




Doença óssea adinâmica

Adynamic bone disease

Autores

Ana Paula Santana Gueiros¹ Rodrigo Azevedo
de Oliveira² Aluizio Barbosa Carvalho³ ¹Hospital das Clínicas da
Universidade Federal de
Pernambuco, Recife, PE, Brasil.²Universidade Federal do Rio
Grande do Norte, Departamento
de Medicina Integrada, Natal,
RN, Brasil.³Universidade Federal de
São Paulo, Departamento
de Medicina, Disciplina de
Nefrologia, São Paulo, SP,
Brasil.

Data de submissão: 07/06/2021.

Data de aprovação: 14/06/2021.

Correspondência para:
Aluizio Barbosa Carvalho.
E-mail: aluizio@uol.com.brDOI: <https://doi.org/10.1590/2175-8239-JBN-2021-S108>1. DIAGNÓSTICO DA DOENÇA
ÓSSEA ADINÂMICA

1.1. Deve-se suspeitar de doença óssea adinâmica (DOA) em pacientes idosos, diabéticos, paratireoidectomizados, tratados intensivamente com calcimiméticos, calcitriol ou análogos, naqueles expostos ao alumínio ou à sobrecarga de cálcio, quer seja por via oral ou pelo dialisato com alta concentração de cálcio (3,5mEq/L) por tempo prolongado (Evidência).

1.2. O padrão ouro para o diagnóstico da DOA é a biópsia óssea (Evidência).

1.3. Em pacientes dialíticos, níveis séricos de PTHi inferiores a 2 vezes o limite superior do método, sobretudo se associados a níveis normais/reduzidos de fosfatase alcalina (FA), são bastantes sugestivos de DOA (Evidência).

1.4. Níveis séricos elevados de FA total em pacientes sem doenças hepáticas, ou elevação da sua fração óssea, praticamente excluem DOA (Evidência).

1.5. Diante da suspeita de DOA associada à intoxicação alumínica, a biópsia óssea ou o teste à desferroxamina devem ser realizados (Evidência).

2. TRATAMENTO DA DOENÇA
ÓSSEA ADINÂMICA

2.1. Fatores que contribuem para o aumento da resistência óssea ao PTH como a hiperfosfatemia, desnutrição, uso de corticoide, hipogonadismo, entre outros, devem ser evitados (Opinião).

2.2. Terapêuticas que contribuam para a supressão dos níveis séricos de PTHi, tais

como quelantes de fósforo à base de cálcio, calcitriol ou seus análogos, calcimiméticos e dialisato com concentração de cálcio de 3,5 mEq/L, devem ser evitados (Evidência).

2.3. Quelantes de fósforo isentos de cálcio, como o cloridrato de sevelamer devem preferencialmente ser utilizados para o controle dos níveis séricos de fósforo (Evidência).

2.4. A desferroxamina é a droga de escolha para o tratamento da DOA associada à intoxicação alumínica (Evidência).

RACIONAL

A doença óssea adinâmica (DOA) representa uma entidade clínica bem definida dentre os distúrbios do metabolismo mineral e ósseo da doença renal crônica (DMO-DRC)¹⁻³. Sua prevalência vem aumentando nas últimas três décadas, atingindo até 50% e 70% dos pacientes com DRC E2-5 e 5D, respectivamente³⁻⁸. Esse aumento na prevalência da DOA se deve, entre outros fatores, ao maior número de idosos e diabéticos com DRC e ao tratamento mais intensivo do hiperparatireoidismo secundário³.

A DOA é caracterizada por baixa remodelação óssea, com taxa de formação óssea diminuída e, conseqüentemente, pouca matriz osteoide. A celularidade é escassa (osteoblastos e osteoclastos) e não há fibrose da medula óssea.

Trata-se de uma doença pouco sintomática, exceto quando associada à intoxicação alumínica, situação que costuma causar dor óssea e fraqueza muscular. Entretanto, se associa a um maior risco de fraturas e calcificações vasculares, corroborando para desfechos desfavoráveis^{2,6,9,10}.



Dois condições são determinantes na patogênese da DOA: a supressão da secreção do paratormônio (PTH) e a resistência esquelética à ação desse hormônio². A supressão da secreção de PTH ou estado de hipoparatiroidismo relativo é geralmente consequência do uso excessivo de calcitriol ou análogos, de calcimiméticos, bem como da sobrecarga de cálcio. O uso de quelantes de fósforo à base de cálcio e a alta concentração de cálcio no dialisato são importantes colaboradores para essa sobrecarga. Outros fatores também podem contribuir para os menores níveis de PTH e para a baixa remodelação óssea, como idade avançada, *diabetes mellitus*, diálise peritoneal, hipogonadismo, malnutrição, corticoterapia, uso de bisfosfonatos, intoxicação alumínica e paratiroidectomia (PTX)^{2,11-13}.

Atualmente, a intoxicação alumínica ainda é uma realidade. O Registro Brasileiro de Biópsia Óssea (Rebrabo) detectou a presença de alumínio nas trabéculas ósseas de 38% das biópsias de pacientes com DRC¹⁴. Algumas publicações prévias afirmam que a intoxicação óssea por alumínio é muito rara no mundo contemporâneo¹⁵⁻¹⁷. No entanto, trata-se de estudos antigos e alguns deles se baseiam apenas em níveis séricos de alumínio. Acreditamos que tal dissonância tanto se deve a características regionais, mas sobretudo ao subdiagnóstico.

Uma série de fatores está envolvida na resistência óssea à ação do PTH, como sobrecarga de fósforo, deficiência de calcitriol, menor expressão dos receptores do PTH no tecido ósseo e a presença de toxinas urêmicas^{7,13}. A esclerostina e o *Dickkopf-related protein 1* (DKK1) são inibidores da formação óssea, uma vez que regulam negativamente a via de maturação dos osteoblastos. Por tal motivo, podem desenvolver importante papel na patogênese da DOA e ter implicações terapêuticas. O efeito anabólico do PTH no osso parece ser mediado pela supressão da atividade da esclerostina¹⁸⁻²⁰. Há importante associação entre a presença de *diabetes mellitus* e maiores níveis de esclerostina – tanto sérica quanto expressa em tecido ósseo²¹.

A biópsia óssea é o padrão ouro para o diagnóstico da DOA, muito embora seu caráter invasivo e a falta de disponibilidade na maioria dos centros sejam fatores que impeçam a sua realização rotineira. Assim, na prática diária, o diagnóstico de DOA se baseia no uso de parâmetros bioquímicos e hormonais que reflitam a remodelação óssea, especialmente o PTH-intacto (PTHi)

e a FA total ou, preferencialmente, sua fração óssea^{1,22}. Níveis séricos de PTHi menores que 150 pg/mL (2 vezes o limite superior para o método) são bons preditores de DOA²². Esse valor preditivo é maior quando associado a baixos níveis de FA total ou óssea. FA óssea elevada (≥ 20 ng/mL), isolada ou associada a nível de PTHi maior que 200 pg/mL, é capaz de excluir DOA²³. Pacientes com níveis de PTHi dentro da faixa recomendada pelo KDIGO (2-9 vezes o limite da normalidade) podem apresentar DOA¹.

Pacientes com DOA apresentam homeostase do cálcio anormal, caracterizada pela dificuldade de incorporação desse mineral pelo osso. Isso implica maior risco de hipercalcemia em situações de sobrecarga de cálcio²⁴. Independentemente de sua origem, oral ou dialisato, a sobrecarga de cálcio gera um ciclo vicioso de supressão de PTH e baixa incorporação óssea de cálcio, favorecendo o desenvolvimento de calcificações extra ósseas. Assim, não se recomenda o uso de quelantes de fósforo à base de cálcio, bem como dialisatos com concentrações de cálcio maiores que 3,0 mEq/L para pacientes com DOA^{1,25}. O uso de dialisato pobre em cálcio é uma ferramenta auxiliar para aumentar a secreção do PTH, o que tem se associado à restauração da remodelação óssea²⁶⁻²⁹.

Outra possível forma de melhorar a remodelação óssea seria através do uso do PTH recombinante, como o teriparatide (PTH 1-34), que é capaz de promover a atividade osteoblástica e osteoclástica^{30,31}. Todavia, poucos estudos avaliaram o uso de teriparatide em pacientes com DMO-DRC. Essa droga já foi utilizada em poucos pacientes com DOA, resultando em aumento da remodelação, do volume e da densidade mineral óssea, além de controle de hipercalcemia associada à DOA³²⁻⁴⁰. Ensaio clínico são necessários para demonstrar a segurança e eficácia do teriparatide no tratamento da DOA.

Até o presente momento, não há grandes estudos prospectivos, randomizados e controlados que embasem o tratamento da DOA de forma robusta. Em suma, sua terapia atual segue dois princípios básicos: redução da exposição de cálcio e elevação dos níveis de PTH. Uma revisão minuciosa da prescrição médica deve ser incentivada, visando à suspensão dos sais de cálcio, calcimiméticos, calcitriol e seus análogos. A redução da concentração de cálcio do dialisato é outra importante medida.

REFERÊNCIAS

1. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD-MBD Update Work Group. KDIGO 2017 Clinical Practice Guideline Update for the Diagnosis, Evaluation, Prevention, and Treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Kidney Int Suppl* (2011). 2017 Jul 1;7(1):P1-59. <https://doi.org/10.1016/j.kisu.2017.04.001>
2. Bover J, Ureña P, Brandenburg V, Goldsmith D, Ruiz C, DaSilva I, et al. Adynamic bone disease: from bone to vessels in chronic kidney disease. *Semin Nephrol*. 2014 Nov 1;34(6):P626-40. <https://doi.org/10.1016/j.semnephrol.2014.09.008>
3. Malluche HH, Mawad HW, Monier-Faugere M-C. Renal osteodystrophy in the first decade of the new millennium: analysis of 630 bone biopsies in black and white patients. *J Bone Miner Res*. 2011 Jun;26(6):1368-76. <https://doi.org/10.1002/jbmr.309>
4. Torres A, Lorenzo V, Hernández D, Rodríguez JC, Concepción MT, Rodríguez AP, et al. Bone disease in predialysis, hemodialysis, and CAPD patients: Evidence of a better bone response to PTH. *Kidney Int*. 1995 May;47(5):1434-42. <https://doi.org/10.1038/ki.1995.201>
5. Hercz G, Pei Y, Greenwood C, Manuel A, Saiphoo C, Goodman WG, et al. Aplastic osteodystrophy without aluminum: The role of "suppressed" parathyroid function. *Kidney Int*. 1993 Oct;44(4):860-66. <https://doi.org/10.1038/ki.1993.323>
6. Tomiyama C, Carvalho AB, Higa A, Jorgetti V, Draibe SA, Canziani MEF. Coronary calcification is associated with lower bone formation rate in CKD patients not yet in dialysis treatment. *J Bone Miner Res*. 2010 Mar;25(3):499-504. <https://doi.org/10.1359/jbmr.090735>
7. Barreto FC, Barreto DV, Canziani MEF, Tomiyama C, Higa A, Mozar A, et al. Associação entre indoxil sulfato e histomorfometria óssea em pacientes renais crônicos pré-diálise. *J Bras Nefrol*. 2014;36(3):289-96. <https://doi.org/10.5935/0101-2800.20140042>
8. Asci G, Ok E, Savas R, Ozkahya M, Duman S, Toz H, et al. The link between bone and coronary calcifications in CKD-5 patients on hemodialysis. *Nephrol Dial Transplant*. 2011 Mar;26(3):1010-5. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfq491>
9. Hernandez FR, Canziani MEF, Barreto FC, Santos RO, Moreira VM, Rochitte CE, et al. The shift from high to low turnover bone disease after parathyroidectomy is associated with the progression of vascular calcification in hemodialysis patients: a 12-month follow-up study. *Plos One*. 2017 Apr 6;12(4):e0174811. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0174811>
10. London GM, Marty C, Marchais SJ, Guerin AP, Metivier F, de Vernejoul M-C. Arterial calcifications and bone histomorphometry in end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol*. 2004 Jul;15(7):1943-51. <https://doi.org/10.1097/01.ASN.0000129337.50739.48>
11. Brandenburg VM, Floege J. Adynamic bone disease—bone and beyond. *NDT Plus*. 2008 Jun 1;1(3):135-47. <https://doi.org/10.1093/ndtplus/sfn040>
12. Frazão JM, Martins P. Adynamic bone disease: clinical and therapeutic implications. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2009 Jul;18(4):303-7. <https://doi.org/10.1097/MNH.0b013e32832c4df0>
13. Andress DL. Adynamic bone in patients with chronic kidney disease. *Kidney Int*. 2008 Jun 2;73(12):P1345-54. <https://doi.org/10.1038/ki.2008.60>
14. Carbonara CEM, dos Reis LM, Quadros KRS, Roza NAV, Sano R, Carvalho AB, et al. Osteodistrofia renal e desfechos clínicos: dados do Registro Brasileiro de Biópsias Ósseas – REBRABO. *Braz J Nephrol*. 2020;42(2):138-46. <https://doi.org/10.1590/2175-8239-JBN-2019-0045>
15. Ballanti P, Wedard BM, Bonucci E. Frequency of adynamic bone disease and aluminum storage in Italian uraemic patients--retrospective analysis of 1429 iliac crest biopsies. *Nephrol Dial Transplant*. 1996 Apr;11(4):663-7. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.ndt.a027356>
16. Jaffe JA, Liftman C, Glickman JD. Frequency of elevated serum aluminum levels in adult dialysis patients. *Am J Kidney Dis*. 2005 Aug 1;46(2):P316-9. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2005.04.020>
17. Sandhu G, Djebali D, Bansal A, Chan G, Smith SD. Serum concentrations of aluminum in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis*. 2011 Mar 1;57(3):P523-5. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2010.10.051>
18. Kramer I, Loots GG, Studer A, Keller H, Kneissel M. Parathyroid hormone (PTH)-induced bone gain is blunted in SOST overexpressing and deficient mice. *J Bone Miner Res*. 2010 Feb;25(2):178-89. <https://doi.org/10.1359/jbmr.090730>
19. Bellido T, Saini V, Pajevic PD. Effects of PTH on osteocyte function. *Bone*. 2013 Jun;54(2):250-7. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2012.09.016>
20. Brandenburg VM, Verhulst A, Babler A, D'Haese PC, Evenepoel P, Kaesler N. Sclerostin in chronic kidney disease-mineral bone disorder think first before you block it! *Nephrol Dial Transplant*. 2019 Mar 1;34(3):408-14. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfy129>
21. de Oliveira RA, Barreto FC, Mendes M, dos Reis LM, Castro JH, Britto ZML, et al. Peritoneal dialysis per se is a risk factor for sclerostin-associated adynamic bone disease. *Kidney Int*. 2015 May 1;87(5): P1039-45. <https://doi.org/10.1038/ki.2014.372>
22. Sprague SM, Bellorin-Front E, Jorgetti V, Carvalho AB, Malluche HH, Ferreira A, et al. Diagnostic accuracy of bone turnover markers and bone histology in patients with CKD treated by dialysis. *Am J Kidney Dis*. 2016 Apr 1;67(4):P559-66. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2015.06.023>
23. Ureña P, Hruby M, Ferreira A, Ang KS, de Vernejoul MC. Plasma total versus bone alkaline phosphatase as markers of bone turnover in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol*. 1996 Mar;7(3):506-12. <https://doi.org/10.1681/ASN.V73506>
24. Kurz P, Monier-Faugere MC, Bognar B, Werner E, Roth P, Vlachojannis J, et al. Evidence for abnormal calcium homeostasis in patients with adynamic bone disease. *Kidney Int*. 1994 Sep;46(3):855-61. <https://doi.org/10.1038/ki.1994.342>
25. Inaba M, Okuno S, Nagayama H, Yamada S, Ishimura E, Imanishi Y, et al. Restoration of parathyroid function after change of phosphate binder from calcium carbonate to lanthanum carbonate in hemodialysis patients with suppressed serum parathyroid hormone. *J Ren Nutr*. 2015 Mar 1;25(2):P242-6. <https://doi.org/10.1053/j.jrn.2014.10.013>
26. Harris A, Sherrard DJ, Hercz G. Reversal of adynamic bone disease by lowering of dialysate calcium. *Kidney Int*. 2006 Sep 1;70(5):P931-7. <https://doi.org/10.1038/sj.ki.5001666>
27. Ok E, Asci G, Bayraktaroglu S, Toz H, Ozkahya M, Yilmaz M, et al. Reduction of dialysate calcium level reduces progression of coronary artery calcification and improves low bone turnover in patients on hemodialysis. *J Am Soc Nephrol*. 2016 Aug;27(8):2475-86. <https://doi.org/10.1681/ASN.2015030268>
28. Niwa H, Fukasawa H, Ishibuchi K, Kaneko M, Yasuda H, Furuya R. Effects of lowering dialysate calcium concentration of bone metabolic markers in hemodialysis patients with suppressed serum parathyroid hormone: a preliminary study. *Ther Apher Dial*. 2018 Oct;22(5):503-8. <https://doi.org/10.1111/1744-9987.12673>
29. Spasovski G, Gelev S, Masin-Spasovska J, Selim G, Sikole A, Vanholder R. Improvement of bone and mineral parameters related to adynamic bone disease by diminishing dialysate calcium. *Bone*. 2007 Oct;41(4):698-703. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2007.06.014>
30. Miller PD, Schwartz EN, Chen P, Misurski DA, Kregge JH. Teriparatide in postmenopausal women with osteoporosis and mild or moderate renal impairment. *Osteoporos Int*. 2007 Jan;18(1):59-68. <https://doi.org/10.1007/s00198-006-0189-8>
31. Sista SK, Arum SM. Management of adynamic bone disease in chronic kidney disease: a brief review. *J Clin Transl Endocrinol*. 2016 Jul 25;5:32-5. <https://doi.org/10.1016/j.jcte.2016.07.002>
32. Lehmann G, Ott U, Maiwald J, Wolf G. Bone histomorphometry after treatment with teriparatide (PTH 1-34) in a patient with adynamic bone disease subsequent to parathyroidectomy. *NDT*

- Plus. 2009 Feb;2(1):49-51. <https://doi.org/10.1093/ndtplus/sfn169>
33. Cejka D, Kodras K, Bader T, Hass M. Treatment of hemodialysis-associated adynamic bone disease with teriparatide (PTH1-34): a pilot study. *Kidney Blood Press Res.* 2010 Jul;33(3):221-6. <https://doi.org/10.1159/000316708>
 34. Mitsopoulos E, Ginikopoulou E, Economidou D, Zanos S, Paternakis P, Minasidis E, et al. Impact of long-term cinacalcet, ibandronate or teriparatide therapy on bone mineral density of hemodialysis patients: a pilot study. *Am J Nephrol.* 2012 Sep;36(3):238-44. <https://doi.org/10.1159/000341864>
 35. Giamalis P, Economidou D, Dimitriadis C, Memmos D, Papagianni A, Efstratiadis G. Treatment of adynamic bone disease in a haemodialysis patient with teriparatide. *Clin Kidney J.* 2015 Apr;8(2):188-90. <https://doi.org/10.1093/ckj/sfv005>
 36. Palcu P, Dion N, Ste-Marie L-G, Goltzman D, Radziunas I, Miller PD, et al. Teriparatide and bone turnover and formation in a hemodialysis patient with low-turnover bone disease: a case report. *Am J Kidney Dis.* 2015 Jun 1;65(6):P933-6. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2015.01.025>
 37. Sumida K, Ubara Y, Hoshino J, Mise K, Hayami N, Suwabe T, et al. Once-weekly teriparatide in hemodialysis patients with hypoparathyroidism and low bone mass: a prospective study. *Osteoporos Int.* 2016 Apr;27(4):1441-50. <https://doi.org/10.1007/s00198-015-3377-6>
 38. Fahrleitner-Pammer A, Wagner D, Krisper P, Amrein K, Dimai H. Teriparatide treatment in a heart transplant patient with a chronic kidney disease and a low-turnover bone disease: a case report. *Osteoporos Int.* 2017 Mar;28(3):1149-52. <https://doi.org/10.1007/s00198-016-3858-2>
 39. Yamamoto J, Nakazawa D, Nishio S, Ishikawa Y, Makita M, Kusunoki Y, et al. Impact of weekly teriparatide on the bone and mineral metabolism in hemodialysis patients with relatively low serum parathyroid hormone: a pilot study. *Ther Apher Dial.* 2020 Apr;24(2):146-53. <https://doi.org/10.1111/1744-9987.12867>
 40. Peugh J, Khalil A, Chan MR, Hansen KE. Teriparatide treatment for hypercalcemia associated with adynamic bone disease. *JBMR Plus.* 2019 Feb 27;3(7):e10176. <https://doi.org/10.1002/jbm4.10176>