 57,8	152,5 ± 94,5	0,326
	AUC (mg/dL.min)	2433 ± 239	2577 ± 214	2506 ± 121	0,226
Fósforo	Pico máximo (mg/dL)	4,04 ± 0,76	4,03 ± 0,69	4,12 ± 0,66	0,945
	Tempo para o pico (min)	142 ± 92,1	135 ± 99,0	167 ± 107	0,706
	AUC (mg/dL.min)	1203 ± 173	1052 ± 119	1128 ± 320	0,981
Produto Ca-P	Pico máximo (mg ² /dL ²)	34,3 ± 6,55	35,8 ± 7,34	34,5 ± 6,41	0,827
	Tempo para o pico (min)	180 ± 85,9	187 ± 85,9	192 ± 100	0,944
	AUC (mg ² /dL.min ²)	9038 ± 1645	8846 ± 1365	9094 ± 1095	0,900

Valores expressos como média ± DP.

Testes estatísticos: Anova seguido por teste de Tukey; significância: $p < 0,05$.

AUC, área sob a curva; CaCO₃, carbonato de cálcio; produto Ca-P, produto cálcio-fósforo.

mudanças significantes, com aumento da calcemia.^{26,29,43} Além disso, a dose de estudo seria a dose recomendada para pacientes com HipoPT, uma vez que a dose recomendada de 1-3g de Ca elementar por dia é dividida em duas ou três doses.² De fato, uma vez que a solubilidade intestinal máxima do CaCO₃ é atingida, doses mais elevadas não serão absorvidas.⁴⁴ Outra limitação seria a avaliação do Ca sérico total em vez do Ca ionizado, que é efetivamente ativo no sangue. No entanto, a medida do Ca total é mais disponível na prática clínica e, como não houve diferenças entre os níveis séricos de albumina nas três situações avaliadas, considerou-se que essa medida poderia ser usada.² Apesar das limitações, o presente estudo é o primeiro a avaliar a variação temporal da calcemia e da fosfatemia após a suplementação com CaCO₃ em pacientes com HipoPT. Além disso, esse distúrbio endócrino pode ser um modelo para a avaliação do CaCO₃ em si, sem a influência do PTH nas variações temporais de calcemia e fosfatemia. Uma vez que nossos achados sugerem que uma melhor absorção de Ca nos pacientes com HipoPT não requerem a ingestão do sal após as refeições, talvez essa conclusão possa ser extrapolada para outras condições que requerem suplementação de Ca.

Conclusão

As variações temporais de calcemia, fosfatemia e do produto Ca-P em mulheres com hipoparatiroidismo definitivo secundário à tireoidectomia total são semelhantes independentemente do protocolo de suplementação de CaCO₃ (água, suco ou café da manhã). Portanto, considerando apenas a calcemia e a fosfatemia, essas pacientes podem ingerir CaCO₃ com água ou suco de laranja, ou após o café da manhã, após um jejum durante a noite.

Financiamento

Este estudo teve apoio financeiro do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), nº 130424 / 2013-7, e não teve influência no projeto do estudo, nem

na coleta, análise e interpretação de dados, ou na escrita do manuscrito.

Conflitos de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

Agradecimentos

Ao CNPq pela bolsa de mestrado (Loraine Gollino), bem como a Marcia Tonin Rigotto Carneiro, Ana Paola Pilot Oliveira e Daniela Gonçalves, da Unidade de Pesquisa Clínica (Upeclin) da Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista (Unesp). E à Dra. Maria Salette Sartori por seu incomensurável apoio para a feitura deste estudo.

Referências

1. Khan MI, Waguespack SG, Hu MI. Medical management of post-surgical hypoparathyroidism. *Endocr Pract.* 2011;17:18–25.
2. Shoback D. Hypoparathyroidism. *N Engl J Med.* 2008;359:391–403.
3. Ernandes-Neto M, Tagliarini JV, López BE, Padovani CR, Marques MA, Castilho EC, et al. Fatores que influenciam no resultado das tireoidectomias. *Braz J Otorrinolaringol.* 2012;78:63–9.
4. Mitchell DM, Regan S, Cooley MR, Lauter KB, Vrla MC, Becker CB, et al. Long-term follow-up of patients with hypoparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97:4507–14.
5. Underbjerg L, Sikjaer T, Mosekilde L, Rejnmark L. Cardiovascular and renal complications to postsurgical hypoparathyroidism: a Danish nationwide controlled historic follow-up study. *J Bone Miner Res.* 2013;28:2277–85.
6. Nawrot I, Pragacz A, Pragacz K, Grzesiuk W, Barczyński M. Total thyroidectomy is associated with increased prevalence of permanent hypoparathyroidism. *Med Sci Monit.* 2014;20:1675–81.
7. Kudo T, Miyauchi A, Ito Y, Yabuta T, Inoue H, Higashiyama T, et al. Serum calcitonin levels with calcium loading tests before and after total thyroidectomy in patients with thyroid diseases other than medullary thyroid carcinoma. *Endocr J.* 2011;58:217–21.
8. Houlton JJ, Pechter W, Steward DL. PACU PTH facilitates safe outpatient total thyroidectomy. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2011;144:43–7.

9. Atiq MT, Joarder AH, Alam MM, Hossain MA, Biswas SS. Analysis of post operative complications following total thyroidectomy. *Mymensingh Med J.* 2011;20:238–44.
10. Dedivitis RA, Aires FT, Cernea CR. Hypoparathyroidism after thyroidectomy: prevention, assessment and management. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg.* 2017;25:142–6.
11. Bilezikian JP, Khan A, Potts JT Jr, Brandi ML, Clarke BL, Shoback D, et al. Hypoparathyroidism in the adult: epidemiology, diagnosis, pathophysiology, target-organ involvement, treatment, and challenges for future research. *J Bone Miner Res.* 2011;26:2317–37.
12. Campos RO, Giorelli G, Leal E, Ferreira VMSG. Handling hypoparathyroidism. In: Vilar L, editor. *Endocrinologia clínica.* 5^a ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan SA; 2013. p. 915–35.
13. Charles P. Calcium absorption and calcium bioavailability. *J Intern Med.* 1992;231:161–8.
14. Dolinska B, Mikulska A, Caban A, Ostrozka-Cieslik A, Ryszka F. A model for calcium permeation into small intestine. *Biol Trace Elem Res.* 2011;142:456–64.
15. Schäffler A. Hormone replacement after thyroid and parathyroid surgery. *Dtsch Arztebl Int.* 2010;107:827–34.
16. Heaney RP, Smith KT, Recker RR, Hinders SM. Meal effects on calcium absorption. *Am J Clin Nutr.* 1989;49:372–6.
17. Kashyap AS, Kashyap S. Hypoparathyroidism unmasked by alendronate. *Postgrad Med J.* 2000;76:417–9.
18. Sanwalka NJ, Khadilkar AV, Chiplonkar SA, Khadilkar VV, Mughal MZ. Galacto-fructo-oligosaccharide fortification of fermented non-dairy snack enhances calcium absorption in healthy adolescent girls. *Int J Food Sci Nutr.* 2012;63:343–52.
19. Braga DM. Planejamento e análise de estudos de bioequivalência: comparação de delineamento do tipo cross-over. Dissertação, Universidade Federal de Minas Gerais. Belo Horizonte: Instituto de Ciências Exatas; 2008.
20. Rapoport A, Curioni OA, Amar A, Dedivitis RA. Review of survival rates 20-years after conservative surgery for papillary thyroid carcinoma. *Braz J Otorhinolaryngol.* 2015;81:389–93.
21. Rosário PW, Ward LS, Carvalho GA, Graf H, Maciel RMB, Maciel LMZ, et al. Thyroid nodules and differentiated thyroid cancer: update of the Brazilian consensus. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2013;57:240–64.
22. Girardi FM, Barra MB, Zettler CG. Analysis of pattern of occurrence of thyroid carcinoma between 2001 and 2010. *Braz J Otorhinolaryngol.* 2015;81:541–8.
23. Veiga LH, Neta G, Aschebrook-Kilfoy B, Ron E, Devesa SS. Thyroid cancer incidence patterns in Sao Paulo, Brazil, and the U.S. SEER program, 1997–2008. *Thyroid.* 2013;23:748–57.
24. Puzziello A, Rosato L, Innaro N, Orlando G, Avenia N, Perigli G, et al. Hypocalcemia following thyroid surgery: incidence and risk factors. A longitudinal multicenter study comprising 2,631 patients. *Endocrine.* 2014;47:537–42.
25. Hanzlik RP, Fowler SC, Fisher DH. Relative bioavailability of calcium from calcium formate, calcium citrate, and calcium carbonate. *J Pharmacol Exp Ther.* 2005;313:1217–22.
26. Asemi Z, Foroozanfard F, Hashemi T, Bahmani F, Jamilian M, Esmailzadeh A. Calcium plus vitamin D supplementation affects glucose metabolism and lipid concentrations in overweight and obese vitamin D deficient women with polycystic ovary syndrome. *Clin Nutr.* 2015;34:586–92.
27. Tondapu P, Provost D, Adams-Huet B, Sims T, Chang C, Sakhaee K. Comparison of the absorption of calcium carbonate and calcium citrate after Roux-en-Y Gastric Bypass. *Obes Surg.* 2009;19:1256–61.
28. Wang H, Bua P, Capodice J. A comparative study of calcium absorption following a single serving administration of calcium carbonate powder versus calcium citrate tablets in healthy premenopausal women. *Food Nutr Res.* 2014;58, <http://dx.doi.org/10.3402/fnr.v58.23229>.
29. Heller HJ, Greer LG, Haynes SD, Poindexter JR, Pak CY. Pharmacokinetic and pharmacodynamic comparison of two calcium supplements in postmenopausal women. *J Clin Pharmacol.* 2000;40:1237–44.
30. Trivedi H, Szabo A, Zhao S, Cantor T, Raff H. Circadian variation of mineral and bone parameters in end-stage renal disease. *J Nephrol.* 2015;28:351–9.
31. Valderas JP, Padilla O, Solari S, Escalona M, González G. Feeding and bone turnover in gastric bypass. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99:491–7.
32. Wergedal J, Stauffer M, Baylink D, Rich C. Inhibition of bone matrix formation, mineralization, and resorption in thyroparathyroidectomized rats. *J Clin Invest.* 1973;52:1052–8.
33. Goswami R, Sharma R, Sreenivas V, Gupta N, Ganapathy A, Das S. Prevalence and progression of basal ganglia calcification and its pathogenic mechanism in patients with idiopathic hypoparathyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2012;77:200–6.
34. Galassi A, Spiegel DM, Bellasi A, Block GA, Raggi P. Accelerated vascular calcification and relative hypoparathyroidism in incident haemodialysis diabetic patients receiving calcium binders. *Nephrol Dial Transplant.* 2006;21:3215–22.
35. Kwak SM, Kim JS, Choi Y, Chang Y, Kwon MJ, Jung JG, et al. Dietary intake of calcium and phosphorus and serum concentration in relation to the risk of coronary artery calcification in asymptomatic adults. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2014;34:1763–9.
36. Fukumoto S, Namba N, Ozono K, Yamauchi M, Sugimoto T, Michigami T, et al. Causes and differential diagnosis of hypocalcemia – recommendation proposed by expert panel supported by ministry of health, labour and welfare, Japan. *Endocr J.* 2008;55:787–94.
37. Kimutai D, Maleche-Obimbo E, Kamenwa R, Murila F. Hypo-phosphataemia in children under five years with kwashiorkor and marasmic kwashiorkor. *East Afr Med J.* 2009;86:330–6.
38. Malberti F. Hyperphosphataemia: treatment options. *Drugs.* 2013;73:673–88.
39. Bollerslev J, Rejnmark L, Marcocci C, Shoback DM, Sitges-Serra A, van Biesen W, et al. European Society of Endocrinology Clinical Guideline: treatment of chronic hypoparathyroidism in adults. *Eur J Endocrinol.* 2015;173:G1–20.
40. Cozzolino M, Brancaccio D. Optimising the treatment of hyperphosphatemia and vascular calcification in chronic kidney disease. *Expert Opin Emerg Drugs.* 2007;12:341–3.
41. Terai K, Nara H, Takakura K, Mizukami K, Sanagi M, Fukushima S, et al. Vascular calcification and secondary hyperparathyroidism of severe chronic kidney disease and its relation to serum phosphate and calcium levels. *Br J Pharmacol.* 2009;156:1267–78.
42. Aggarwal S, Kailash S, Sagar R, Tripathi M, Sreenivas V, Sharma R, et al. Neuropsychological dysfunction in idiopathic hypoparathyroidism and its relationship with intracranial calcification and serum total calcium. *Eur J Endocrinol.* 2013;168:895–903.
43. Martini L, Wood RJ. Relative bioavailability of calcium-rich dietary sources in the elderly. *Am J Clin Nutr.* 2002;76:1345–50.
44. Goss SL, Lemons KA, Kerstetter JE, Bogner RH. Determination of calcium salt solubility with changes in pH and P(CO₂), simulating varying gastrointestinal environments. *J Pharm Pharmacol.* 2007;59:1485–92.