

Visão Geral da Doença Óssea na Doença Renal Crônica (DRC) e Nova Classificação

Bone Disease in Chronic Kidney Disease (CKD): General View and New Classification.

Vanda Jorgetti

Médica Assistente do Serviço de Nefrologia do Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo

RESUMO

Os distúrbios na homeostase do cálcio, do fósforo, do calcitriol e do paratormônio ocorrem precocemente nos pacientes com doença renal crônica (DRC) e desempenham papel fundamental na fisiopatologia das doenças ósseas que acometem esses pacientes. Essa síndrome antes conhecida pelo nome “osteodistrofia renal” (ODR) foi modificada pelo KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes), recebendo uma denominação mais ampla que reúne as alterações clínicas, bioquímicas e ósseas, além das calcificações extra-ósseas, frequentemente observadas na doença renal crônica. Essa síndrome recebeu o nome “distúrbio mineral e ósseo da doença renal crônica” (DMO-DRC) e o termo ODR ficou reservado para as alterações na histologia óssea avaliadas por biópsia.

Descritores: Osteodistrofia renal. Distúrbio mineral e ósseo da doença renal crônica. DMO-DRC. Classificação.

ABSTRACT

Chronic kidney disease (CKD) is accompanied by disturbances in calcium, phosphate, calcitriol, and parathyroid hormone (PTH) homeostasis that play an important role in the pathophysiology of renal bone disease and are an important cause of morbidity. These disturbances have traditionally been termed renal osteodystrophy and classified based on bone biopsy. “Kidney Disease: Improving Global Outcomes” (KDIGO) recommended that the term renal osteodystrophy should be used exclusively to define alterations in bone histology associated with CKD, and proposed a new term to describe the syndrome of biochemical, bone and extra-skeletal calcification abnormalities that occur in these patients. The new term is CKD-MBD (CKD-Mineral and Bone Disorder)

Keywords: Renal osteodystrophy. Mineral and bone disorder of chronic kidney disease. CKD-MBD. Classification.

INTRODUÇÃO

Os distúrbios na homeostase do cálcio, do fósforo do calcitriol e do paratormônio ocorrem precocemente nos pacientes com doença renal crônica e desempenham papel fundamental na fisiopatologia das doenças ósseas, que acometem esses pacientes¹. Essa síndrome antes conhecida pelo nome osteodistrofia renal (ODR), atualmente recebe a denominação distúrbio mineral e ósseo da doença renal crônica (DMO-DRC), termo que reúne as alterações clínicas, bioquímicas e ósseas, além das calcificações extra-ósseas, frequentemente observadas na DRC. O termo ODR ficou reservado para as alterações na histologia óssea avaliadas por biópsia².

A associação entre doença renal e óssea é conhecida desde o final do século XIX, porém, foi melhor compreendida nos últimos 40 anos quando o tratamento dialítico e o transplante renal prolongaram a sobrevida dos paciente com DRC. Este aumento de sobrevida permitiu que se observasse as características e a evolução da doença óssea, considerada uma das complicações que mais aumentam as morbidades desses pacientes³.

A biópsia óssea é o padrão-ouro para o diagnóstico do tipo histológico da ODR. Todavia, por se tratar de um método invasivo não é utilizada como parte da avaliação de rotina na DRC. No entanto, algumas indicações clínicas específicas exigem a realização da biópsia óssea como método exclusivo de diagnóstico. Em princípio, a biópsia pode ser realizada em qualquer região do corpo, porém a crista ilíaca é o local de escolha, pois além do fácil acesso, contem osso cortical e trabecular. Vale também lembrar que, os dados de populações normais de vários países, usados para comparação, foram obtidos na crista ilíaca. A marcação prévia do tecido ósseo pela tetraciclina é obrigatória em todos os pacientes que serão submetidos à biópsia. A dose utilizada de cloridrato de tetraciclina é de 20 mg/kg/dia por 3 dias consecutivos, em 2 períodos distintos, separados por um intervalo de 10 dias. A biópsia deverá ser realizada até 5 dias após o segundo período de tomada da tetraciclina.

A análise quantitativa do tecido ósseo conhecida como histomorfometria é uma técnica que permite analisar a estrutura do tecido, bem como parâmetros que avaliam a formação, a reabsorção e a mineralização óssea^{4,5}.

Os parâmetros estruturais descrevem a quantidade de tecido, bem como o número e a espessura das trabéculas ósseas. Fatores que influenciam a quantidade de tecido ósseo tanto na população normal como nos pacientes com DRC são: idade, sexo, raça, fatores genéticos, nutricionais e endócrinos, estímulos mecânicos e nervosos, vascularização, fatores locais e citocinas. Os índices de formação óssea compreendem as superfícies e espessuras da matriz osteóide e as superfícies ósseas recobertas por osteoblastos. A reabsorção óssea é quantificada nas trabéculas que apresentam erosão, com ou sem osteoclastos. A análise das marcações pela tetraciclina permite quantificar, in vivo, a função dos osteoblastos e, portanto, a formação e a mineralização ósseas. Os dois índices básicos obtidos da análise da mineralização são a superfície mineralizante, ou seja, a porcentagem de traves ósseas com marcação pela tetraciclina em relação à superfície trabecular total e a velocidade com que a mineralização ocorre. O intervalo de tempo para mineralização e a taxa de formação óssea são índices obtidos matematicamente a partir da superfície mineralizante e da velocidade de mineralização. A mineralização óssea normal é o resultado da deposição de minerais (cálcio, fósforo etc.) na matriz osteóide. Quando a mineralização esta alterada ocorre acúmulo de osteóide, pois os osteoblastos, pelo menos por certo tempo, continuam produzindo matriz. A definição histomorfométrica de osteomalácia (OM) é a ocorrência simultânea do aumento da espessura do osteóide e do intervalo de tempo para mineralização. Os fatores que influenciam a mineralização óssea nos pacientes com DRC são: deficiência de vitamina D, de minerais, acidose e intoxicação pelo alumínio^{6,7}.

Na DRC, não se observa somente defeito na mineralização óssea, outro evento que merece destaque é a alteração na remodelação óssea que, nesses pacientes, é influenciada pelos níveis de paratormônio, por outros hormônios como, por exemplo, os hormônios sexuais, por estímulos mecânicos e fatores de crescimento, que atuam não somente no recrutamento como na diferenciação e na atividade dos osteoblastos e osteoclastos.

A taxa de formação óssea é o índice usado para avaliar o estado da remodelação do tecido nos pacientes com DRC. A doença óssea de alta remodelação é representada pela osteíte fibrosa (OF), secundária ao hiperparatiroidismo, e a de baixa remodelação, pela osteomalácia (OM) e pela doença adinâmica (DOA). Um estado intermediário entre a alta e a baixa remodelação é conhecido como doença mista (DOM). Além da taxa de formação óssea, outros parâmetros obtidos da análise histomorfométrica são usados para separar cada tipo histológico. Entretanto, os valores de *cut-off* são arbitrários, questionáveis, e nem sempre são os mesmos nas distintas publicações científicas dificultando, assim, a compreensão e a uniformização dos resultados⁸.

Recentemente o KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes)², fundação dirigida por um colegiado internacional, que propõe diretrizes para melhorar o cuidado e o seguimento de pacientes com DRC, sugeriu que a classificação fosse modificada propondo que se analisasse a remodelação, a mineralização e o volume ósseo. Em inglês, essa nova classificação recebeu a sigla TMV (turnover, mineralization, bone volume). A remodelação será avaliada pela taxa de formação óssea, a mineralização, pelo volume e espessura da matriz osteóide e pelo intervalo de tempo para mineralização e o volume ósseo pela quantidade de trabéculas ósseas entre as duas corticais. Uma vez obtidos, esses índices podem ser numéricos e /ou categorizados, ou seja, a remodelação poderá ser descrita como baixa, normal ou alta, a mineralização, como normal ou anormal e o volume ósseo, como baixo, normal ou alto.

Essas novas diretrizes precisam ser postas em prática. A uniformização dos resultados dos diferentes estudos facilitaria a compreensão da fisiopatologia da doença óssea e talvez pudesse contribuir para melhorar as propostas terapêuticas nos pacientes com DRC.

REFERÊNCIAS

1. Hruska KA, Teitelbaum SL. Renal osteodystrophy. *N Engl J Med.* 1995;333:166-74.
2. Moe S, Drüeke T, Cunningham J, Goodman W, Martin K, Olgaard K, et al. Definition, evaluation, and classification of renal osteodystrophy: A position statement from kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney International* 2006;69:1945-53.
3. Mendonça DU, Lobão RRS, Carvalho AB Revisão: Hiperparatiroidismo secundário - visão atual de aspectos fisiopatológicos e clínicos. *J Bras Nefrol.* 2002;24:48-55.
4. Freemont T, Malluche HH. Utilization of bone histomorphometry in renal osteodystrophy: demonstration of a new approach using data from a prospective study of lanthanum carbonate. *Clin Nephrol.* 2005;63:138-45.
5. Martin KJ, Olgaard K, Coburn JW, Coen GM, Fukagawa M, Langman C et al. Diagnosis, assessment, and treatment of bone turnover abnormalities in renal osteodystrophy. *Am J Kidney Dis.* 2004;43:558-65.
6. Parfitt AM. Renal bone disease: a new conceptual framework for the interpretation of bone histomorphometry. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2003;12:387-403.
7. Parfitt AM, Drezner MK, Glorieux FH, Kanis JA, Malluche H, Meunier PJ, et al. Bone histomorphometry: standardization of nomenclature, symbols, and units. Report of the ASBMR. Histomorphometry Nomenclature Committee. *J Bone Miner Res.* 1987;2:595-610.
8. Sherrard DJ, Hercz G, Pei Y, Maloney NA, Greenwood C, Manuel A, et al. The spectrum of bone disease in end-stage renal failure – an evolving disorder. *Kidney Int.* 2003; 43:436-42.