

Hipofosfatemia em doentes internados: do diagnóstico ao tratamento

Hypophosphatemia in hospitalized patients: from diagnosis to treatment

Ana Maia Silva¹, Cláudia Freitas²

¹ Interna de Endocrinologia, Serviço de Endocrinologia, Hospital de Santo António, Centro Hospitalar do Porto, EPE.

² Assistente Hospitalar de Endocrinologia, Serviço de Endocrinologia, Hospital de Santo António, Centro Hospitalar do Porto, EPE.

Correspondência: Ana Maia da Silva › Serviço de Endocrinologia › Hospital de Santo António, Centro Hospitalar do Porto, EPE › Largo Prof. Abel Salazar - Edifício Neoclássico › 4099-001 PORTO › anamaiasilva@gmail.com

Aceitação: Artigo recebido em 15/10/2010, revisto em 24/10/2010 e aceite para publicação em 05/01/2011.

RESUMO

A hipofosfatemia é a diminuição da concentração sérica do ião fósforo. É um défice frequente em alguns subgrupos de doentes internados, podendo provocar anomalias graves ao nível da actividade enzimática e homeostasia ácido-base em vários sistemas de órgãos.

Pode ser provocada pela redistribuição do fósforo do espaço extracelular para o intracelular, pela insuficiente absorção intestinal deste elemento ou pela sua excessiva eliminação renal.

A detecção do mecanismo subjacente à hipofosfatemia permite uma abordagem terapêutica precoce, quer pela eliminação ou correcção do factor desencadeante *per se*, quer associando o tratamento farmacológico que, na maior parte das situações de doentes não-críticos, deve ser desencadeado pela suplementação por via oral.

PALAVRAS-CHAVE

Hipofosfatemia; Rabdomiólise; Anemia hemolítica.

SUMMARY

Hypophosphatemia, a low serum phosphorus concentration, is frequently a problem in some groups of hospitalized patients and may have serious implications on several cellular mechanisms and acid-base homeostasis.

It is determined by three major factors, namely redistribution of phosphorus, decreased absorption of phosphorus or increased phosphorus urinary excretion.

By detecting hypophosphatemia's cause, one can early initiate its treatment by correcting or eliminating the precipitating mechanism or by adding pharmacologic treatment, most of the time based on oral supplementation, on non-critical patients.

KEY-WORDS

Hypophosphatemia; Rhabdomyolysis; Hemolytic anemia.

INTRODUÇÃO

O fósforo é um elemento essencial no organismo, assumindo um papel muito importante na estrutura e mecanismos celulares, na regulação de processos enzimáticos variados e na homeostasia ácido-base¹.

Alguns alimentos disponíveis na dieta fornecem grandes quantidades de fósforo ao organismo, como alguns tipos de queijo (que podem mesmo fornecer mais de 700mg de fósforo por cada 100g de alimento), as castanhas, as amêndoas, os ovos de galinha, o leite condensado e vários tipos de carne².

A hipofosfatemia é a diminuição da concentração sérica do ião fósforo que, no entanto, não é doseado na sua forma elementar mas sob a forma de ortofosfatos inorgânicos [10% ligados a proteínas, 5% em complexos com o cálcio e magnésio e 85% sob as formas monovalente ($H_2PO_4^-$) e divalente (HPO_4^{2-}) de fósforo¹.

A concentração normal de fósforo é um pouco variável de acordo com os laboratórios, mas, de uma forma consensual, é aceite que valores entre 0.32-0.8mmol/L (1-2.5 mg/dL) definem uma hipofosfatemia moderada e valores inferiores a 0.32mmol/L (inferiores a 1 mg/dL) definem uma hipofosfatemia grave^{1,3,4}.

A prevalência da hipofosfatemia é muito dependente das características da população em estudo. Geralmente atinge 5% dos doentes hospitalizados e em maior risco estão os alcoólicos (até 30-50%), as vítimas de sépsis e trauma, os doentes malnutridos e os pacientes em cetoacidose diabética. A hipofosfatemia grave, no entanto, é uma situação mais rara, ocorrendo em menos de 1% dos hospitalizados^{1,3,5,6,7}.

Os 3 mecanismos etiológicos para o desenvolvimento de hipofosfatemia são a redistribuição do fósforo do espaço extracelular para o intracelular, a diminuição da absorção intestinal de fósforo e o aumento da sua excreção urinária^{1,3,4,8}.

Redistribuição do espaço extracelular para o intracelular:

Este é um mecanismo frequente em doentes internados.

Pode ocorrer em situações de alcalose respiratória (a causa mais comum), por hiperventilação secundária a situações como ansiedade ou dor. A consequente hipocapnia e o aumento do pH ao nível do interior das células estimulam a actividade da fosfofrutocínase e da glicólise consumindo fósforo e estimulam também a recaptação muscular de fósforo. Em situações de hipocapnia significativa (paCO₂ inferior a 20 mmHg) a hipofosfatemia pode ser grave mesmo em indivíduos normais.

Outro mecanismo subjacente ao desvio de fósforo é a síndrome da realimentação⁹. Também designado por “refeeding syndrome”, pode verificar-se durante a realimentação em hidratos de carbono de indivíduos malnutridos ou aquando do reinício de alimentação *per os* após nutrição parentérica. O mecanismo envolvido é o aumento da libertação de insulina, que promove esse desvio de fósforo para o interior das células, embora o aumento da produção de ATP, 2,3-DPG e CPK também possam contribuir. Geralmente são hipofosfatemias moderadas excepto se houver um défice prévio de fósforo associado.

Para o desvio extracelular/intracelular podem ainda contribuir, embora em menor grau, a alcalose metabólica, o “hungry bone syndrome” (por deposição óssea de fósforo e cálcio durante o pós-operatório imediato de paratiroidectomia por hiperparatiroidismo), as leucemias e tumores muito replicativos, a infusão de insulina (ou de glicose em indivíduos insulinocompetentes) e por último a correcção da acidose respiratória e o início da ventilação mecânica em doentes com doença pulmonar crónica obstrutiva.

Diminuição da absorção intestinal de fósforo

Este mecanismo depende da redução da acção do receptor intestinal de fósforo (co-

transportador NaPi-IIb), habitualmente regulado pela concentração sérica de fósforo, vitamina D, acidose metabólica, factor de crescimento endotelial e estrogénios.

Raramente causa hipofosfatemia *per se*, dado existirem mecanismos compensadores, como a reabsorção renal, mas pode ser importante se associada a diarreia crónica ou a história de ingestão de antiácidos de alumínio ou magnésio (quelantes do fósforo). A hipovitaminose D e o hiperparatiroidismo secundário também podem provocar diminuição da absorção intestinal de fósforo.

Aumento da excreção urinária de fósforo

A maior excreção urinária de fósforo, ou a excreção inapropriadamente normal num doente com algum grau prévio de hipofosfatemia, pode ter várias etiologias. Pode resultar do défice de acção dos factores que estimulam o co-transportador de NaPi tipo I, II e III no túbulo proximal renal, como a hormona de crescimento, hormona tiroideia ou insulina, do excesso de acção de factores inibitórios (paratormona, como no hiperparatiroidismo primário, peptídeo natriurético auricular ou factor de crescimento dos fibroblastos -FGF23-responsável pela inibição da reabsorção de fosfato e da síntese de calcitriol) ou ainda de defeitos tubulares renais (desde síndrome de Fanconi, acção de fármacos como diuréticos tiazídicos e metolazona ou ferro endovenoso ou ainda outras patologias do metabolismo fosfocálcico (como raquitismo hipofosfatémico ligado ao X ou osteomalácia oncogénica, em que há produção de hormonas fosfatúricas). O hiperparatiroidismo primário, apesar de tudo, geralmente causa apenas hipofosfatemia moderada, graças à mobilização de fosfato a partir do osso e do aumento da sua absorção intestinal.

SINTOMATOLOGIA

A sintomatologia associada à hipofosfa-

temia surge geralmente para valores de fósforo inferiores a 0.64mmol/L (2mg/dL) mas os sintomas graves geralmente associam-se a níveis de fósforo <0.32mmol/L (1mg/dL)^{10,11}. Resultam da menor produção de 2,3-DFG, da maior afinidade da hemoglobina para o O₂, da menor disponibilidade de oxigénio ao nível tecidual e da menor produção de fontes de energia sob a forma de ATP.

Pode manifestar-se em diversos sistemas de órgãos^{1,3,4,12}:

Músculo-esquelético:

A rabdomiólise, que resulta de uma miopatia subclínica é geralmente apenas detectada em estudos analíticos e cursa com elevações de CPK mais de 1.5 vezes acima do limite superior do normal. As situações de rabdomiólise clinicamente graves têm sido mais frequentemente associadas ao alcoolismo. Resultam de aumento da captação celular de fósforo e das perdas intestinais, associado a uma fosfatúria inadequada.

A osteomalácia hipofosfatémica pode igualmente ser uma manifestação de hipofosfatemia a nível muscular. Provoca fraqueza muscular mas por atrofia muscular e não miopatia. Analiticamente revela-se por elevação significativa da fosfatase alcalina, com níveis de CPK normais.

Sanguíneo:

Podem existir anomalias tanto a nível das hemácias como dos leucócitos e plaquetas. Assim, a hipofosfatemia pode provocar anomalias da deformabilidade dos glóbulos vermelhos e facilitar a anemia hemolítica e pode reduzir a sua semi-vida, o que geralmente acontece para hipofosfatemias inferiores a 0.16mmol/L (0.5mg/dL). Relativamente aos leucócitos, pode haver disfunção da sua capacidade fagocítica e quimiotáctica (para hipofosfatemias graves), o que pode em parte explicar o relato de taxas elevadas de sépsis após a realimentação de doentes mal-nutridos. A trombocitopenia e defeitos da coagula-

ção podem também ser promovidos pela hipofosfatemia.

Respiratório:

A este nível pode haver insuficiência respiratória e dificuldade de desmame da ventilação mecânica, resultantes da fraqueza dos músculos envolvidos na respiração, embora geralmente não se possa relacionar o grau de hipofosfatemia com a gravidade da disfunção respiratória. Alguns autores têm descrito o maior risco de hipofosfatemia em alguns grupos de doentes respiratórios crônicos, como aqueles que fazem derivados de xantinas, corticoesteróides, diuréticos de ansa e beta-bloqueadores.

Cardiovascular:

A contractilidade miocárdica pode ser afectada pela deficiente produção de ATP e a depressão da contractilidade miocárdica pode mesmo condicionar insuficiência cardíaca congestiva em situações de hipofosfatemia grave, num efeito demonstrado para já em estudos com animais e reversível após tratamento¹³. Em estudos com humanos, no entanto, os resultados são mais discrepantes.

Metabólico:

Da hipofosfatemia pode resultar disfunção do metabolismo dos hidratos de carbono com diminuição da sensibilidade à insulina, o que pode agravar o défice inicial de fósforo dada a influência daquela hormona na reabsorção renal de fósforo. Esta disfunção pode ocorrer tanto em situações de hiperglicemia como em estados de normoglicemia.

Sistema nervoso central:

A hipofosfatemia pode originar encefalopatia metabólica, por isquemia tecidual. Têm sido descritos vários casos de parestesias, alteração do estado neurológico, polineuropatia, convulsões e mesmo coma em doentes com hipofosfatemia grave.

DIAGNÓSTICO

Perante um doente com hipofosfatemia, importa em primeiro lugar identificar o mecanismo etiológico subjacente, para o que a colheita da anamnese é fundamental. Assim, à cabeceira do doente, poderão desde logo ser identificadas algumas situações de risco como diarreia, consumo de antiácidos ou diuréticos tiazídicos, ansiedade, dor ou outras, potencialmente causadoras de hipofosfatemia.

Posteriormente, para aprofundar a investigação e entender até a adequação da resposta renal a estas situações, deve ser calculada a excreção renal de fosfato. Este parâmetro pode ser avaliado de 2 formas¹⁴: através do doseamento de fósforo na urina de 24 horas ou através do cálculo da excreção fraccionada (EF) de fosfato ($EF_{PO_4} = \frac{U_{PO_4} \times P_{Cr}}{U_{Cr} \times P_{PO_4}} \times 100$, sendo U_{PO_4} e U_{Cr} a concentração urinária de fósforo e creatinina, respectivamente e P_{Cr} e P_{PO_4} a concentração sérica de fósforo e creatinina, respectivamente), valor normalmente situado entre 5 e 20%.

Perante uma situação de hipofosfatemia, uma EF_{PO_4} inferior a 5% ou uma fosfatúria de 24h inferior a 100mg significa uma resposta poupadora renal de fósforo que é apropriada. Assim, deve suspeitar-se de patologias associadas a redistribuição do fósforo do espaço extracelular para o intracelular ou de situações clínicas que cursem com diminuição da absorção intestinal de fósforo. É importante o estudo com uma gasimetria para avaliar distúrbios do metabolismo ácido-base, mais frequentemente a alcalose respiratória.

Se a EF_{PO_4} for inferior a 5% ou se for registada uma fosfatúria de 24h superior a 100mg, está-se perante uma perda elevada ou inapropriadamente normal de fósforo. Nesse caso, deve pensar-se em patologias associadas a aumento da perda renal de fósforo, como o hiperparatiroidismo (associado ou não a hipovitaminose D), a síndro-

me de Fanconi, a osteomalácia oncogénica, entre outros. Os doseamentos séricos de cálcio, ácido úrico, creatinina, vitamina D e PTH, bem como o doseamento de glicose e outros metabolitos na urina de 24 horas são fundamentais para o diagnóstico.

TRATAMENTO

O tratamento da hipofosfatemia deve ser dirigido, primeiramente, à correcção da patologia subjacente, nas situações em que isso tiver sido determinado e seja possível (por exemplo a hipovitaminose D, o hiperparatiroidismo primário e a diarreia)^{1,4}.

Para a suplementação farmacológica com fosfato^{1,14,15}, a via endovenosa acarreta riscos acrescidos, nomeadamente de hipocalcemia, insuficiência renal e arritmias fatais, impedindo a sua generalização a todos os doentes com deficiência de fósforo e implicando uma monitorização clínica rigorosa. Esta via aplica-se em situações de hipofosfatemia inferior a 0.3mmol/L (1mg/dL), portanto, graves, naquelas que, apesar de analiticamente classificáveis como moderadas, são igualmente graves do ponto de vista clínico porque podem pôr em risco a vida do doente, dado associarem-se a sintomas como rabdomiólise grave sem outro motivo aparente e anemia hemolítica. Aplica-se ainda em hipofosfatemias moderadas (0.3-0.8 mmol/L ou 1-2.5 mg/dL) em doentes sob ventilação invasiva. Este tratamento endovenoso é feito com recurso a ampolas de fosfato monopotássico (ampolas de 10ml contêm 310 mg de fósforo) ou de glicerosfosfato dissódico (ampolas de 20ml contêm 620 mg de fósforo), nas doses de 0.08 a 0.16 mmol/L (2.5mg/Kg a 5mg/Kg), em infusões de 2 a 6 horas e com um controlo analítico rigoroso posterior. O tratamento deve passar para a via oral quando o fósforo atingir os 0.6mmol/L (2mg/mL), aproximadamente.

Doentes com hipofosfatemias moderadas que não estejam ventilados ou com

hipofosfatemias ligeiras, devem ser tratados por via oral. Para tal, existem geralmente disponíveis formulações a nível hospitalar, como de fosfato dissódico (1000 mg/dia de fósforo, em doses divididas e administradas após as refeições). Esta suplementação implica igualmente um controlo analítico posterior (geralmente a cada 2 a 3 dias), para ajuste de doses ou mesmo suspensão do tratamento.

O uso de sais potássicos e sódicos deve, no entanto, merecer cuidados nalguns doentes, como aqueles com doença cardíaca, hipernatremia e insuficiência hepática, estando mesmo contra-indicado em situações de hipercaliémia, doença de Addison, hiperfosfatemia, urolitíase infectada e doentes com insuficiência renal grave.

CETOACIDOSE DIABÉTICA

Na diabetes mellitus mal controlada, é frequente haver depleção de fósforo, associado frequentemente à hiperfosfatúria.

Na cetoacidose diabética, essa hipofosfatemia pode ter uma apresentação mais aguda, mas de uma forma geral é autolimitada e sem repercussões clínicas graves, como rabdomiólise ou hemólise¹⁶. Os ensaios clínicos randomizados de carácter prospectivo até agora disponíveis sobre o benefício do tratamento da hipofosfatemia na cetoacidose diabética, não têm demonstrado vantagens no que respeita à duração da descompensação aguda ou mesmo morbi-mortalidade dos doentes^{17,18}, além de que essa suplementação pode associar-se a efeitos indesejáveis como hipomagnesemia ou hipocalcemia¹⁹.

Por tal, o tratamento da hipofosfatemia na cetoacidose diabética não está universalmente recomendado. Não obstante, poderá ser ponderado em situações de depleção grave de fósforo (<0.3mmol/L ou 1mg/dL) ou aquelas associadas a situações que possam comprometer a vida do doente, como

anemia hemolítica ou disfunção cardio-respiratória grave²⁰.

CONCLUSÃO

O fósforo é um elemento fundamental no equilíbrio do organismo, sendo fundamental para a estrutura e mecanismos celulares, regulação enzimática e homeostasia ácido-base.

A hipofosfatemia resulta da ingestão e/ou absorção inadequadas de fósforo, da redistribuição do espaço extracelular para o intracelular ou da sua excreção renal excessiva.

O rim exerce um papel fundamental na regulação da homeostasia do fósforo, pelo que, na abordagem de uma hipofosfatemia, deve ser sempre avaliado o grau de adequação da resposta renal a essa situação clínica.

De uma forma geral, o tratamento endovenoso agressivo das hipofosfatemias apenas é necessário em situações de hipofosfatemia grave ou moderadas associadas a rabdomiólise ou anemia hemolítica severas ou ainda em doentes ventilados; as restantes situações devem ser abordadas com tratamento por via oral.

Não têm sido demonstrados benefícios inequívocos para a suplementação de fósforo na cetoacidose diabética, embora essa deva ser uma situação a ponderar nos casos de hipofosfatemia grave.

A hipofosfatemia grave não tratada pode resultar em hemólise, rabdomiólise ou insuficiência respiratória, pelo que não deve ser descurada na abordagem clínica diária aos doentes internados.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Amanzadeh Janshid, Reilly R F. Hypophosphatemia: na evidence-based approach to its clinical consequences and management. *Natura Clinical Practice Nephrology*. March 2006; Vol 2, No 3.
2. Nutrient Data Laboratory, United States Department of Agriculture. www.nal.usda.gov/fnic/foodcomp/Data/SR17/wtrank/sr17a305.pdf; accessed 01.09.2010.
3. Gaasbeek A, Meinders AE. Hypophosphatemia: an update on its etiology and treatment. *Am J Med* 2005;118:1094.
4. Subramanian R, Khardori R. Severe hypophosphatemia. Pathophysiologic implications, clinical presentations and treatment. *Medicine (Baltimore)* 2000;79:1.
5. Sumukadas D, Jenkinson, Witham M D. Associations and consequences of hypophosphatemia in older hospitalised women. Published electronically 4 November 2008. doi: 10.1093/ageing/afn244.
6. Larsson L, Rebel K, Sorbo B. Severe hypophosphatemia – a hospital survey. *Acta Med Scand* 1983;214:221.
7. Knochel J P. Hypophosphatemia. *Clin Nephrol* 1977;7(4):131-7.
8. Agus Zalman S. Causes of hypophosphatemia. www.uptodate.com 2010; accessed 04.05.2010.
9. Marinella MA. Refeeding syndrome and hypophosphatemia. *J Intensive Care Med* 2005;20:155.
10. Haley J, Bulvik S. Severe hypophosphatemia in hospitalized patients. *Arch Intern Med* 1988;148:153.
11. Lentz RD, Brown DM, Kjellstrand CM. Treatment of severe hypophosphatemia. *Ann Intern Med* 1978;89:941.
12. Travis S F, Sugerman H J, Ruberg R L et al. Alterations of red-cell glycolytic intermediates and oxygen transport as a consequence of hypophosphatemia in patients receiving intravenous hyperalimentation. *N Engl J Med* 1971;285:763.
13. Fuller T J, et al. Reversible depression in myocardial performance in dogs with experimental phosphorus deficiency. *J Clin Invest* 1978;62:1194-1200.
14. Agus Zalman S. Diagnosis and treatment of hypophosphatemia. www.uptodate.com 2010; accessed 04.05.2010.
15. Potassium phosphate and sodium phosphate: Drug information. www.uptodate.com 2010; accessed 04.05.2010.
16. Shilo S, Werner D, Hershko C. Acute haemolytic anemia caused by severe hypophosphatemia in diabetic ketoacidosis. *Acta Haematol* 1985;73:55.
17. Fisher J N, Kitabchi A E. A randomized study of phosphate therapy in the treatment of diabetic ketoacidosis. *J Clin Endocrinol Metab* 1983;57:177.
18. Wilson H K, Keuer S P, Lea A S, et al. Phosphate therapy in diabetic ketoacidosis. *Arch Intern Med* 1982;142:517.
19. Zipf W B, Bacon G E, Spencer M L, Kelch R P, Hopwood N J, Kawker C D. Hypocalcemia, hypomagnesemia, and transient hypoparathyroidism during therapy with potassium phosphate in diabetic ketoacidosis. *Diabetes Care* 1979;2(3):265-8.
20. Kreisberg R A. Phosphorus deficiency and hypophosphatemia. *Hosp Pract* 1977;12:121.