



FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA

**TRABALHO FINAL DO 6º ANO MÉDICO COM VISTA À ATRIBUIÇÃO DO
GRAU DE MESTRE NO ÂMBITO DO CICLO DE ESTUDOS DE MESTRADO
INTEGRADO EM MEDICINA**

TOBIAS JOSÉ FREITAS TRINDADE TELES

OSTEODISTROFIA RENAL

ARTIGO DE REVISÃO

ÁREA CIENTÍFICA DE NEFROLOGIA

**TRABALHO REALIZADO SOB A ORIENTAÇÃO DE:
PROFESSOR DOUTOR RUI MANUEL BATISTA ALVES**

MARÇO DE 2011

“OSTEODISTROFIA RENAL”

Tobias José Freitas Trindade Teles

Afiliação: Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra

Morada: Eiras, 9230-093 Santana

E-mail: tteles@gmail.com

Resumo

A doença renal crónica é um problema de saúde mundial, com incidência e prevalência crescentes. Apesar dos avanços científicos na compreensão da patogénese e o desenvolvimento de terapêuticas mais eficazes, a osteodistrofia renal continua a ser uma complicação importante nos doentes renais crónicos.

A osteodistrofia renal abrange um espectro diverso de alterações ósseas nos doentes com doença renal crónica, classificada histologicamente por lesões de elevada ou baixa taxa de remodelação óssea, agora considerada uma componente da Patologia Mineral e Óssea na Doença Renal Crónica. Este novo conceito reflecte as consequências sistémicas provocadas pela perturbação do metabolismo mineral e ósseo na Doença Renal Crónica, incluindo assim: alterações de parâmetros laboratoriais, alterações morfológicas do osso e calcificação vascular.

Neste contexto, o objectivo principal deste trabalho é a revisão do tema em questão, incluindo a compreensão da sua patogénese nos adultos, o seu diagnóstico e algumas formas de prevenção e tratamento.

Na patogénese da osteodistrofia renal estão envolvidos múltiplos factores que levam ao hiperparatiroidismo secundário, encontrado desde a fase inicial da doença renal crónica. Com a diminuição da função renal há deterioração da homeostase mineral, tendo como consequência a alteração dos níveis plasmáticos e teciduais de fósforo, cálcio e alterações das hormonas circulantes, nomeadamente a paratormona, a vitamina D activa juntamente com os seus metabolitos, e mais recentemente, o factor de crescimento de fibroblastos-23. Com a progressão da osteodistrofia renal há também evidência, a nível tecidular, de uma diminuição do número dos receptores de vitamina D e a resistência à acção da paratormona.

Tendo esta complicação início numa fase precoce da doença renal crónica, é necessário um diagnóstico e uma intervenção também precoces, de forma a diminuir a mortalidade e morbilidade destes doentes. Quanto ao diagnóstico definitivo este é feito por biopsia óssea com exame histomorfométrico do osso, realizado apenas em doentes seleccionados.

O tratamento inicial deve ser direccionado para a correcção das alterações hormonais e bioquímicas, para evitar a hiperplasia das paratiroideias e as consequências ósseas. Neste âmbito é de salientar a importância do controlo de fósforo na dieta alimentar e a utilização dos fixadores de fósforo. A vitamina D, os análogos da vitamina D e mais recentemente os calcimiméticos, são fármacos úteis na osteodistrofia renal. Estes fármacos podem ser usados em combinação e devem ser controlados de acordo com alterações presentes.

Palavras-chave

Osteodistrofia renal, hiperparatiroidismo secundário, biopsia óssea, fixadores de fósforo, análogos de vitamina D, calcimiméticos.

Abstract

Chronic kidney disease is a worldwide health problem, with increasing incidence and prevalence. Despite the scientific advances in understanding the pathogenesis and the development of more effective treatment, renal osteodystrophy remains a major complication in patients with chronic kidney disease.

Renal osteodystrophy is considered a spectrum of bone changes in chronic kidney disease patients, which can be classified histologically by bone lesions of high or low bone turnover and is now considered a component of Chronic Kidney Disease-mineral and bone disorder. This new concept reflects the systemic consequences of the disorder of bone and mineral metabolism in chronic kidney disease, which includes: changes in laboratory parameters, morphological changes of bone and vascular calcification.

In this context, the main goal of this study is to review the topic in question, understand the pathogenesis in adults, the diagnosis and some forms of prevention and treatment.

There are multiple factors involved in the pathogenesis of renal osteodystrophy, that lead to secondary hyperparathyroidism found from the initial stage of chronic kidney disease. With the decline of renal function, there is a deterioration of mineral homeostasis, resulting in the alteration of plasma and tissue levels of phosphorus, calcium and changes in circulating hormones, including parathyroid hormone, vitamin D along with its active metabolites and most recently the fibroblast growth factor-23. With the progression of renal osteodystrophy, there is also evidence of a decrease in number of vitamin D receptors and cellular resistance to the action of parathyroid hormone.

Since this is an early complication of chronic kidney disease, an early diagnosis is necessary along with a rapid intervention in order to decrease the mortality and morbidity of

these patients. The definitive diagnosis is made by bone biopsy with histomorphometric evaluation of bone and should only be performed on selected patients.

Initial treatment should be oriented to the correction of biochemical and hormonal changes, to prevent parathyroid hyperplasia and bone consequences. In this context, it is important to control dietary phosphorus and use phosphate binders. Vitamin D, vitamin D analogues and more recently the calcimimetics, are useful drugs in renal osteodystrophy. These drugs can be used in combination and must be controlled according to clinical changes.

Keywords

Renal osteodystrophy, secondary hyperparathyroidism, bone biopsy, phosphate binders, vitamin D analogs, calcimimetic.

Índice

1. Acrónimos	7
2. Introdução	8
3. Epidemiologia	13
4. Fisiopatologia	15
4.1. Osteíte Fibrosa.....	16
4.1.1. HP secundário (HPTs).....	17
4.1.1.1. Hipocalcémia e receptores sensíveis ao cálcio (CaSR)	19
4.1.1.2. Défice e alterações do metabolismo da vitamina D.....	21
4.1.1.3. Hiperfosfatémia.....	24
4.1.1.4. FGF-23, o eixo osso-rim.....	27
4.1.1.5. Resistência à acção da PTH.....	29
4.2. Osteomalacia	30
4.3. Doença óssea adinâmica (DOA).....	31
4.4. Osteodistrofia urémica mista	33
5. Manifestações clínicas	34
6. Diagnóstico	38
6.1. Marcadores ósseos.....	39
6.2. Exames imagiológicos	42
6.3. Biópsia óssea	44
6.4. Intoxicação por alumínio	48

6.5. Hiperplasia das glândulas paratiroideias	48
7. Prevenção e tratamento	49
7.1. Quanto ao fósforo e ao cálcio	49
7.1.1. Fósforo na dieta alimentar	49
7.1.2. Fixadores de fósforo	50
7.2. Aumento da PTH	51
7.2.1. Activação dos RVD	53
7.2.2. Calcimiméticos:	54
7.2.3. Outros fármacos	55
7.3. HPTs severo	55
7.4. Diminuição da PTH	57
7.5. Intoxicação pelo alumínio	57
8. Conclusão	58
9. Bibliografia	60

1. Acrónimos

25(OH)D₃ – 25hidroxivitamina D₃, ou calcidiol

1,25(OH)₂D₃ – 1,25dihidroxivitamina D₃, ou calcitriol

CaSR – Receptores sensíveis ao cálcio

DCV – Doença cardio-vascular

DFO – Deferoxamina

DMO – Densidade mineral óssea

DMO-DRC – Doença mineral e óssea na doença renal crónica

DRC – Doença renal crónica

DXA – Absorciometria por dupla emissão de raio-x

FGF-23 – Factor de crescimento de fibroblastos-23

HPTs – Hiperparatiroidismo secundário

HTA – Hipertensão arterial

iPTH – PTH intacta

KDIGO – *Kidney Disease: Improving Global Outcomes*

K/DOQI – *Kidney Disease Outcomes Quality Initiative*

mRNA – Ácido ribonucleico mensageiro

NHANES – *National health and nutrition examination survey*

ODR – Osteodistrofia renal

PTH – Paratormona

RVD – Receptores de vitamina D

TFG – Taxa de filtração glomerular

2. Introdução

A doença renal crónica (DRC) é caracterizada por lesão renal ou taxa de filtração glomerular (TFG) inferior a $60\text{ml}/\text{min}/1.73\text{m}^2$, durante três ou mais meses, independentemente da causa. A causa não é incluída na definição, pois a DRC pode ser tratada sem o esclarecimento da causa. Com efeito, um dos objectivos na avaliação do doente renal crónico é o esclarecimento da etiologia, o que muitas vezes não é possível mesmo após extensa avaliação.

A lesão renal é caracterizada por alterações estruturais ou funcionais do rim, com ou sem diminuição da TFG. Esta manifesta-se por alterações patológicas ou através de marcadores de lesão renal, que incluem alterações de parâmetros sanguíneos, urina e/ou alterações imagiológicas. O marcador de lesão renal mais utilizado e mais precocemente detectável é a albuminúria, definida como o ratio albumina/creatinina superior a $30\text{mg}/\text{g}$ em duas ou 3 amostras de urina.

A TFG é aceite como o melhor índice de função renal, e é utilizada para avaliação da severidade da doença renal. Nos adultos, esta pode ser determinada pela medição da creatinina sérica e pela utilização da equação de estimativa do estudo *Modification of Diet in Renal Disease* (MDRD) ou a fórmula *Cockcroft – Gault*, tendo em conta alguns ou todos os parâmetros seguintes: idade, género, raça e massa corporal. A severidade da doença renal é classificada em 5 estádios, de acordo com a TFG. Nesta classificação é também necessário referir se o doente está a realizar diálise (5D) ou se é transplantado renal (1-5T), de acordo com a **Tabela I**. (K/DOQI, 2002; Bailie et al, 2005; Levey et al, 2005).

Tabela I. Classificação da doença renal crónica

Estádio	Descrição	Classificação por severidade		Classificação por tratamento
		TFG ml/min/1.73 m ²	Termos relacionados	
1	Lesão renal com TFG normal ou ↑	≥90	Albuminúria, proteinúria, hematória	T se for transplantado renal
2	Lesão renal com ↓ ligeira da TFG	60-89	Albuminúria, proteinúria, hematória	
3	↓ Moderada da TFG	30-59	IRC, insuficiência renal precoce	
4	↓ Severa de TFG	15-29	IRC, insuficiência renal tardia, pré-IRT	
5	Insuficiência renal	<15 (ou diálise)	Falência renal, uremia, IRT	
				D se diálise (hemodiálise ou diálise peritoneal)

TFG, taxa de filtração glomerular; IRC, insuficiência renal crónica; IRT, insuficiência renal terminal; ↑, aumento; ↓, diminuição. Adaptado de Levey et al (2005).

Na história natural da DRC (**Figura 1**), as suas fases sofrem influência de factores de risco que podem ser detectados e corrigidos, atrasando assim a progressão da doença e o aparecimento de complicações. Factores de susceptibilidade, nomeadamente a idade avançada, a história familiar de DRC, a redução da massa renal, o baixo nível sócio-económico, algumas minorias étnicas e o baixo peso à nascença, aumentam o risco de desenvolver DRC. Os factores de iniciação que, como o nome sugere, actuam em indivíduos susceptíveis causando lesão renal. Fazem parte destes factores iniciadores os seguintes: diabetes mellitus, hipertensão arterial, doenças auto-imunes, infecções sistémicas, infecções do tracto urinário, litíase renal, obstrução do tracto urinário inferior, toxicidade

medicamentosa e doenças hereditárias. Sobre a lesão renal podem actuar os chamados factores de progressão, como a proteinúria elevada, a hipertensão arterial, o mau controlo glicémico nos diabéticos, a dislipidémia e o tabaco, que contribuem para a evolução da doença, acelerando a diminuição da TFG (K/DOQI, 2002; Levey et al, 2005; Levey et al, 2007).

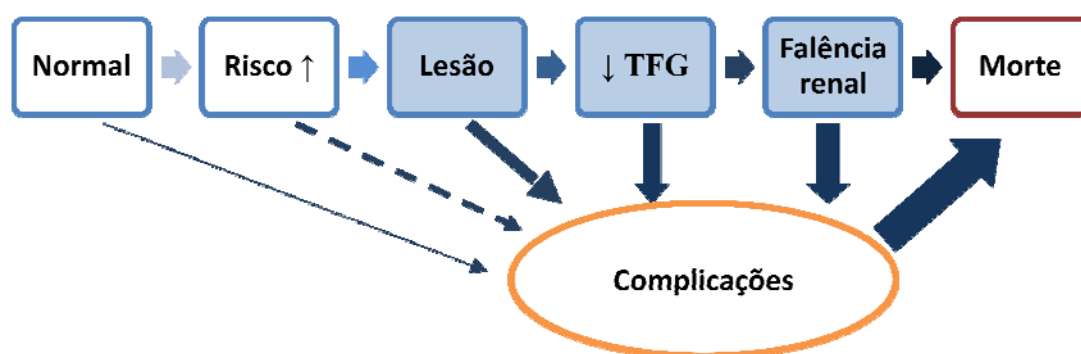


Figura 1. Modelo conceptual da evolução da DRC. Os rectângulos sombreados representam os estádios da DRC. As setas entre os rectângulos representam factores de risco com iniciação ou progressão da DRC, que podem ser detectados ou alterados por intervenção. As larguras crescentes das setas maiores correlacionam-se com o risco crescente de complicações à medida que a DRC progride. Adaptado de Levey et al (2005).

A diminuição da TFG está associada a um conjunto amplo de complicações, sobretudo quando TFG é inferior a $60\text{ml}/\text{min}/1.73\text{ m}^2$, inicialmente com a hipertensão arterial e alterações nos testes laboratoriais e posteriormente sintomas e alterações no exame físico. As complicações mais importantes são: hipertensão arterial, anemia, malnutrição, doença óssea, neuropatia e diminuição da qualidade de vida (K/DOQI, 2002; Bailie et al, 2005; Levey et al, 2005).

A doença óssea de causa renal, ou osteodistrofia renal (ODR), é actualmente definida como um espectro de alterações morfológicas do osso nos doentes renais crónicos. Aparece agora integrada num conceito recente, a doença mineral e óssea na doença renal crónica

(DMO-DRC), sendo necessária a biópsia óssea com estudo histomorfométrico, para o seu diagnóstico definitivo. Este novo conceito (DMO-DRC) reflecte as consequências sistémicas provocadas pela perturbação do metabolismo mineral e ósseo na DRC, e incluem alterações de parâmetros laboratoriais (do cálcio, fósforo, paratormona (PTH) e metabolismo de vitamina D), alterações morfológicas do osso, nomeadamente na remodelação, mineralização, volume, crescimento linear e resistência óssea, e calcificação vascular ou outros tecidos moles (KDIGO, 2009).

A ODR caracteriza-se por um espectro de alterações ósseas nos doentes renais crónicos, classificada histologicamente com base em 3 componentes: remodelação, mineralização e volume ósseos, através do sistema de classificação *turnover/mineralization/volume* (TMV) (Moe et al, 2006).

A ODR é classificada em diversos tipos. A osteíte fibrosa é a alteração óssea associada ao aumento da remodelação óssea, consequência dos níveis elevados de PTH. O osso adinâmico e a osteomalacia estão associados à diminuição da taxa de remodelação óssea normal, com diferentes causas. Os doentes renais crónicos, com lesão óssea, podem apresentar fases intermédias, principalmente nos estádios iniciais da DRC (estádio 2) ou a combinação de dois padrões (doença óssea mista). Os dois tipos mais comuns de lesão óssea encontrados na DRC são a osteíte fibrosa e doença óssea adinâmica (Hutchison, 2000; K/DOQI, 2003; Martin et al, 2004; Drüeke e Ritz, 2005).

Um dos objectivos do presente trabalho é a compreensão da patogénese da osteodistrofia renal em indivíduos adultos, agora integrado numa nomenclatura recente, a DMO-DRC. A fisiopatologia da ODR reveste-se de alguma complexidade, ainda não totalmente esclarecida, mas cada vez mais compreendida com o aparecimento de novos dados.

Este trabalho tem também como objectivo descrever a apresentação clínica destas alterações, o diagnóstico, e dentro deste contexto, quais as indicações específicas para a realização de um estudo histomorfométrico do osso.

Por fim, abordar a prevenção e o tratamento, referindo as modalidades terapêuticas assim como os grupos de fármacos disponíveis.

3. Epidemiologia

A DRC é um problema de saúde pública, que afecta entre 5 a 10% da população mundial, com incidência e prevalência crescentes, com elevados custos e complicações (KDIGO, 2009).

A prevalência de DRC nos Estados Unidos da América (EUA) é de 9.6% em indivíduos adultos não-institucionalizados. Estudos idênticos confirmam uma taxa de prevalência semelhante na Europa, Austrália e Ásia (Hallan et al, 2006; Levey et al, 2007; Chen et al, 2009).

O risco relativo de progressão da DRC dum estágio 3-4 para insuficiência renal terminal é maior nos EUA, cerca de 2,5 vezes superior do que na Noruega, apesar de terem prevalências totais de DRC muito semelhantes. A prevalência total de DRC na Noruega é de 10,2% entre 1995 e 1997 em comparação com estatísticas dos EUA 11.0% entre 1988-1994 e 11.7% em 1999-2000 (Hallan et al, 2006). Estas diferenças relacionam-se principalmente com a maior prevalência de comorbilidades nos doentes com DRC nos EUA, nomeadamente a obesidade.

A DRC é muito comum nos indivíduos com doença cardiovascular (DCV) ou com factores de risco para DCV, sendo também considerada factor de risco para complicações em outras doenças crónicas como infecções (por exemplo: infecção por vírus da imunodeficiência humana, vírus da hepatite C, vírus da hepatite B, tuberculose e malária) e cancro (Levey et al, 2007). A prevalência de DCV aumenta com idade e com o estágio de DRC (USRDS, 2010).

A diabetes, HTA, e DCV são mais comuns em indivíduos com DRC, existindo uma maior prevalência com o aumento do estágio da DRC, especialmente quando TFG é inferior a 60mL/min/1.73 m². Por exemplo, aproximadamente 61-66% dos participantes do *National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES) com TFG inferior a 60ml/min/1.73 m²

têm hipertensão, comparados com os que têm TFG igual ou superior a 60ml/min/1.73 m². E a prevalência de DCV é mais de 5 vezes superior nos que têm DCR avançada, numa percentagem de 33-38 versus 6-7% (USRDS, 2010).

A diabetes mellitus e a doença vascular, nomeadamente a HTA, são as causas mais frequentes de DRC em todo o mundo (K/DOQI, 2002; Murphree e Thelen, 2010).

A perturbação do metabolismo mineral, o hiperparatidoidismo secundário (HTPs) e défices de vitamina D são complicações frequentes na DRC, com um papel fundamental no desenvolvimento da ODR. Estudos recentes têm associado estas alterações com o desenvolvimento de DCV, incluindo calcificação vascular não-aterosclerótica, activação excessiva do sistema renina-angitensina-aldosterona, hipertensão, hipertrofia ventricular esquerda e morte (Moe, 2006; Gutiérrez et al, 2008).

4. Fisiopatologia

As alterações do metabolismo mineral aparecem numa fase precoce da DRC, nomeadamente alterações dos valores plasmáticos de cálcio, fósforo, PTH e do metabolismo da vitamina D, estabelecendo-se alterações ósseas sobretudo a partir de uma TFG inferior a 60ml/min/1.73 m² (estádio 3) (Ferreira, 2006; Moe et al, 2006).

O tecido ósseo normal sofre um processo dinâmico e contínuo de remodelação, ocorrendo anualmente em cerca de 15% do tecido ósseo de um adulto e demorando entre 3 a 6 meses (Ferreira, 2006; Moe, 2006).

Os ossos longos são constituídos por osso cortical e trabecular. O osso cortical tem uma taxa de remodelação mais lenta, sendo responsável pela acção mecânica do esqueleto, constituindo a parte externa do osso e a maior parte da massa óssea total. A resistência do osso cortical depende da geometria e da densidade ósseas e também da localização e direcção das forças aplicadas (Leonard, 2009).

O osso trabecular tem uma taxa de remodelação mais rápida, constituindo a parte interna do osso, em íntima relação com as células hematopoiéticas e mesenquimatosas da medula óssea (Hruska et al, 2007). A resistência deste tipo de osso tem sido associada à quantidade óssea, por exemplo, volume ósseo/volume total e a densidade aparente (g/cm² ou g/cm³). Mas existem muitos outros parâmetros da microarquitECTURA trabecular que contribuem para essa resistência (Leonard, 2009).

Segundo os *National Institutes of Health*, a resistência óssea reflecte a integração de duas características principais: a densidade óssea e a qualidade óssea. A qualidade do osso refere-se à arquitectura do osso cortical e trabecular, remodelação óssea, acumulação de microfracturas e a mineralização. Alterações destes parâmetros resultam numa distorção da microarquitECTURA do osso trabecular, diminuição da espessura do osso cortical e aumento da

porosidade cortical, aumentando a sua fragilidade, e conseqüentemente o risco de fractura (Moe, 2006; Leonard, 2009).

A remodelação óssea é um processo complexo, composto por duas fases, reabsorção e formação, mediadas por dois tipos de células, osteoclastos e osteoblastos respectivamente. Sob a influência de diversos factores sistémicos e locais, os osteoblastos sofrem maturação, sintetizam a matriz orgânica (osteóide) e estimulam a sua mineralização. Os osteoblastos são também importantes na activação dos osteoclastos. A PTH, o calcitriol e a calcitonina são as três principais hormonas modeladoras da remodelação óssea, actuando directamente em receptores específicos ou indirectamente através de factores locais (Ferreira, 2006).

São diversos os mecanismos que levam à ODR, não estando completamente esclarecido como é que se inicia em fases precoces da DRC e se mantém na insuficiência renal avançada (Moe et al, 2006).

4.1. Osteíte Fibrosa

A osteíte fibrosa é a forma mais comum de osteodistrofia renal, caracterizada por uma taxa de remodelação óssea elevada, conseqüente a um HPTs (Saliba e El-Haddad , 2009). Neste tipo de lesão há perda de massa óssea conseqüente a um desequilíbrio da remodelação óssea, em que a reabsorção, resultante da actividade dos osteoclastos, sobrepõe-se à formação de novo osso, mediada pelos osteoblastos activados (Williams, 2009). Com o aumento da severidade desta alteração há fibrose marcada do espaço medular (K/DOQI, 2003).

Esta lesão aparece em 50% dos doentes em fase pré-diálise ou início da diálise (estádio 5), com severidade variável (Ferreira, 2006).

4.1.1. HP secundário (HPTs)

A PTH tem um efeito anabólico no osso trabecular e catabólico no osso cortical. O efeito catabólico, pelo aumento da PTH, na estrutura do osso cortical depende da severidade do HPTs. No HPTs ligeiro há um aumento da porosidade cortical e a reabsorção endocortical está aumentada, o que diminui a sua espessura. Estudos revelaram que esta diminuição pode estar associada tanto na doença com elevada como com baixa taxa de remodelação óssea.

O efeito anabólico do HTPs no osso trabecular também depende da sua severidade. Se ligeiro, a perda de osso trabecular relacionada com o envelhecimento é minimizado, com menos perfurações e maior preservação da conectividade tridimensional. Se o hiperparatiroidismo é severo, há desenvolvimento de osteíte fibrosa, com progressiva reabsorção trabecular dissecante e perda de volume ósseo (Leonard, 2009).

Além da osteíte fibrosa, o HPTs tem sido associado a calcificação vascular e valvular. Estudos recentes evidenciam uma associação entre HPTs e mortalidade nos doentes em diálise, com aumento da mortalidade e morbidade cardiovascular (Ferreira, 2006). O HPTs é considerado um factor independente, associado a uma mortalidade elevada nos doentes com DRC (Williams, 2009).

A PTH e o calcitriol são os dois elementos hormonais mais importantes no controlo do metabolismo do fosfo-cálcio e da remodelação óssea. Estas duas hormonas têm funções complementares no aumento do cálcio plasmático e são controladas por mecanismos de *feedback* negativo (Ferreira, 2006).

O cálcio, o calcitriol e o fósforo são os principais reguladores da síntese e secreção da PTH (Román-Garcia et al, 2009).

A PTH é um polipéptido de 84 aminoácidos secretado pelas células principais das glândulas paratiroideias, em resposta à hipocalcémia e à hiperfosfatémia. Esta hormona tem

um tempo de semi-vida curto, entre 2 a 4 minutos, com degradação posterior em fragmentos inactivos (Saliba e El-Haddad, 2009). Os seus locais de acção são os rins e o tecido ósseo, com as seguintes funções:

- Estimulação dos osteoclastos, causando reabsorção óssea (Huang et al, 2004), o que leva ao aumento da concentração de cálcio e fósforo plasmáticos;
- Estimulação da actividade da 1- α -hidroxilase no rim, resultando num aumento da produção de 1,25dihidroxitamina D. Aumenta também a reabsorção de cálcio a nível dos túbulos renais distais, diminuindo a *clearance* de cálcio. Tem efeito oposto na *clearance* de fósforo. A PTH pode diminuir a reabsorção de fósforo nos túbulos renais proximais em 85% dos indivíduos saudáveis e menos de 15% nos doentes a realizar diálise (Biber et al, 1996).
- A PTH estimula indirectamente a absorção de cálcio e fósforo a nível intestinal, através da estimulação da produção de 1,25dihidroxitamina D. Os resultados de uma PTH elevada são hipercalcémia, hipofosfatémia e elevação do cálcio e fósforo urinários.
- O cálcio tem um efeito de *feedback* negativo nas glândulas paratiroideias através de um receptor sensível ao cálcio (Hebert e Brown, 1997). Foi demonstrado recentemente que o fósforo tem também um efeito estimulador directo nas glândulas paratiroideias, como é descrito mais adiante (Saliba e El-Haddad, 2009).

As alterações no fósforo, cálcio, vitamina D e PTH, na DRC, interagem entre si para criar um distúrbio sistémico complexo denominado de “*perfect storm*”. No centro deste distúrbio está o HPTs, uma condição com secreção excessiva de PTH associada a um aumento do tamanho das glândulas paratiroideias (Williams, 2009).

O HPTs é uma alteração que se desenvolve precocemente na DRC (Levin et al, 2007; Craver et al, 2007). O factor iniciador do HPTs precoce não está completamente esclarecido. Desde que foi proposta a hipótese “*trade-off*”, na qual o aumento do fósforo sérico seria o evento inicial para o desenvolvimento do HPTs, apareceram novos dados sobre outros factores envolvidos na patogénese deste (Drüeke e Ritz, 2005).

Entre os factores precoces, que contribuem para o HPTs, está o défice de 1,25dihidroxitamina D₃, um dos mais importantes. Existem também alterações no cálcio e fosfato urinário, que ocorrem do estágio 1 para o 2 e continuam progressivamente até ao estágio 5, mas que raramente são avaliados na prática clínica (Craver et al, 2007).

Existem vários factores que se desenvolvem com a DRC e que contribuem para a progressão do HPTs, favorecendo o desenvolvimento de doença óssea, associada a uma elevada taxa de remodelação. Entre eles estão a hipocalcémia e diminuição dos receptores sensíveis ao cálcio, a resistência e diminuição dos receptores de vitamina D (RVD), resistência à acção da PTH e a hiperfosfatémia (Goodman, 2009).

A hiperfosfatémia, outro factor importante, contribui para o HPTs apenas numa fase tardia (estágio 5), quando há diminuição da sua excreção a nível renal, assim como os níveis de cálcio sérico, quando começam a diminuir (Craver et al, 2007; Levin et al, 2007).

Todos os factores envolvidos na patogénese do HPTs, descritos em seguida, são abordados em tópicos separados, mas estes apresentam-se interligados (**Figura 2**).

4.1.1.1. Hipocalcémia e receptores sensíveis ao cálcio (CaSR)

O cálcio iónico é o principal regulador da função paratiroideia e a hipocalcémia é o estímulo mais potente da secreção de PTH (Ferreira, 2006; Goodman, 2009). O cálcio exerce a sua função nas células das glândulas paratiroideias através da sua ligação a um receptor específico, sensível a este ião, localizado na superfície destas células. Além das paratiroideias,

os CaSR estão também presentes nas células C da tiróide, no intestino, nos rins e outros tecidos (KDIGO, 2009).

Como principal regulador da secreção de PTH, o cálcio leva a uma inibição imediata (segundos a minutos) da secreção de PTH, aquando da sua ligação aos receptores, em resposta a ligeiros aumentos da concentração de cálcio extracelular (Brown et al, 1993; Silver e Levi, 2005). O contrário é também válido, pequenas diminuições levam ao aumento da secreção de PTH (Román-Garcia et al, 2009).

O cálcio poderá também ter acção na síntese de PTH. O aumento da expressão de ácido ribonucleico mensageiro (mRNA) da PTH, com conseqüente aumento da síntese de PTH em horas a dias, associado a baixas concentrações plasmáticas de cálcio, foi evidenciado em estudo com modelos animais. Foi observada também uma proliferação de células paratiroideias que ocorreu entre dias a semanas (Naveh-Many et al, 1995).

Outra acção do cálcio será a *upregulation* dos RVD, não influenciando os seus próprios receptores, ao contrário da vitamina D, que é capaz de provocar uma *upregulation* dos receptores de cálcio e dos seus próprios receptores (Román-Garcia et al, 2009).

Todas as perturbações da DRC que levam à hipocalcémia contribuem para o HPTs. Algumas dessas perturbações estão descritas nos tópicos seguintes, nomeadamente: diminuição dos níveis de calcitriol, observado frequentemente no início da DRC, insuficiente ingestão de cálcio, a retenção de fósforo e a resistência periférica à acção da PTH (Ferreira, 2006; Goodman, 2009).

Na DRC a relação cálcio extra-celular e secreção de PTH está alterada. O “*set-point*” de inibição da secreção da PTH pelo cálcio está aumentada, ou seja, há um aumento da concentração plasmática de cálcio necessária para suprimir 50% da secreção máxima da PTH (Malberti et al, 1999), o que não está de acordo com todos os investigadores (Ferreira, 2006).

A hiperplasia das células principais secretoras das glândulas paratiroideias, frequentemente observada na DRC, está associada a uma *down-regulation* dos receptores de cálcio (Gogusev et al, 1997) e dos RVD, como descrito no tópico sobre resistência à PTH. As glândulas paratiroideias com hiperplasia nodular tornam-se menos sensíveis e respondem menos aos níveis de cálcio (Rodriguez et al, 1999).

4.1.1.2. Défice e alterações do metabolismo da vitamina D

A vitamina D, como dito anteriormente é um importante factor na regulação do balanço de cálcio e fósforo. É sintetizada na pele (90% da vitamina D necessária), mas está também presente na dieta (Saliba e El-Haddad, 2009). As duas formas de vitamina D são transportadas no sangue através de uma proteína da ligação à vitamina D até ao fígado, onde é hidroxilada em 25(OH)D₃. Este último é transportado depois até ao rim, no tubo contornado proximal, onde é convertido pela 1 α -hidroxilase em 1,25(OH)₂D₃, o metabolito activo da vitamina D (Christakos et al, 2003).

Os níveis de calcitriol começam a diminuir precocemente, por vezes no estágio 2 da DRC (Andress, 2005). O principal factor que leva à diminuição do calcitriol é o declínio progressivo da actividade da 1 α -hidroxilase com a deterioração da função renal (Patel e Singh, 2009). Com a progressão da DRC, existem outros factores que contribuem para essa diminuição (**Tabela II**). Contudo, numa fase precoce, ainda não está completamente esclarecida a etiologia desta diminuição da produção de calcitriol (Ferreira, 2006).

A vitamina D actua essencialmente no intestino delgado, no osso e no rim:

- A vitamina D aumenta a absorção de cálcio e fósforo a nível intestinal, aumentando assim os seus níveis plasmáticos, disponíveis para a formação óssea (Saliba e El-Haddad, 2009). A vitamina D interage com os RVD presentes no intestino induzindo a produção de proteínas de ligação ao cálcio.

- Os efeitos da $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ no osso são diversos e podem afectar tanto a formação como reabsorção ósseas (Christakos et al, 2003). Estudos demonstram o efeito directo da vitamina D no osso, estimulando a reabsorção óssea, através da indução da maturação dos osteoclastos. Sendo por isso necessária a presença de RVD nos osteoblastos, os quais são estimulados a produzir o factor de diferenciação dos osteoclastos (Takeda et al, 1999). Outros estudos demonstram a estimulação da produção de proteínas de ligação ao cálcio no osso, nomeadamente a osteocalcina (associada a formação óssea), e osteopontina.
- No rim a vitamina D aumenta a reabsorção tubular do cálcio, actuando ao nível dos túbulos distais e, de modo semelhante ao intestino, estimula a produção de proteínas de ligação ao cálcio (Christakos et al, 2003).
- Slatopolsky et al. (1984) descreveram o papel da vitamina D activa na supressão do HPTs. O calcitriol tem acção directa na supressão, na síntese e libertação da PTH. Este efeito é observado ao nível da expressão genética da PTH, com diminuição da transcrição do mRNA e tradução da PTH (Russell et al, 1986). E os baixos níveis de calcitriol circulante levam à estimulação da síntese de PTH (Slatopolsky et al, 1990). Esta acção é feita através da ligação do calcitriol a um receptor nuclear específico presente nas células alvo. Vários autores defendem uma diminuição destes receptores nas glândulas paratiroideias, mais precisamente nas áreas de hiperplasia nodular, nos doentes com HPTs avançado (Tokumoto et al, 2002).

Estudos recentes mostraram outras acções da vitamina D noutros órgãos, nomeadamente no sistema imunitário e no crescimento e diferenciação de células neoplásicas (Christakos et al, 2003).

Causas da diminuição da produção de vitamina D:

A causa principal para o déficit de $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ na DRC é a diminuição renal da $1-\alpha$ hidroxilase por perda de massa renal, mas existem outros potenciais factores, que podem contribuir para a supressão desta enzima (**Tabela II**).

Tabela II. Causas da diminuição dos níveis séricos de $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ na DRC

Atrofia renal diminui a actividade da $1-\alpha$ hidroxilase.

Supressão funcional da enzima $1-\alpha$ hidroxilase por:

- Hiperfosfatémia;
- Hiperuricémia;
- Acidose metabólica;
- Outras toxinas urémicas (por exemplo, xantina, hipoxantina).

Baixos níveis de $25(\text{OH})\text{D}_3$ por:

- Carência nutricional de vitamina D (pouca exposição solar, ingestão insuficiente, idade, pigmentação escura da pele);
- Perda renal de $25(\text{OH})\text{D}_3$ devido a proteinúria;
- Diminuição, induzida pela uremia, da fotoconversão de 7-deidrocolesterol na pele;
- Baixos níveis de megalina renal (por doença renal).

Adaptado de Andress (2005).

Levin et al. (2007) constataram que os níveis de $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ começam a descer no início da DRC, com ligeiras diminuições da TFG, antes de haver alterações da PTH, cálcio e fósforo. Alguns doentes apresentavam níveis inadequados de $25(\text{OH})\text{D}_3$, mas apenas 12% tinham um déficit acentuado (inferior a 15 ng/ml). Segundo a mesma análise, a relação entre níveis circulantes de $25(\text{OH})\text{D}_3$ e os níveis elevados de PTH e a diminuição da TFG, era

menos relevante do que com $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, assim como não encontrou significância estatística entre a diminuição da $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ com a falta de substrato, $25(\text{OH})\text{D}_3$ (Levin et al, 2007). Os níveis baixos de $25(\text{OH})\text{D}_3$ podem contribuir para a diminuição dos níveis de produção de $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, principalmente em doentes com proteinúria nefrótica (Andress, 2005).

Os indivíduos de raça negra manifestam um HPTs mais severo, independentemente da idade, género, diabetes, TFG, cálcio, fósforo, vitamina D, e um défice de $25(\text{OH})\text{D}_3$ em estádios mais precoces da DRC (com uma TFG de 45-60 mL/min/1.73 m²) em comparação com os outros indivíduos (Gutiérrez et al, 2008).

A falta de vitamina D tem sido associada também ao aumento da prevalência de hipertensão, síndrome metabólico, resistência à insulina, obesidade, DCV e albuminúria (Chonchol e Scragg, 2007; de Boer et al, 2007; Martins et al, 2007; Hermann e Ruschitzka, 2008; Wang et al, 2008). Existem investigações com a finalidade de estudar a influência da vitamina D no tratamento destas condições (Patel e Singh, 2009).

4.1.1.3. Hiperfosfatémia

Além das perturbações do cálcio e da vitamina D, descritas anteriormente, as alterações do metabolismo do fósforo têm um papel extremamente importante, não só na HPTs mas também noutros distúrbios minerais associados à DRC. Distúrbios esses que se relacionam com uma elevada prevalência de mortalidade cardiovascular, sendo por isso designado como “*a silent killer*” nos doentes com DRC (Román-Garcia et al, 2009).

Os níveis de fósforo no organismo são regulados num intervalo muito estreito, uma vez que são fundamentais no transporte de membrana, na produção de energia e nas vias de sinalização celular (Williams, 2009).

Na distribuição do fósforo no organismo humano, o tecido ósseo armazena cerca de 85% do fósforo total, que em circunstâncias normais não contribui para o balanço diário de fosfato. Quanto ao fósforo que participa no balanço de fosfato: 70% é intracelular, 29% é utilizado na mineralização óssea e <1% a nível sérico. A homeostasia do fósforo no corpo humano, com balanço de fosfato diário normal, é regulada pelos seguintes factores: deposição óssea, excreção renal e secreção intestinal, sendo o rim o regulador mais importante (Hruska et al, 2008).

Na DRC a homeostasia do fósforo altera-se, com balanço de fosfato positivo, por insuficiente excreção renal, principalmente nos estádios mais tardios (4 e 5), da qual resulta a hiperfosfatémia (Craver et al, 2007). Na doença renal avançada, o osso acaba por contribuir também para a hiperfosfatémia devido ao efeito das alterações da remodelação óssea que se estabelecem (com um excesso de reabsorção em comparação com a formação óssea). Assim a função de reservatório por parte do osso, que deveria ocorrer aquando de um balanço positivo de fósforo, é bloqueada. A consequência desta alteração perante um balanço positivo é o estabelecimento de um novo reservatório, nomeadamente os órgãos de tecidos moles, incluindo os vasos sanguíneos.

O balanço de fósforo na evolução da DRC, antes de este estar comprometido, é extremamente complexo. Existem três estímulos à excreção de fósforo. Como visto anteriormente, um dos estímulos é a PTH. A perda de capacidade de produção de calcitriol é um factor importante para a diminuição da absorção de cálcio, levando a uma hipocalcémia e estimulação da secreção de PTH. Com diminuição da TFG diminui o fosfato filtrado, mas a sua excreção mantém-se normal devido aos níveis elevados de PTH. A PTH diminui a reabsorção do fosfato que é filtrado, aumentando assim a sua excreção, o que compensa a retenção.

O factor de crescimento de fibroblastos-23 (FGF-23), descrito no tópico seguinte, é um segundo estímulo potente para a excreção de fósforo com a função renal diminuída. A diminuição da produção de calcitriol também interfere com o eixo rim-osso, diminuindo o sinal para os osteoblastos e osteoclastos produzirem FGF-23 (Hruska et al, 2008). Contudo o FGF-23, com eliminação renal, aumenta na DRC à medida que a TFG diminui (Pande et al, 2006). As contribuições relativas da PTH e FGF-23 ainda não foram determinadas, mas quando estes estão ausentes há alteração da homeostasia do fósforo.

Um terceiro estímulo à excreção de fósforo é o próprio fósforo, que inibe a actividade das proteínas transportadoras de fósforo inorgânico (Pi) dependentes de sódio nos tubos proximais, ou seja, a reabsorção tubular de fósforo. No entanto, quando a insuficiência renal é severa (TFG inferior a 30 ml/min/1.73 m²), apesar destes três estímulos, ocorre hiperfosfatémia (**Figura 2**) (Hruska et al, 2008). Isto aumenta mais a secreção de PTH e FGF-23. A PTH deixa de ter acção renal, mas continua com acção óssea (Saliba e El-Haddad, 2009).

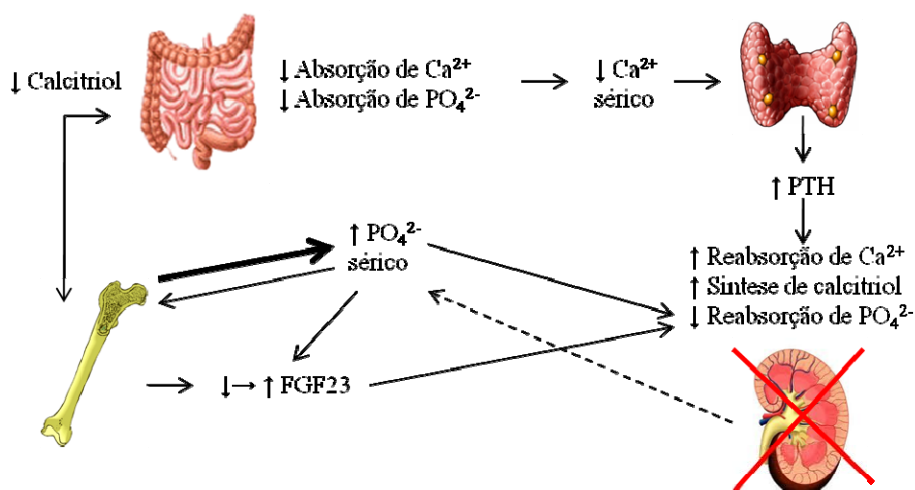


Figura 2- Regulação do balanço de fósforo na DRC. Ca²⁺, cálcio; PO₄²⁻, fosfato; FGF23, factor de crescimento de fibroblastos 23; ↑, aumento; ↓, diminuição. Adaptado de Hruska et al (2008).

O efeito secundário da hiperfosfatemia na DRC é a estimulação de hiperplasia nodular das glândulas paratiroideias. Esta estimulação pode ser feita por três mecanismos: efeito directo; indução de hipocalcemia, através da precipitação do cálcio, formando fosfato de cálcio (CaHPO_4); e estimulação do FGF-23 e suas consequências, como será descrito posteriormente (Saliba e El-Haddad, 2009). As células principais hiperplásicas das áreas nodulares, de origem clonal, demonstram menos controlo do ciclo celular, o que leva à perda de controlo da função adaptativa do HPTs na DRC (Hruska et al, 2008).

4.1.1.4. FGF-23, o eixo osso-rim

O metabolismo mineral não está ainda totalmente compreendido. Estudos recentes têm evidenciado novas propostas de compreensão deste metabolismo. O paradigma do metabolismo mineral na DRC tem como princípios: a retenção de fosfato como causa do hiperparatiroidismo, com níveis de fósforo sérico normais numa fase inicial, a falta de $25(\text{OH})\text{D}_3$ na dieta como factor importante na DRC inicial e a falta de $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ nos estádios mais avançados (Danziger, 2008).

Dados recentes apontam para uma diminuição $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ em estádios precoces do declínio da função renal, mesmo antes do desenvolvimento de hiperparatiroidismo, hiperfosfatemia ou alterações do tamanho renal (Levin et al, 2007). Outro dado é o facto de que a $1-\alpha$ hidroxilase, cuja inactividade é a principal causa da diminuição de $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, é expressa noutros tecidos além do rim, que podem contribuir para uma fonte extra-renal de $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ (Jones, 2007).

A descoberta recente de factores que promovem a fosfatúria, fosfatoninas, especialmente o FGF-23, contribuiu para uma melhor compreensão do metabolismo da vitamina D e do fósforo (Danziger, 2008).

O FGF-23 é uma proteína de 251 aminoácidos, com peso molecular de 26 kDa, produzida principalmente pelos osteócitos no fémur, abóbada craniana e alvéolo dentário (Yoshiko et al, 2007). O FGF-23 liga-se a receptores FGF, tendo como co-factor uma proteína transmembranar, *klotho* (Razzaque e Lanske, 2007). O FGF-23 actua principalmente no rim, nas glândulas paratiroideias e na hipófise (Urakawa et al, 2006). Tem dois efeitos renais importantes bem documentados: nas células epiteliais dos túbulos renais, diminuindo a expressão das proteínas co-transportadoras sódio-fosfato tipo IIa (NaPi2a), diminuindo a recuperação de fosfato pelos túbulos renais (Shimada et al, 2004) e a supressão da expressão da 1- α hidroxilase renal, diminuindo a produção de 1,25(OH) $_2$ D $_3$ (Perwad et al, 2007). O resultado final é um aumento da fosfatúria e a diminuição de vitamina D. Quanto aos efeitos na PTH existem estudos em animais que demonstram efeito directo nas glândulas paratiroideias diminuindo a expressão do gene da PTH, assim como a sua secreção, enquanto que os estudos em humanos têm resultados contraditórios (Danziger, 2008).

A acção do FGF-23 no metabolismo do fósforo:

A resposta normal à ingestão oral de fosfato envolve muitas vias de resposta incluindo as glândulas paratiroideias, o osso e o próprio tracto gastro-intestinal, resultando em fosfatúria. A ingestão de fosfato estimula o eixo entero-renal, libertação de PTH e produção de FGF-23 a nível ósseo, mesmo na ausência de alterações dos níveis séricos de fosfato ou cálcio (Danziger, 2008). A importância de cada resposta no controlo do balanço diário de fosfato é ainda incerto, mas alguns estudos apontam que o primeiro sistema de resposta é o entero-renal (Berndt et al, 2007), com alterações do FGF-23 apenas após um consumo excessivo e prolongado de fosfato (Ferrari et al, 2005). A associação do aumento do FGF-23 com a diminuição do 1,25(OH) $_2$ D $_3$, que diminui a absorção de fosfato a nível intestinal, completa assim o ciclo, com o restabelecimento da homeostasia (Danziger, 2008).

O FGF-23 encontra-se muito aumentado na DRC avançada, mas desconhece-se a sua afecção na função renal. Existem poucos estudos que avaliam o FGF-23 na fase inicial da DRC. E os estudos que existem são controversos quanto à fase em que os níveis de FGF-23 começam a aumentar (Danziger, 2008).

4.1.1.5. Resistência à ação da PTH

A resistência periférica à ação periférica da PTH está normalmente associada ao desenvolvimento da ODR. Há uma diminuição do mRNA e consequentemente diminuição da expressão do receptor da PTH ou proteína relacionada com a PTH (PTH/PTHrP) a nível renal na DRC. Esta diminuição não é induzida pelo aumento dos níveis de PTH ou de fósforo. O calcitriol tem sido o candidato mais estudado como factor modelador da expressão destes receptores na uremia (Ureña et al, 1996). A expressão do receptor está também diminuída no osso, podendo esta contribuir para uma “resistência” à ação da PTH. Razão pela qual são necessários níveis mais altos de PTH para estimular a remodelação óssea (Hruska et al, 2007).

O calcitriol é um potente inibidor da proliferação celular, e por isso, provavelmente as perturbações na produção renal de vitamina D e/ou redução da expressão de RVD poderão contribuir para a hiperplasia das paratiroideias na DRC (Goodman, 2009).

Esta hiperplasia pode ocorrer com um dos padrões de proliferação celular: hiperplasia difusa (policlonal), proliferação nodular (monoclonal) dentro da hiperplasia difusa ou hiperplasia monoclonal difusa (“adenoma” ou hiperparatiroidismo autónomo terciário) (Bargman e Skorecki, 2008).

A hiperplasia nodular está associada à doença renal avançada, encontrada nos doentes com hiperparatiroidismo severo (Fukagawa e Hamada, 2006). A expressão dos RVD está muito reduzida nas células principais das glândulas paratiroideias que exibem padrão nodular de hiperplasia, enquanto na hiperplasia difusa não é tão reduzida.

O desenvolvimento e progressão da hiperplasia glandular das paratiroideias é um componente importante no HTPs. Uma vez estabelecido, o aumento das paratiroideias é difícil de reverter, devido a uma taxa de apoptose baixa e a um tempo de semi-vida longo das células das paratiroideias, que foi estimado estar acima dos 30 anos (Goodman, 2009). A secreção de PTH neste padrão pode tornar-se incontrolada e desenvolver uma hiperplasia refractária ao tratamento médico, com doença óssea progressiva, por vezes com necessidade de paratiroidectomia (Goodman, 2009; Bargman e Skorecki, 2008).

4.2. Osteomalacia

A osteomalacia, uma das alterações por baixa taxa de remodelação óssea, é caracterizada por uma mineralização anormal, com acumulação ou excesso de tecido osteoide não mineralizado (K/DOQI, 2003).

No desenvolvimento da uremia, a osteomalacia tem sido associada à deposição óssea de alumínio, uma vez que este interfere directamente com a mineralização óssea.

Entre os anos 70 e 80 a exposição ao alumínio, com retenção e acumulação ósseas, foi a causa mais comum de doença óssea adinâmica (DOA) e osteomalacia nos doentes com DRC. Esta exposição era feita essencialmente pela purificação inadequada da água durante a preparação das soluções utilizadas na diálise e também pela ingestão prolongada de fixadores de fosfato contendo alumínio (Hruska et al, 2007). O alumínio tem um efeito directo sobre a mineralização, inibindo a proliferação e diferenciação dos osteoblastos, reduzindo a síntese de colagénio, e um efeito indirecto através da supressão da secreção da PTH.

Alguns dos factores de risco para doença óssea associada ao alumínio são a história de transplante renal e rejeição, a nefrectomia bilateral, a diabetes mellitus e a associação de citratos com compostos contendo alumínio (Goodman, 2009).

O desenvolvimento de novos fixadores de fosfato, os sais de cálcio, e o desenvolvimento de novas técnicas dialíticas reluziram significativamente a exposição dos doentes renais crónicos ao alumínio (Hruska et al, 2007).

O tratamento prolongado com fenitoína e/ou fenobarbital pode levar ao desenvolvimento de osteomalacia em doentes sem uremia, ou aumentar a prevalência de sintomatologia de doença óssea em doentes a realizar diálise (Goodman, 2009).

Doentes com uremia têm com frequência compromisso ligeiro a moderado da mineralização (provavelmente multifactorial), mas na maioria dos casos não chegam a ter os critérios de diagnóstico de osteomalacia. A incidência desta condição histológica tem vindo a diminuir progressivamente e é observado em menos de 2% nas biopsias ósseas de doentes de países europeus (Díaz-López et al, 1998).

A osteomalacia é rara actualmente, assim como os riscos de exposição maciça e crónica ao alumínio. Aparece por vezes após a exposição a metais pesados ou nos casos de deficiência severa de vitamina D, com compromisso da mineralização óssea (Ferreira, 2006).

4.3. Doença óssea adinâmica (DOA)

A DOA é outra lesão por baixa taxa de remodelação óssea, com formação óssea (detectada por marcação com tetraciclina) baixa ou ausente por diminuição da actividade osteoblástica e osteoclástica (Andress, 2008; Ferreira, 2006). Esta lesão aparece mais frequentemente em diabéticos e idosos, com uma prevalência entre 30 a 50% nos doentes submetidos a biopsia óssea (Couttenye et al, 1999).

Não é conhecida a verdadeira prevalência da DOA na DRC por falta de consenso na sua definição (Andress, 2008). Em doentes com DRC nos estádio 3 e 4 poderá haver uma prevalência de 5-40%, enquanto que no estádio 5 em diálise será de 10-50%. Percentagens

mais altas de DOA têm sido documentadas na diálise peritoneal (40-70%) (Sánchez et al, 2000; Andress, 2008), do que em hemodiálise (20-50%) (Andress, 2008; Goodman, 2009).

Um dos mecanismos envolvidos nesta perturbação óssea é o hipoparatiroidismo, na maioria dos casos de natureza iatrogénica, resultando de uma paratiroidectomia prévia ou tratamento excessivo com cálcio/vitamina D (Couttenye et al, 1999).

Apesar de actualmente ser uma causa rara, a DOA continua a ser associada ao depósito significativo de alumínio na superfície trabecular em cerca de 15% dos doentes (Díaz-López et al, 1998). O diagnóstico de DOA não associado ao alumínio, com uma prevalência crescente nos últimos (Andress, 2008), tem tido grande relevância pela sua associação com hipercalemia refractária, calcifilaxia com calcificação extra-óssea severa, diminuição do cálcio ósseo e deficiente correcção de microfracturas espontâneas (Ferreira, 2006).

Alguns estudos demonstraram desenvolvimento de DOA com normalização dos níveis de PTH associados a HPTs nos doentes em diálise, devido à “resistência” desta hormona na DRC. Outros estudos demonstraram desenvolvimento de DOA independentemente dos níveis de PTH e em doentes que nunca receberam tratamento com vitamina D, o que sugere que outros factores estejam envolvidos (Fukagawa e Hamada, 2006; Hruska et al, 2007; Andress, 2008). Factores esses, associados ao desenvolvimento de doença adinâmica, que diminuem a formação óssea nos doentes com uremia. Andress (2008) descreveu alguns dos factores, com os possíveis mecanismos envolvidos, relacionados essencialmente com a apoptose dos osteoblastos. Entre esses factores estão: baixos níveis de calcitriol circulante, diabetes, malnutrição, envelhecimento, acidose metabólica, hipercalemia e hiperfosfatemia, níveis elevados de citocinas circulantes, hipogonadismo e toxinas urémicas.

4.4. Osteodistrofia urêmica mista

Alguns doentes com DRC apresentam características histológicas de dois tipos de lesão óssea, nomeadamente osteíte fibrosa e osteomalacia, designando-se o distúrbio de osteodistrofia urêmica mista. Neste tipo de lesão há evidência bioquímica de HPTs, mas existem factores para o defeito de mineralização óssea. A hipocalcémia persistente e/ou hipofosfatémia estão presentes nalguns doentes e a carência nutricional de vitamina D noutros.

Estas lesões mistas podem ser encontradas em doentes com osteíte fibrosa que estão a desenvolver doença óssea associada à deposição de alumínio. Ou nos doentes com osteomalacia relacionada com o alumínio e que responderam favoravelmente ao tratamento com deferoxamina (DFO), com aumento da formação óssea. Esta lesão pode também representar um estado de transição entre lesões de elevada taxa de remodelação óssea associada ao HTPs e distúrbios de baixa taxa de remodelação óssea, osteomalacia ou DOA (Goodman, 2009).

5. Manifestações clínicas

A doença óssea nos doentes com DRC é geralmente assintomática. Os sintomas poderão aparecer nas fases mais tardias, aquando da necessidade de diálise (Martin et al, 2004; Drüeke e Ritz, 2005). Os sinais e sintomas da ODR são inespecíficos, não existindo correlação entre manifestações clínicas e as alterações nos testes laboratoriais, assim como com a severidade de alterações encontradas em radiografias. Muitos doentes referem poucos sintomas, apenas um desconforto músculo-esquelético quando inquiridos especificamente, apesar de apresentarem alterações bioquímicas e radiográficas significativas.

A dor óssea é uma manifestação clínica comum nos doentes com ODR. A dor é difusa e inespecífica, com um início insidioso e evolução progressiva ao longo de meses ou anos. Quando a dor tem localização específica, os locais mais afectados são a zona lombar, ancas e pernas. A dor óssea severa é mais comum em doentes com doença óssea associada ao alumínio, do que com osteíte fibrosa, sendo aquela uma característica clínica de toxicidade óssea por alumínio. O exame físico geralmente é normal, a menos que tenha ocorrido uma fractura ou se tenha desenvolvido alguma deformidade óssea.

A fraqueza muscular, tal como a dor óssea, é uma manifestação comum da ODR, também com início insidioso e evolução progressiva. A fraqueza muscular proximal ocorre em alguns doentes com DRC avançada (Martin et al, 2004). Alguns doentes têm resposta clínica favorável ao tratamento com calcitriol ou 25hidroxivitamina D, após a paratiroidectomia, após o transplante renal bem sucedido, ou durante o tratamento com deferoxamina (DFO) por toxicidade associada ao alumínio. Em doentes com queixas persistentes de fraqueza e dor muscular justifica-se o tratamento empírico com calcitriol ou 25hidroxivitamina D₃.

Alguns doentes podem apresentar deformidades esqueléticas, observadas apenas na DRC avançada. Os doentes com osteíte fibrosa severa podem desenvolver deformações nas costelas e pseudo-hipocratismo digital. Nos doentes com doença óssea associada ao alumínio, as deformidades esqueléticas afectam mais o esqueleto axial, incluindo escoliose lombar, cifose e distorção da caixa torácica (Goodman, 2009).

Fracturas ósseas

O risco aumentado de fracturas é a complicação mais comum da ODR, uma grande causa de morbilidade e diminuição da qualidade de vida dos doentes com DRC. A prevalência das fracturas varia entre 10 a 40% na população geral de doentes a realizar diálise, em aproximadamente metade dos doentes com idade superior a 50 anos (KDIGO, 2009). A mortalidade associada às fracturas (da anca por exemplo) é cerca de duas vezes superior (42% para os homens e 61% para as mulheres) nos doentes em diálise em comparação com os doentes que não estão em diálise (Moe, 2006).

Existem muitos factores de risco para fracturas nos doentes renais crónicos, especialmente em diálise. Estes podem incluir os factores de risco tradicionais para fractura da anca na população em geral: idade avançada, género feminino, raça branca, baixo índice de massa corporal, tabagismo (Stehman-Breen et al, 2000), assim como actividade física comprometida. Os factores de risco adicionais entre os doentes a realizar diálise incluem doença vascular periférica e níveis de PTH altos ou baixos (Danese et al, 2006).

Existe também grande risco de fractura logo após o transplante renal, diminuindo depois ao longo dos primeiros meses. Este risco é maioritariamente atribuído às altas doses de glucocorticóides e imobilidade pós-operatória (Leonard, 2009).

Outra complicação é o agravamento da anemia, uma complicação comum da DRC. Isto ocorre devido ao HTPs severo, que provoca fibrose extensa da medula óssea, tornando a anemia refractária ao tratamento padrão (Bargman e Skorecki, 2008; KDIGO, 2009).

O hiperparatiroidismo severo está associado também a outras complicações: prurido, ruptura tendinosa, agravamento da função renal residual pela hipercalcémia, calcifilaxia, DCV, alterações neuromusculares e morte (Martin et al, 2004; KDIGO, 2009).

As manifestações extra-esqueléticas são complicações comuns, integradas nas alterações sistémicas do metabolismo mineral e ósseo na DRC e não propriamente no conceito actual de ODR, mas que lhe estão directamente relacionadas. Muitos tipos de calcificação de tecidos moles podem ser detectados à radiografia. As mais comuns são as calcificações tumorais e periarticulares (nos joelhos, ombros, cotovelos, interfalângica) determinando deformação significativa e impotência funcional (Ferreira, 2006; Goodman, 2009).

Estas calcificações são causadas sobretudo por depósito amorfo de cálcio e fósforo, muitas vezes associadas a inflamação aguda periarticular. Existe maior risco de se desenvolverem quando as concentrações de fósforo plasmático estão muito elevadas ou o produto iónico cálcio \times fósforo é superior a $70 \text{ mg}^2/\text{dl}^2$ (K/DOQI, 2003). Estas calcificações podem ser quase completamente revertidas com o melhor controlo dos níveis de fósforo sérico.

As calcificações viscerais são muito raras. Os pulmões, coração, rins, músculo esquelético e estômago estão mais frequentemente envolvidos (Goodman, 2009).

A calcificação vascular, principalmente a calcificação arterial, é comum entre os doentes com DRC, representando um factor de risco para morbilidade e mortalidade, principalmente de causa cardiovascular nos doentes em diálise. Estas calcificações arteriais

afectam especialmente a camada média das artérias (arteriosclerose) de pequeno e médio calibre. Existem apenas alguns estudos sobre esta complicação na pré-diálise, que documentaram a presença de calcificação vascular das artérias coronárias, nos estádios 3 e 4. A calcificação vascular na DRC provoca alterações hemodinâmicas que se associam a complicações, incluindo DCV e uma elevada taxa de mortalidade de causa cardiovascular (Moe, 2006; Toussaint et al, 2008).

Existem vários mecanismos pelos quais a ODR pode contribuir para a calcificação vascular, descritos por Moe (2006). Entre eles estão as alterações da remodelação óssea, níveis plasmáticos elevados de minerais (fósforo, cálcio, e produto cálcio × fósforo), o uso de fixadores de fosfato contendo cálcio e o tratamento com vitamina D.

Alguns doentes podem desenvolver calcificação vascular intensa com necrose isquémica da pele, músculo e/ou tecido subcutâneo, denominando-se de calcifilaxia. Esta complicação é descrita em doentes com DRC avançada, nos doentes a realizar diálise e em transplantados. A sua patogénese, assim como das complicações anteriores, é ainda pouco conhecida. Foi associada ao HTPs avançado com valores de PTH elevados, com melhoria após paratiroidectomia, mas foi também observada na DOA, com níveis de PTH não muito altos. Esta complicação tem morbidade e mortalidade elevadas. Os factores de risco identificados foram: género feminino, envelhecimento, obesidade, fármacos contendo doses elevadas de cálcio e uso de anticoagulação com varfarina (Goodman, 2009).

6. Diagnóstico

A definição, avaliação e classificação de alterações minerais e doença óssea na DRC devem incluir 3 componentes clínicos: marcadores séricos, imagiologia não-invasiva, e alterações ósseas (Moe et al, 2006).

A detecção de alterações nos parâmetros bioquímicos é importante na DRC, fazendo suspeitar de alterações ósseas. A *Kidney Disease: Improving Global Outcomes* (KDIGO) recomenda a monitorização dos valores séricos de cálcio, fósforo, PTH e fosfatase alcalina a partir do estágio 3 da DRC. A frequência destas medições vai depender das alterações identificadas e da duração das mesmas, do estágio e da progressão da DRC e da medicação concomitante. É sugerido também que as medições de fósforo, com concentração plasmática normal entre 2.5-4.5 mg/dl, e cálcio, com concentração plasmática normal entre 8.5-10.0 ou 10.5 mg/dl, sejam medidos em conjunto para orientação da prática clínica, mais do que o produto cálcio × fósforo (KDIGO, 2009). Para o doseamento do cálcio, é preferido o cálcio ionizado, em relação ao cálcio total ou “corrigido”. Na prática clínica, a avaliação do cálcio é feita na maioria das vezes com o “cálcio corrigido” pela albumina plasmática (Moe et al, 2006).

Os níveis plasmáticos de 25(OH)D devem também ser medidos a partir do estágio 3, e corrigidos se estirem alterados, com monitorização determinada pelo valor base e intervenção terapêutica. A insuficiência é caracterizada por uma concentração plasmática superior ou igual a 10 ng/dl e inferior a 20-32 ng/dl, a falta de 25(OH)D é caracterizada pela sua concentração plasmática inferior a 10 ou 15 ng/dl (KDIGO, 2009).

6.1. Marcadores ósseos

A KDIGO recomenda a medição do PTH sérico ou fosfatase alcalina óssea nos doentes com DRC entre os estádios 3-5D, uma vez que valores muito altos ou muito baixos têm valor preditivo no *turnover* ósseo, apesar da sensibilidade e especificidade limitadas na DOA (KDIGO, 2009).

A PTH sérica, com valores plasmáticos normais entre 10 e 65 pg/ml, é um marcador indirecto e não é o único regulador da formação óssea, por isso nunca terá um valor preditivo excelente como método único (Andress, 2008). A relação entre os seus níveis e a histomorfometria óssea é complexa e a resposta do osso ao excesso de PTH depende dos tratamentos já efectuados e do desenvolvimento de resistência à sua acção. Além disso pode haver excesso de PTH em doentes com DOA. Contudo, a PTH é um dos marcadores com correlação significativa entre marcadores de remodelação óssea e parâmetros histomorfométricos (**Tabela III**) na taxa remodelação óssea elevada no estágio 5 da DRC (em comparação com os estádios 3 e 4) (Lehmann et al, 2008).

Outro problema, no doseamento da PTH plasmática, é a variedade de técnicas que existem para o fazer. Existem técnicas que medem a PTH intacta (iPTH) e os seus fragmentos, ou agora as mais recentes que só medem a iPTH. O doseamento da PTH com o teste de segunda geração, já de utilização generalizada, que refere medir a iPTH, mede também alguns dos seus fragmentos. Foi já desenvolvida uma terceira geração com maior especificidade para os primeiros seis aminoácidos da estrutura da PTH (Fukagawa e Hamada, 2006).

Tabela III. Perfis dos doentes por grupos: níveis de PTH

Alteração	iPTH plasmática (pg/ml)
Hiperparatiroidismo	
Ligeiro	200-400
Moderado	350-800
Severo	>700
Doença óssea associada ao alumínio	10-500 (principalmente <100)
Doença óssea adinâmica	<100-150
Osteomalacia	Normal ou ligeiramente elevado

Perfis dos potenciais tipos de doença óssea renal pelos níveis plasmáticos de PTH intacta (1-84). Adaptado de Miller (2008).

A fosfatase alcalina óssea tem um bom valor preditivo na distinção de alta ou baixa taxa de remodelação óssea (**Tabela IV**). E a combinação deste marcador com a PTH são úteis para distinguir os doentes com baixa taxa de formação óssea (exemplo: fosfatase alcalina <20 e PTH <100pg/ml) (Coen et al, 1998).

Estes dois marcadores têm um valor preditivo positivo de 96.8 % para doença óssea com taxa de remodelação elevada e 80 % para doença óssea com baixa taxa de remodelação óssea (Pelletier e Chapurlat, 2010).

Tabela IV. Perfis dos doentes por grupos: níveis de fosfatase alcalina óssea

Alteração	Fosfatase alcalina óssea plasmática
Hiperparatiroidismo	
Ligeiro	Normal
Moderado	Normal a elevada
Severo	Elevada
Doença óssea associada ao alumínio	Normal
Doença óssea adinâmica	Normal a baixa
Osteomalacia	Ligeiramente elevada

Perfis dos potenciais tipos de doença renal óssea pelos níveis plasmáticos de fosfatase alcalina óssea. Adaptado de Miller (2008).

Outros marcadores de *turnover* ósseo baseados na síntese ou degradação de colagénio não devem ser utilizados por rotina (KDIGO, 2009). Estes marcadores assim como outros (osteocalcina, osteoprotegerina, a isoforma 5b da fosfatase ácida tartarato-resistente), têm uma excreção dependente da função renal, afectando as suas medições. Em comparação com os marcadores recomendados, não parece haver melhor correlação entre estes marcadores e a clínica ou a histologia óssea, sendo necessários mais estudos (Moe et al, 2006; KDIGO, 2009).

Em alguns estudos a medição inicial dos níveis de FGF-23 teve um melhor valor preditivo, que a medição da iPTH ou níveis de cálcio, para a discriminação dos doentes nos quais a HPTs se tornaria incontrolável. Damesma forma a medição do FGF-23 pode ser útil na previsão da resposta ao tratamento com calcitriol intravenoso em doentes com HPT estável (Fukagawa e Hamada, 2006; Pelletier e Chapurlat, 2010).

6.2. Exames imagiológicos

Avaliação das estruturas ósseas:

As radiografias simples da mão, anca, crânio e clavícula, fornecem pouca informação na avaliação das alterações minerais e ósseas na maioria dos doentes com DRC (K/DOQI, 2003; Moe et al, 2006). As exceções são os casos avançados de doença óssea com reabsorção subperióstica (característica da osteíte fibrosa, **Figura 3**) e as “*Looser zones*” (característica da osteomalacia severa, **Figura 4**) (Moe et al, 2006). Existem outras alterações radiográficas sugestivas de hiperparatiroidismo severo tal como o crânio com aspecto de “sal e pimenta”, devido a defeitos de reabsorção trabecular, a esclerose óssea junto às superfícies articulares intervertebrais, observável na radiografia lateral da coluna vertebral, denominado de “*rugger-jersey spine*”(Drüeke e Ritz, 2005). As radiografias podem também ser úteis na detecção de fracturas vertebrais, que em dois terços dos doentes não são diagnosticadas quando ocorrem (Pelletier e Chapurlat, 2010).



Figura 3 - Radiografia antero-posterior do dedo de um doente com falência renal que revela reabsorção subperióstica ao longo da falange média (setas), bem como a reabsorção da cabeça da falange distal (pontas de seta). Fonte: Kline (2010).



Figura 4 - Ampliação de uma radiografia antero-posterior da extremidade proximal da tíbia num doente com insuficiência renal crónica, que revela uma fractura de "Looser" (pseudofractura) na parte medial da extremidade proximal da tíbia (seta). Fonte: Kline (2010).

Avaliação da densidade mineral óssea (DMO):

A avaliação da densidade mineral óssea (DMO) na DRC crónica só tem relevância nos doentes sem alterações minerais e ósseas estabelecidas. Nos doentes já com evidência de alterações minerais e ósseas, entre os estádios 3 e 5D, a KDIGO (2009) não recomenda a medição da DMO por rotina, porque a DMO não prediz o risco de fractura como na população em geral, assim como não prediz o tipo de ODR. O rádio é o local preferencial para a realização da absorciometria por dupla emissão de raio-x (DXA) nos doentes com DRC.

A DXA é a técnica mais segura, rápida e também a mais utilizada para a medição da massa óssea e da DMO. Só que a DMO obtida pela DXA é medida em g/cm², que relaciona o conteúdo mineral ósseo com a área projectada (corpo vertebral e anca por exemplo). A tomografia computadorizada descreve a DMO volumétrica autêntica (g/cm³), medindo com precisão as dimensões ósseas e diferenciando osso trabecular de cortical. Para minimizar a

exposição à radiação da tomografia computadorizada, foi desenvolvida a tomografia computadorizada quantitativa periférica (pQCT).

A maioria dos estudos sobre perda óssea é feita com base nas medições da DMO por DXA. Contudo este método não faz a distinção de alterações estruturais da densidade óssea trabecular da cortical e a arquitectura que contribui para a fragilidade do osso na DRC. Além disso, alguns estudos que incluíram este método, verificaram que a associação entre DRC e fractura da anca eram independentes da DMO, sugerindo a pouca utilidade deste método na DRC. Existem novos métodos, como a tomografia computadorizada quantitativa periférica (pQCT), pQCT de alta-resolução e a micro-ressonância magnética (micro-MRI), que podem oferecer maior discriminação de fracturas e de resistência óssea, úteis para ensaios clínicos e terapêuticas ósseas (Leonard, 2009).

6.3. Biópsia óssea

A biópsia óssea com histomorfometria, que diagnostica alterações à histologia do osso, é o principal método para diagnosticar e classificar a ODR (KDIGO, 2009). Este método não é realizado por rotina na avaliação da DMO-DRC, pois é um método invasivo, demorado, caro, com necessidade de equipamento especial e que não se realiza em todos os centros. Além disso a amostra da biópsia não é representativa de todo o tecido ósseo, apenas do osso trabecular da crista ilíaca (Lehmann et al, 2008). Mas continua a ser importante na avaliação clínica e no diagnóstico diferencial de doença óssea em doentes seleccionados com DRC. A biópsia óssea permite também perceber a fisiopatologia e o curso da doença óssea, relacionar histologia e manifestações clínicas de dor ou fractura, e permite também a determinação da eficácia dos tratamentos na DRC.

Algumas das indicações clínicas e recomendações da KDIGO para a realização da biopsia óssea nos doentes entre os estádios 3 e 5D da DRC:

- Incoerência entre parâmetros bioquímicos que impossibilitem uma interpretação definitiva (por exemplo, valores altos de PTH e baixos de fosfatase alcalina),
- Fractura óssea ou dor óssea inexplicada,
- Calcificação vascular severa e progressiva,
- Hipercalcémia inexplicada,
- Suspeita de sobrecarga ou toxicidade pelo alumínio e outros metais possíveis,
- Antes da realização de paratiroidectomia e se houve exposição significativa ao alumínio ou se a determinação dos parâmetros laboratoriais não evidenciam HPTs ou terciário avançado,
- Deve ser considerado antes de iniciar tratamento com bifosfonatos (contraindicado nos doentes com baixa taxa de remodelação óssea) (Moe et al, 2006; KDIGO, 2009).

A osteoporose é por isso um diagnóstico diferencial importante em relação à osteomalacia e à DOA, uma vez que os bifosfonatos, nestes casos, vão piorar a condição óssea (Pelletier e Chapurlat, 2010). Os critérios de DMO definidos pela Organização Mundial de Saúde, para o diagnóstico de osteoporose, não devem ser aplicados aos doentes com DRC nos estádios 4 e 5. Nestes estádios o diagnóstico de osteoporose é de exclusão, que é feito através da realização da biopsia (Miller, 2008).

A classificação dos tipos de ODR é realizada através da caracterização de três parâmetros de acordo com o sistema de classificação TMV (*turnover/mineralization/volume*) (Tabela V).

Tabela V. Classificação da osteodistrofia renal/doença óssea renal da KDIGO

Osteodistrofia renal	Remodelação	Mineralização	Volume ósseo
Alterações	óssea	óssea	
Osteomalacia	Baixa	Alterada	Baixo a médio
Doença óssea adinâmica	Baixa	Normal	Baixo a normal
Doença óssea associada a HTPs moderado e osteíte fibrosa	Média a alta	Normal	Variável, dependendo da duração da doença
Osteodistrofia urémica mista	Alta	Alterada	Normal

A remodelação óssea reflecte o balanço entre a reabsorção e formação ósseas, podendo ser classificada como baixa, normal ou alta. A mineralização óssea descreve a eficiência na calcificação do colagénio na fase de formação, na remodelação óssea, e é classificada como normal ou alterada. O volume ósseo corresponde à indicação da quantidade de osso por unidade de volume e é classificado como normal, baixo, ou alto. Adaptado de Smith e Smelt (2009).

A **remodelação** óssea é avaliada por histomorfometria, através de medições dinâmicas da função osteoblástica, com utilização da técnica de dupla marcação com tetraciclina. A taxa de formação é semelhante à reabsorção, e esta última não pode ser medida directamente (Moe et al, 2006). Outras medidas que ajudam a caracterizar a remodelação óssea (superfície com erosões, o número de osteoclastos, fibrose ou tecido ósseo não lamelar) tendem a estar associadas à formação óssea medida pela marcação com tetraciclina (KDIGO, 2009).

A remodelação óssea é afectada por hormonas, citocinas, estímulo mecânico, factores de crescimento que influenciam o recrutamento, a diferenciação e actividade dos osteoblastos e osteoclastos (Moe et al, 2006).

A **mineralização óssea**, avaliada por medições dinâmicas, é medida com base na marcação por tetraciclina, pelo tempo de maturação do osteóide ou pelo tempo de latência de mineralização. Além das medições histomorfométricas anteriores, são feitas medições

estáticas da espessura e volume de osteóide. A doença clássica com alteração da mineralização é a osteomalacia, na qual a taxa de formação óssea é baixa e o volume de osteóide é alto. Na DOA há baixa taxa de formação óssea mas a osteóide é normal (KDIGO, 2009).

As causas principais da alteração da mineralização são: ingestão inadequada de vitamina D, défice de minerais, acidose metabólica ou toxicidade pelo alumínio (Moe et al, 2006).

O **volume ósseo** é o resultado final das alterações das taxas de formação e reabsorção ósseas, contribuindo para a fragilidade óssea (KDIGO, 2009). Este parâmetro é avaliado pela medição estática do volume de osso esponjoso. Por vezes, as medições do volume e espessura do osso cortical fornecem informação útil adicional. Determinantes do volume ósseo na população em geral e na DRC incluem idade, género, raça, factores genéticos, nutrição, alterações endócrinas, estímulo mecânico, toxicidade, função neurológica, suprimento sanguíneo, factores de crescimento e citocinas (Moe et al, 2006).

A prevalência das alterações ósseas entre 1983 e 2006 podem ser vistas na **Figura 5**.

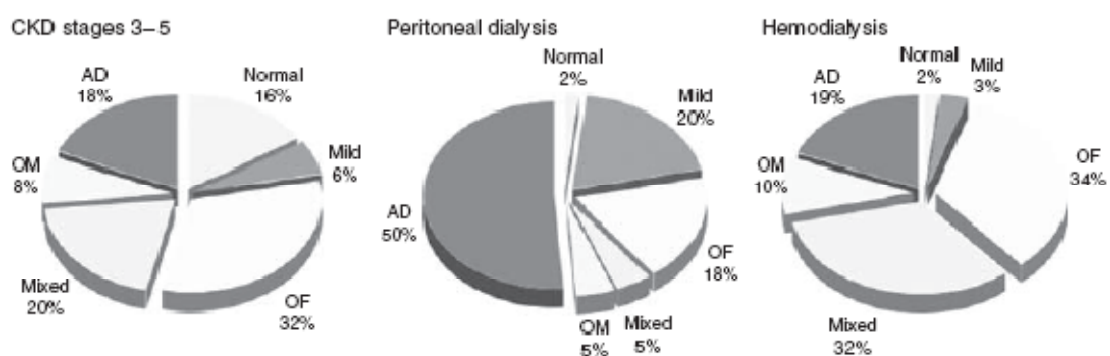


Figura 5- Prevalência dos tipos de doença óssea determinada por biópsia óssea em doentes com DMO-DRC. A formação óssea (remodelação) está elevada nos doentes com osteíte fibrosa e doença ligeira, e baixa nos doentes com osteomalacia e doença óssea adinâmica. A

mineralização está alterada na osteomalacia e doença mista. AD, osso adinâmico; OF, osteíte fibrosa; OM, osteomalacia. Fonte: KDIGO (2009).

6.4. Intoxicação por alumínio

O melhor método de detecção é a deposição do alumínio na superfície de mineralização, através de biopsia óssea. Existe melhor correlação entre esta e a diminuição da actividade osteoblástica (velocidade de formação óssea) do que os níveis plasmáticos de alumínio ou a quantidade de alumínio no osso (Ferreira, 2006).

Os níveis de alumínio no sangue devem ser monitorizados regularmente em doentes a realizar diálise ou no uso de fixadores de fosfato contendo alumínio (Goodman, 2009). Os níveis basais deverão ser inferiores a 20µg/l. Quando os doentes apresentam níveis elevados de alumínio (60-200 µg/l), ou apresentam sinais e sintomas clínicos de intoxicação, ou mesmo antes da realização de paratiroidectomia em doentes expostos ao alumínio, o teste com DFO injectável auxilia o diagnóstico. Este teste não deve ser realizado se a concentração plasmática de alumínio for superior a 200 µg/l, para evitar neurotoxicidade (K/DOQI, 2003).

6.5. Hiperplasia das glândulas paratiroideias

A avaliação do tamanho das glândulas por ecografia pode ser útil no HTPs refractário ao tratamento, sendo o tamanho crítico 0.5cm³ ou 1 cm de diâmetro. Pode ser também um indicador do grau de controlo da função paratiroideia na DRC. Uma avaliação por Eco-Doppler com cor, mostrando um fluxo positivo no interior das glândulas é muito sugestivo de hiperplasia, mesmo em glândulas pequenas (Fukagawa e Hamada, 2006).

7. Prevenção e tratamento

O tratamento deve ser iniciado precocemente na DRC, e direccionado para a correcção das alterações hormonais e bioquímicas, para evitar a hiperplasia das paratiroideias e as consequências ósseas (Pelletier e Chapurlat, 2010).

7.1. Quanto ao fósforo e ao cálcio

Segundo as *guidelines* da KDIGO (2009), os níveis de fósforo entre os estádios 3 e 5 devem ser mantidos no intervalo normal de acordo com o laboratório onde são feitas as medições. No estágio 5D devem ser reduzidos para os limites normais. Quanto ao cálcio, este deve também estar no intervalo normal nos doentes com DRC nos estádios 3-5D. Nos doentes a realizar diálise, o dialisato deverá ter uma concentração de cálcio entre 2.5 e 3.0 mEq/l.

O tratamento da hiperfosfatémia pode ser feito através de restrição na dieta, do uso de fixadores de fósforo ou remoção dialítica no caso de se tornar persistente. Estas estratégias podem ser usadas em combinação, nomeadamente o controlo da dieta e os fixadores de fósforo (KDIGO, 2009).

7.1.1. Fósforo na dieta alimentar

É de salientar a importância de uma dieta alimentar com baixo teor de fósforo, entre 800-1000 mg/dia (K/DOQI, 2003), não excedendo 1g/kg/dia de proteínas, de forma a manter um estado nutricional adequado. É necessário ter em atenção que nos estádios avançados DRC podem ocorrer restrições inadequadas que contribuem para a malnutrição destes doentes.

Uma dieta rica em proteínas é também rica em fósforo. Mas existem proteínas com diferentes quantidades de fósforo (carne, queijo e ovos) e com o mesmo valor nutricional. Um exemplo de alimento rico em proteína com baixo teor de fósforo é a clara dos ovos.

Esta estratégia é importante, mas é limitada pela falta e má distribuição de nutricionistas (Bover et al, 2009; Román-Garcia et al, 2009).

7.1.2. Fixadores de fósforo

Os fixadores de fosfato são fármacos que formam complexos insolúveis com o fósforo ingerido, diminuindo a sua absorção e aumentando a sua excreção intestinal (Bover et al, 2009). É importante salientar que a prescrição destes compostos deve ser individualizada, adaptada aos hábitos alimentares do doente, sendo preferível tomar antes das refeições (Román-Garcia et al, 2009).

Existem vários fixadores de fosfato disponíveis. A escolha deve ser feita tendo em conta o estágio da DRC, a presença de outros componentes da DMO-DRC, outros tratamentos concomitantes e os seus efeitos secundários (KDIGO, 2009).

O hidróxido de alumínio foi o primeiro a ser usado, é o mais potente, barato, mas com elevada toxicidade óssea, neurológica e hematológica (Bover et al, 2009). A KDIGO (2009) recomenda a evicção do tratamento prolongado com fixadores de fosfato contendo alumínio nos estádios 3 a 5D, evitando também, nos doentes em diálise, a contaminação do dialisato com alumínio.

O hidróxido de alumínio foi substituído quase totalmente pelos sais de cálcio, cujas desvantagens revelaram-se depois da generalização do uso destes últimos compostos. Está demonstrada a sua associação com um risco elevado de calcificação vascular, especialmente quando excede 1,5g de cálcio diário (London et al, 2007). Precisamente o valor recomendado pelas *guidelines Kidney Disease Outcomes Quality Initiative* (K/DOQI, 2003) quanto à dose total de cálcio diário. Os fármacos mais utilizados são o carbonato e o acetato de cálcio, com eficácias semelhantes. O citrato de cálcio também é usado, mas deve ser evitado quando existir medicação contendo alumínio. O uso destes fixadores de fosfato no tratamento da

hiperfosfatemia nos doentes entre os estádios 3 e 5D deve ser restringido no caso de uma hipercalcemia recorrente e persistente e na presença de calcificação arterial e/ou DOA (KDIGO, 2009).

Ficaram disponíveis recentemente novos fixadores de fosfato, nomeadamente o sevelâmero e o carbonato de lantânio. O sevelâmero é um polímero não absorvível, não contendo cálcio ou alumínio, com algumas vantagens em relação aos fixadores anteriores, no que respeita aos efeitos secundários, principalmente em relação à calcificação vascular. Tem outros efeitos benéficos como a diminuição das lipoproteínas de baixa densidade (LDL), melhora os marcadores de inflamação e outros (Bover et al, 2009). Foi aprovada em 2007 a forma carbonato de sevelâmero, com menos efeitos gastro-intestinais e indução de acidose metabólica. Apesar de tudo é um fármaco muito caro.

Quanto ao carbonato lantânio, este foi aprovado em 2004 pela *Food and Drug Administration*. O lantânio é um elemento raro na natureza, com propriedade de fixador de fósforo (Saliba e El-Haddad, 2009). As vantagens além de não conter cálcio, são a absorção mínima e a sua excreção ser biliar e não renal. Quanto à toxicidade pela acumulação deste composto, o fígado, o rim e o cérebro são possíveis órgãos-alvo. Existem ainda poucos dados que evidenciam essa toxicidade no organismo humano (Mohammed e Hutchison, 2008).

Existem também combinações de sais de magnésio com cálcio e o citrato de ferro. Alguns fármacos estão em estudo, nomeadamente ácidos biliares, novos polímeros ou polipéptidos que reduzem os níveis plasmáticos de fósforo (Bover et al, 2009).

7.2. Aumento da PTH

São desconhecidos os valores óptimos de PTH nos doentes com DRC entre os estádios 3 a 5, sem necessidade de diálise. No entanto quando os valores da PTH estão acima do limite

superior da normalidade, deve ser feita uma avaliação para detectar hiperfosfatémia, hipocalcémia e deficiência de vitamina D. Estas alterações devem ser corrigidas com: redução da ingestão dietética de fósforo e administração de fixadores de fósforo, suplementos de cálcio e/ou vitamina D natural.

Nos doentes entre os estádios 3 e 5, nos quais a PTH apresente aumento progressivo e permaneça persistentemente acima do limite superior da normalidade, apesar de corrigidas os factores de risco modificáveis, é sugerido o tratamento com calcitriol ou análogos da vitamina D.

Em doentes com DRC no estágio 5D, é sugerido manter os níveis de PTH intacta (iPTH) duas a nove vezes o valor do limite superior da normalidade. E as alterações substanciais nos valores de PTH em qualquer direcção dentro desses limites exigem um início ou alteração do tratamento com o objectivo de evitar a progressão para valores fora do intervalo aceitável.

Em doentes com DRC no estágio 5D e níveis elevados ou crescentes de iPTH, é sugerido calcitriol ou análogos de vitamina D, ou calcimiméticos. Pode ser utilizada também a combinação de calcimiméticos e calcitriol ou análogos de vitamina D, sendo necessário ter atenção aos seguintes parâmetros:

- A selecção do fármaco inicial para o tratamento de níveis elevados de PTH deve ser baseada nos valores de cálcio e fósforo plasmático e outros aspectos de DMO-DRC;
- A dose de cálcio ou de fixador de fósforo para o controlo da PTH deve ser ajustada de modo a não comprometer os níveis de cálcio e fósforo;
- Nos doentes com hipercalcémia ou hiperfosfatémia, o calcitriol ou análogo da vitamina D deve ser reduzido ou suspenso;

- Doentes com hipocalcémia, os calcimiméticos devem ser reduzidos ou suspensos conforme a severidade, medicações concomitantes e presença de sinais e sintomas clínicos (KDIGO, 2009).

7.2.1. Activação dos RVD

A vitamina D activa continua a ser o tratamento principal para a supressão da PTH, pelos mecanismos já descritos anteriormente, nos doentes com HPTs a realizar diálise.

Vários estudos têm vindo a reforçar a noção de que a activação dos RVD tem uma acção anabólica para o osso nos doentes a realizar diálise assim como nos doentes com DRC , tanto nos estádios mais precoces, como nos tardios. O efeito directo no aumento da DMO ocorre por diminuição da reabsorção óssea (efeito na redução de PTH) e aumento da formação óssea (por estimulação da vitamina D na função dos osteoblastos).

Estudos recentes associaram o tratamento com vitamina D na activação dos RVD a efeitos sistémicos (**Tabela VI**), nomeadamente no rim, coração, sistema imunitário e músculo esquelético, com benefício para os doentes com DRC (Adress, 2005; Adress, 2008).

Tabela VI. Efeitos directos da activação dos RVD pelo tratamento com vitamina D

-
- Prevenção da hiperplasia das glândulas paratiroideias
 - Supressão da síntese de PTH
 - Estimulação dos RVD e CaSR nas células paratiroideias
 - Aumento da absorção de cálcio e fósforo
 - Manutenção de uma formação óssea normal
 - Diminuição dos níveis de renina e angiotensina II
 - Redução da proteinúria
 - Melhor função imunitária
 - Aumento da força/massa muscular
 - Diminuição da mortalidade
-

Adaptado de Adress (2005).

Existem vários compostos de vitamina D disponíveis para os doentes com DRC. As formas naturais incluem o ergocalciferol, colecalciferol, 25(OH)D e o calcitriol. Os análogos sintéticos da vitamina D₂ incluem o paricalcitol e doxercalciferol, os análogos sintéticos de vitamina D₃ são o alfacalcidol, falecalcitriol e 22-oxacalcitriol (maxicalcitol) (KDIGO, 2009). Podemos classificar os vários compostos em activos (calcitriol, paricalcitol, maxicalcitol) e inactivos. Dos inactivos, o ergocalciferol e o colecalciferol, necessitam de activação pelo fígado e pelo rim, o doxercalciferol e o alfacalcidol necessitam apenas de sofrer 25-hidroxilação no fígado (Adress, 2005).

O paricalcitol e o doxercalciferol são considerados análogos de vitamina D “selectivos”, uma vez que têm mais afinidade pelos RVD presentes no rim do que no intestino, não causando o aumento de fósforo e cálcio como os outros (Saliba e El-Haddad, 2009).

O tratamento do HPTs com calcitriol ou análogos de vitamina D de forma intermitente e intravenosa é mais eficaz que a via oral nos doentes em diálise (K/DOQI, 2003).

Não existem conclusões sobre efeito do calcitriol ou análogos de vitamina D na calcificação vascular. Em relação à histomorfometria óssea, estes compostos melhoram a osteíte fibrosa e a mineralização, provocando uma redução da remodelação óssea, o que aumenta o risco de desenvolvimento de DOA (KDIGO, 2009).

7.2.2. Calcimiméticos:

Os calcimiméticos são agentes não contendo cálcio que activam os CaSR presentes na superfície das células das paratiroideias. O cinacalcet, composto recentemente aprovado, é utilizado como agente calcimimético em doentes em diálise com HPTs. Este composto aumenta a sensibilidade das células ao cálcio extracelular, e suprime a produção de PTH, independentemente da vitamina D, ou seja, sem aumento do cálcio e fósforo plasmáticos.

O cinacalcet diminui os níveis séricos de PTH, cálcio, fósforo, o produto cálcio fósforo e a fosfatase alcalina óssea. Existem poucos dados para determinar o efeito do cinacalcet na histomorfometria óssea (KDIGO, 2009).

Há evidências do uso do cinacalcet em doentes pré-diálise, mas existem poucos dados disponíveis sobre a utilização destes compostos neste tipo de população (Williams, 2009).

7.2.3. Outros fármacos

No estágio 1 e 2, assim como no estágio 3 sem alterações da PTH, os doentes com osteoporose e/ou risco elevado de fractura podem ser tratados como a população em geral (KDIGO, 2009). Os bifosfonatos não devem ser utilizados nos doentes com DRC com alterações ósseas por baixa taxa de remodelação óssea e nos estádios mais avançados, com TFG inferior a 30 ml/min, pois pode aumentar o risco de desenvolver doença óssea adinâmica.

Existem poucos estudos em relação à utilização dos bifosfonatos na DRC associada a baixa densidade óssea, mas com taxa de remodelação óssea elevada. Além de que os mecanismos que levam à diminuição da qualidade óssea, aumentando o risco de fractura nos doentes com DRC, é diferente da osteoporose. O mesmo se refere a outros fármacos utilizados na osteoporose, incluindo o denosumab, recentemente aprovado (KDIGO, 2009; Pelletier e Chapurlat, 2010).

7.3. HPTs severo

A recomendação para os doentes nos estádios 3 a 5D com hiperparatiroidismo severo, sem repostas à terapêutica médica/farmacológica, é a realização da paratiroidectomia (KDIGO, 2009).

Este HPTs severo (PTH superior a 800 pg/ml) está muitas vezes associado a uma hiperplasia nodular, que apenas pode ser controlada com paratiroidectomia cirúrgica. Existe a excepção dos casos raros associados a necrose, com remissão espontânea (Fukagawa e Hamada, 2006).

A paratiroidectomia subtotal, ou paratiroidectomia total com reimplante ectópico, é eficaz na redução dos níveis plasmáticos de PTH, cálcio, fósforo e fosfatase alcalina óssea. Esta melhoria dos parâmetros bioquímicos mantém-se durante 5 anos, apesar da elevada incidência de HTPs recorrente (KDIGO, 2009).

Outros autores defendem um outro tipo de técnica, a paratiroidectomia total simples, sem reimplante. Esta foi considerada uma técnica segura e eficaz no tratamento de HPTs em doentes com doença avançada, com resultados imediatos e duradouros, durante pelo menos 9 anos após cirurgia, com alívio dos sintomas associados ao HPTs (Puccini et al, 2010).

A realização de paratiroidectomia requer um controlo apertado dos níveis plasmáticos do cálcio iónico ou total corrigido. Principalmente no pós-operatório imediato até às 48-72 horas, com o objectivo de evitar a hipocalcémia (inferior a 3.6mg/dl de cálcio iónico ou superior a 7.2 mg/dl de cálcio total corrigido) (K/DOQI, 2003).

Existem outras formas de “paratiroidectomia não cirúrgica”, nomeadamente a injeção de etanol guiada por ecografia, com sucesso no controlo da função paratiroideia, em doentes com uma ou duas glândulas com hiperplasia nodular (Fukagawa e Hamada, 2006). Alguns estudos mostraram resultados positivos na injeção directa de análogos de vitamina D. Esta técnica não só suprime os níveis de PTH com também recupera a resposta à terapêutica com vitamina D oral ou intravenosa (Shiizaki et al, 2005). Estudos recentes mostraram que a injeção directa de vitamina D causa uma *upregulation* nos RVD e CaSR. Em estudos com

animais há evidência de que os calcimiméticos previnem a hiperplasia paratiroideia (Colloton et al, 2005).

7.4. Diminuição da PTH

Quando os valores de PTH diminuem para uma ou duas vezes o limite superior da normalidade, o calcitriol, análogos da vitamina D, e/ou calcimiméticos devem ser reduzidos ou suspensos (KDIGO, 2009).

Os doentes em diálise com DOA têm menos capacidade de incorporar excesso de cálcio no osso do que aqueles com taxa de remodelação óssea normal ou elevada (Andress, 2008) e conseqüentemente tem maior risco de calcificação de tecidos moles e vascular durante os períodos de aumento de cálcio e alumínio (London et al, 2004).

7.5. Intoxicação pelo alumínio

Concentrações plasmáticas altas de alumínio, com o teste de DFO positivo, ou sintomas clínicos consistentes de intoxicação por alumínio, requerem investigação e eliminação da fonte deste metal.

O tratamento com administração de DFO só se realiza quando os doentes têm sintomatologia e uma concentração de alumínio entre 60 e 200 µg/l. Quando a concentração é superior a 200 µg/l, deve ser realizada diálise até o valor pretendido (K/DOQI, 2003).

8. Conclusão

A ODR é uma das complicações mais importantes da DRC, cujo aparecimento é sinónimo de doença progressiva, afectando a qualidade de vida dos doentes.

As alterações do metabolismo do cálcio, fósforo, vitamina D e PTH, que ocorrem na DRC, são a base da fisiopatologia da ODR. A descoberta do FGF-23 contribuiu para uma melhor compreensão das alterações do metabolismo do fósforo e da vitamina D, no entanto, são necessários mais estudos para um maior esclarecimento destas alterações.

A lesão óssea mais comum da ODR é a osteíte fibrosa, que está associada a uma taxa de remodelação óssea elevada, sendo HPTs o ponto central da patogénese desta lesão. As lesões ósseas associadas a baixa taxa de remodelação óssea são menos comuns. Destas, a doença óssea adinâmica tem particular importância pelo aumento da sua incidência associado ao tratamento do HPTs.

As manifestações ósseas são muito inespecíficas, com escassa relação com o tipo e severidade das alterações ósseas. Não é necessária a realização de biopsia óssea para orientação terapêutica na maioria dos doentes.

A principal medida para o tratamento da osteíte fibrosa (HPTs) é a profilaxia. O desequilíbrio fosfo-cálcio e as alterações da PTH devem ser tratados precocemente de forma a atrasar a hiperplasia das glândulas paratiroideias, que torna a doença refractária ao tratamento médico. Neste sentido, torna-se importante o controlo da concentração plasmática de fósforo, através de uma dieta alimentar pobre em fosfatos, e o uso de fixadores do fosfato. Existem diversos grupos de fixadores de fosfato com indicações terapêuticas adaptadas ao doente.

O aparecimento de novos fármacos, como o sevelâmero e o carbonato de lantânio, aumentaram a possibilidade de um melhor controlo do fosfato plasmático com menos efeitos secundários.

No tratamento do HPTs a vitamina D é também importante. O aparecimento de novos análogos de vitamina D permitiram controlar os níveis de PTH com menos hipercalcemia secundária à utilização de vitamina D.

O reconhecimento da importância dos CaSR permitiu o uso de calcimiméticos no HPTs associada à DRC.

Uma maior elucidação é necessária acerca da patogênese das alterações ósseas, particularmente na fase precoce da DRC, pois esta permitirá estabelecer melhores estratégias terapêuticas para a ODR e aumentar a sobrevivência e qualidade de vida dos doentes.

9. Bibliografia

- Adress DL (2005) Vitamin D treatment in chronic Kidney disease. *Semin Dial* 18:315-321.
- Andress DL (2008) Adynamic bone in patients with chronic kidney disease. *Kidney Int* 73:1345-1354.
- Bailie GR, Uhlig K, Levey AS (2005) Clinical Practice Guidelines in Nephrology: Evaluation, Classification, and Stratification of Chronic Kidney Disease. *Pharmacotherapy* 25(4):491-502.
- Bargman JM e Skorecki K (2008) Chronic Kidney Disease. In: *Harrison's Principles of Internal Medicine* (Fauci AS, Kasper DL, Longo DL, Braunwald E, Hauser SL, Jameson JL, Loscalzo J, ed), pp1761-1771. United States of America: The McGraw-Hill Companies.
- Berndt T, Thomas LF, Craig TA, Sommer S, Li XJ, Bergstralh EJ, Kumar R (2007) Evidence for a signaling axis by which intestinal phosphate rapidly modulates renal phosphate reabsorption. *Proc Natl Acad Sci USA* 104: 11085–11090.
- Biber J, Custer M, Magagnin S, Hayes G, Werner A, Lötscher M, Kaissling B, Murer H (1996) Renal Na/Pi-cotransporters. *Kidney Int* 49(4):981-985.
- Bover J, Farré N, Andrés E, Canal C, Olaya MT, Alonso M, Quílez B, Ballarín J (2009) Update on the treatment of chronic kidney disease-mineral and bone disorder. *J Ren Care* 35(S1):19-27.
- Brown EM, Gamba G, Riccardi D, Lombardi M, Butters R, Kifor O, Sun A, Hediger MA, Lytton J, Hebert, SC (1993) Cloning and characterization of an extra-cellular Ca²⁺ sensing receptor from bovine parathyroid. *Nature* 366:575-580.

- Chen N, Wang W, Huang Y, Shen P, Pei D, Yu H, Shi H, Zhang Q, Xu J, Lv Y, Fan Q (2009) Community-based study on CKD subjects and the associated risk factors. *Nephrol Dial Transplant* 24(7):2117-2123.
- Chonchol M, Scragg R (2007) 25-hydroxyvitamin D, insulin resistance, and kidney function in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Kidney Int* 71:134-139.
- Christakos S, Dhawan P, Liu Y, Peng X, Porta A (2003) New insights into the mechanisms of vitamin D action. *J Cell Biochem* 88(4):695-705.
- Coen G, Ballanti P, Bonucci E, Calabria S, Centorrino M, Fassino V, Manni M, Mantella D, Mazzaferro S, Napoletano I, Sardella D, Taggi F (1998) Bone markers in the diagnosis of low turnover osteodystrophy in hemodialysis patients. *Nephrol Dial Transpl* 13:2294-2303.
- Colloton M, Shatzen E, Miller G, Stehman-Breen C, Wada M, Lacey D, Martin D (2005) Cinacalcet HCl attenuates parathyroid hyperplasia in a rat model of secondary hyperparathyroidism. *Kidney Int* 67:467-476.
- Couttenye MM, D'Haese P, Verschoren WJ, Behets G, Schrooten I, De Broe M (1999) Low Bone turnover in patients with renal failure. *Kidney Int* 56(Sup. 73):0-76.
- Craver L, Marco MP, Martínez I, Rue M, Borràs M, Martín ML, Sarró F, Valdivielso JM, Fernández E (2007) Mineral Metabolism Parameters Throughout Chronic Kidney Disease Stages 1-5-Achievement of K/DOQI Target Ranges. *Nephrol Dial Transplant* 22(4):1171-1176.
- Danese MD, Kim J, Doan QV, Dylan M, Griffiths R, Chertow GM (2006) PTH and the risks for hip, vertebral, and pelvic fractures among patients on dialysis. *Am J Kidney Dis* 47:149-156.

- Danziger J (2008) The Bone-Renal Axis in Early Chronic Kidney Disease: An Emerging Paradigm. *Nephrol Dial Transplant* 23(9):2733-2737.
- de Boer IH, Ioannou GN, Kestenbaum B, Brunzell JD, Weiss NS (2007) 25-hydroxyvitamin D levels and albuminuria in the Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *Am J Kidney Dis* 50:69-77.
- Díaz-López JB, Jorgetti V, Caorsi H, Ferreira A, Palma A, Menendez P, Olaizola I, Ribeiro S, Jarava C, Moreira E, Cannata Andía JB (1998) Epidemiology of renal osteodystrophy in Iberoamerica. *Nephrol Dial Transplant* 13:41-45.
- Drüeke TB e Ritz E (2005) Skeletal disorders. In: *Oxford Textbook of Clinical Nephrology* (Davison AM, Cameron JS, Grünfeld JP, Ponticelli C, Ritz E, Winearls CG, Ypersele C, ed), pp1827-2150. New York: Oxford University Press.
- Ferrari SL, Bonjour JP, Rizzoli R (2005) Fibroblast growth factor-23 relationship to dietary phosphate and renal phosphate handling in healthy young men. *J Clin Endocrinol Metab* 90:1519–1524.
- Ferreira A (2006) Development of renal bone disease. *Eur J Clin Invest* 36(Suppl.2):2-12.
- Fukagawa M, Hamada Y (2006) The kidney and bone metabolism: Nephrologists' point of view. *J Bone Miner Metab* 24:434-438.
- Gogusev J, Duchambon P, Hory B, Giovannini M, Goureau Y, Sarfati E, Druke TB (1997) Depressed expression of calcium receptor in parathyroid gland tissue patients with hyperparathyroidism. *Kidney Int* 51:328-336.
- Goodman WG (2009) Chronic renal failure. In: *CURRENT Diagnosis & Treatment Nephrology & Hypertension* (Lerma EV, Berns JS, Nissenson AR, ed), pp170-180. New York: The McGraw-Hill Companies.

- Gutiérrez OM, Isakova T, Andress DL, Levin A, Wolf M (2008) Prevalence and severity of disordered mineral metabolism in blacks with chronic kidney disease. *Kidney Int* 73(8):956-962.
- Hallan SI, Coresh J, Astor BC, Asberg A, Powe NR, Romundstad S, Hallan HA, Lydersen S, Holmen J (2006) International comparison of the relationship of chronic kidney disease prevalence and ESRD risk. *J Am Soc Nephrol* 17(8):2275-2284.
- Hebert EM e Brown SC (1997) Calcium-Receptor-Regulated Parathyroid and Renal Function. *Bone* 20(4):303–309.
- Hermann M e Ruschitzka F (2008) Vitamin D and hypertension. *Curr Hypertens Rep* 10:49-51.
- Hruska KA, Mathew S, Lund R, Qiu P, Pratt R (2008) Hyperphosphatemia of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int* 74(2):148-157.
- Hruska KA, Saab G, Mathew S, Lund R (2007) Renal osteodystrophy, phosphate homeostasis, and vascular calcification. *Semin Dial* 20(4):309-315.
- Huang JC, Sakata T, Pflieger LL, Bencsik M, Halloran BP, Bikle DD, Nissenso RA (2004) PTH differentially regulates expression of RANKL and OPG. *J Bone Miner Res* 19:235-244.
- Hutchison AJ (2000) Calcium, phosphate and renal osteodystrophy. In: *Textbook of Peritoneal Dialysis* (Gokal R, Khanna R, Krediet RT, Nolph KD, ed), pp585-604. Netherlands: Kluwer Academic Publishers.
- Jones G (2007) Expanding role for vitamin D in chronic kidney disease: importance of blood 25-OH-D levels and extra-renal 1 α hydroxylase in the classical and nonclassical actions of 1 α ,25- dihydroxyvitamin D(3). *Semin Dial* 20: 316–324.

- Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKM-MBD Work Group (2009) KDIGO clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of chronic kidney disease-mineral and bone disorder (CKD-MBD). *Kidney Int* 76(Suppl 113):S1-S130.
- Kline MJ (2010) Osteomalacia and Renal Osteodystrophy. *Radiology articles* (Serial online). Available at: <http://emedicine.medscape.com/radiology>. Accessed November 30, 2010.
- Lehmann G, Ott U, Kämmerer D, Schütze J, Wolf G (2008) Bone histomorphometry and biochemical markers of bone turnover in patients with chronic kidney disease stages 3 -5. *Clinical Nephrology* 70(4):296-305.
- Leonard MB (2009) A structural approach to skeletal fragility in chronic kidney disease. *Semin Nephrol* 29:133-143.
- Levey AS, Atkins R, Coresh J, Cohen EP, Collins AJ, Eckardt K-U, Nahas ME, Jaber BL, Jadoul M, Levin A, Powe NR, Rossert J, Wheeler DC, Lameire N, Eknoyan G (2007) Chronic Kidney Disease as a Global Public Health Problem: Approaches and Initiatives--A Position Statement from Kidney Disease Improving Global Outcomes. *Kidney Int* 72(3):247-259.
- Levey AS, Eckardt k, Tsukamoto Y, Levin A, Coresh J, Rossert J, Zeeuw D, Hostetter TH, Lameire N, Eknoyan G (2005) Definition and classification of chronic kidney disease: A position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney International* 67(6):2089-2100.
- Levin A, Bakris GL, Molitch M, Smulders M, Tian J, Williams LA, Andress DL (2007) Prevalence of abnormal serum vitamin D, PTH, calcium, and phosphorus in patients with

- chronic kidney disease: results of the study to evaluate early kidney disease. *Kidney Int* 71:31-38.
- London G, Marchais S, Guerin A, Metivier F (2007) Arterial hypertension, Chronic renal insufficiency and dialysis. *Nephrology Therapy* 3(Suppl 3):S156-S161.
 - London GM, Marty C, Marchais SJ, Guerin AP, Metivier F, De Vernejoul MC (2004) Arterial calcifications and bone histomorphometry in end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol* 15:1943-1951.
 - Malberti F, Farina M, Imbasciati E (1999) The PTH-calcium curve and set-point of calcium in primary and secondary hyperparathyroidism. *Nephrol Dial Transplant* 14:2398-2496.
 - Martin KJ, González EA, Slatopolsky E (2004) Renal Osteodystrophy. In: Brenner & Rector's *The Kidney* (Brenner BM, ed), pp2255-2293. Philadelphia: Saunders an imprint of Elsevier.
 - Martins D, Wolf M, Pan D, Zadshir A, Tareen N, Thadhani R, Felsenfeld A, Levine B, Mehrotra R, Norris K (2007) Prevalence of cardiovascular risk factors and the serum levels of 25-hydroxyvitamin D in the United States: data from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Arch Intern Med* 167:1159-1165.
 - Miller PD (2008) The role of bone biopsy in patients with chronic renal failure. *Clin J Am Soc Nephrol* 3:S140-S150.
 - Moe S, Drüeke T, Cunningham J, Goodman W, Martin K, Olgaard K, Ott S, Sprague S, Lameire N, Eknoyan G (2006) Definition, evaluation, and classification of renal osteodystrophy: A position statement from *Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO®)*. *Kidney International* 69:1945–1953.

- yMoe SM (2006) Vascular calcification and renal osteodystrophy relationship in chronic kidney disease. *Eur J Clin Invest* 36(Suppl 2):51-62.
- Mohammed IA, Hutchison AJ (2008) Phosphate binding therapy in dialysis patients: focus on lanthanum carbonate. *Ther Clin Risk Manag* 4(5):887-893.
- Murphree DD e Thelen SM (2010) Chronic Kidney Disease in Primary Care. *J Am Board Fam Med* 23(4):542-550.
- National Kidney Foundation (2003) K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Bone Metabolism and Disease in Chronic Kidney Disease. *Am J Kidney Dis* 42(suppl 3):S1-S202.
- National Kidney Foundation (2002) K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Chronic Kidney: Evaluation, Classification and Stratification. *Am J Kidney Dis* 39(suppl 1):S1-S266.
- Naveh-Many T, Rahamimov R, Liuni N, Silver J (1995) Parathyroid cell proliferation in normal and chronic renal failure rats. The effects of calcium, phosphate and vitamin D. *J Clin Invest* 96:1786-1793.
- Pande S, Ritter CS, Rothstein M, Wiesen K, Vassiliadis J, Kumar R, Schiavi SC, Slatapolsky E, Brown AJ (2006) FGF-23 and sFRP-4 in chronic kidney disease and post-renal transplantation. *Nephron Physiol* 104:23-32.
- Patel TV e Singh AK (2009) Role of vitamin D in chronic kidney disease. *Sem Nephrol* 29(2):113-121.
- Pelletier S e Chapurlat R (2010) Optimizing bone health in chronic kidney disease. *Maturitas* 65:325-333.
- Perwad F, Zhang MY, Tenenhouse HS, Portale AA (2007) Fibroblast growth factor 23 impairs phosphorus and vitamin D metabolism *in vivo* and suppresses 25-hydroxyvitamin

- D-1alpha-hydroxylase expression in vitro. *American Journal of Physiology: Renal Physiology* 293: F1577–F1583.
- Puccini M, Carpi A, Cupisti A, Caprioli R, Iaconi P, Barsotti M, Buccianti P, Mechanick J, Nicolini A, Miccoli P (2010) Total parathyroidectomy without autotransplantation for the treatment of secondary hyperparathyroidism associated with chronic kidney disease: Clinical and laboratory long-term follow-up. *Biomedicine & Pharmacotherapy* 64(5):359-362.
 - Razzaque MS e Lanske B (2007) The emerging role of the fibroblast growth factor-23-klotho axis in renal regulation of phosphate homeostasis. *J Endocrinol* 194:1–10.
 - Rodriguez M, Caravaca F, Fernández E, Borrego M, Lorenzo V, Cubero J, Martin-Malo A, Betriu A, Jimenez A, Torres A, Felsenfeld AJ (1999) Parathyroid function as a determinant of response to calcitriol treatment in haemodialysis patient. *Kidney Int* 56:306-17.
 - Román-García P, Carrillo-López N, Cannata-Andía JB (2009) Pathogenesis of bone and mineral related disorders in chronic kidney disease: key role of hyperphosphatemia. *Journal of Renal Care* 35(s1):34-38.
 - Russell J, Lettieri D, Sherwood LM (1986) Suppression by 1,25(OH)2D3 of transcription of the pre-parathyroid hormone gene. *Endocrinology* 119:2864-2866.
 - Saliba W, El-Haddad B (2009) Secondary hyperparathyroidism: pathophysiology and treatment. *J Am Board Fam Med* 22(5):574-581.
 - Sánchez MC, B. Bajo MA, Selgas R, Mate A, Millan I, Martinez ME, Lopez-Barea F (2000) Parathormone secretion in peritoneal dialysis patients with adynamic bone disease. *Am J Kidney Dis* 36(5):953–961.

- Shiizaki K, Negi S, Hatamura I, Sakaguchi T, Sagi F, Kunimoto K, Mizobuchi M, Imazeki I, Ooshima A, Akizawa T (2005) Biochemical and cellular effect of direct maxacalcitol injection into parathyroid gland in uremic rat. *J Am Soc Nephrol* 16:97-108.
- Shimada T, Urakawa I, Yamazaki Y, Hasegawa H, Hino R, Yoneya T, Takeuchi Y, Fujita T, Fukumoto S, Yamashita T (2004) FGF-23 transgenic mice demonstrate hypophosphatemic rickets with reduced expression of sodium phosphate cotransporter type IIa. *Biochem Biophys Res Commun* 314:409–414.
- Silver J e Levi R (2005) Regulation of PTH synthesis and secretion relevant to the management of secondary hyperparathyroidism in chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl*(95):S8-S12.
- Slatopolsky E, Lopez-Hillker S, Delmez J, Dusso A, Brown A, Martin KJ (1990) The Parathyroid-calcitriol axis in health and chronic renal failure. *Kidney Int* 38(Suppl.29): S41-S47.
- Slatopolsky E, Weerts Cl, Thielan J, Horst R, Harter H, Martin KJ (1984) Marked Suppression of Secondary Hyperparathyroidism by Intravenous Administration of 1,25-Dihydroxycholecalciferol in Uremic Patients. *J Clin Invest* 74:2136-2143.
- Smith KR e Smelt SC (2009) Consequences of chronic kidney disease - mineral and bone disorder: a progressive disease. *Nephrology Nursing Journal* 39(1):49-55.
- Stehman-Breen CO, Sherrard DJ, Alem AM, Gillen DL, Heckbert SR, Wong CS, Ball A, Weiss NS (2000) Risk factors for hip fracture among patients with end-stage renal disease. *Kidney Int* 58:2200-2205.
- Takeda S, Yoshizawa T, Nagai Y, Yamato H, Fukumoto S, Sekine K, Kato S, Matsumoto T, Fujita T (1999) Stimulation of osteoclast formation by 1,25-dihydroxyvitamin D

- requires its binding to vitamin D receptor (VDR) in osteoblastic cells: Studies using VDR knockout mice. *Endocrinology* 140:1005–1008.
- Tokumoto M, Tsuruya K, Fukuda K, Kanai H, Kuroki S, Hirakata H (2002) Reduced p21, p27, and vitamin D receptor in the nodular hyperplasia in patients with advanced secondary hyperparathyroidism. *Kidney Int* 62(4):1196-1207.
 - Toussaint ND, Lau kK, Strauss BJ, Polkinghorne KR, Kerr PG (2008) Associations Between Vascular Calcification, Arterial Stiffness And Bone Mineral Density In Chronic Kidney Disease. *Nephrol Dial Transplant* 23(2):586-593.
 - Urakawa I, Yamazaki Y, Shimada T, Iijima K, Hasegawa H, Okawa K, Fujita T, Fukumoto S, Yamashita T (2006) Klotho converts canonical FGF receptor into a specific receptor for FGF23. *Nature* 444(7120):770–774.
 - Ureña P, Ferreira A, Morieux C, Drüeke T, Vernejoul M-C (1996) PTH/PTHrP receptor mRNA is down-regulated in epiphyseal cartilage growth plate of uremic rats. *Nephrol Dial Transplant* 11(10):2008-2016.
 - U. S. Renal Data System (2010) *USRDS 2010 Annual Data Report: Atlas of Chronic Kidney Disease and End-Stage Renal Disease in the United States*, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, Bethesda, MD.
 - Wang TJ, Pencina MJ, Booth SL, Jacques PF, Ingelsson E, Lanier K, Benjamin EJ, D'Agostino RB, Wolf M, Vasan RS (2008) Vitamin D deficiency and risk of cardiovascular disease. *Circulation* 117(4):503-511.
 - Williams ME (2009) Chronic kidney disease/bone and mineral metabolism: The imperfect Storm. *Semin Nephrol* 29:97-104.

- Yoshiko Y, Wang H, Minamizaki T, Ijuin C, Yamamoto R, Suemune S, Kozai K, Tanne K, Aubin JE, Maeda N (2007) Mineralized tissue cells are a principal source of FGF23. *Bone* 40(6):1565–1573.