

Distúrbio mineral e ósseo: prevalência subestimada nos estágios iniciais da doença renal crônica

Research Article

Open access



Mineral and bone disorder: underestimated prevalence in the early stages of chronic kidney disease

Trastorno mineral y óseo: prevalencia subestimada en las primeras fases de la enfermedad renal crónica

Como citar este artigo:

Quadros, Karla Amaral Nogueira; Morais, Flávio Augusto de; Vasconcelos, Francisco Edson Coelho de; Watanabe, Yoshimi José Ávila; Bessa, Allan de Morais; Silva, Fernanda Marcelino de Rezende e; Guedes, João Victor Marques; Belo, Vinicius Silva; Cardoso, Clareci Silva; Otoni, Alba. Distúrbio mineral e ósseo: prevalência subestimada nos estágios iniciais da doença renal crônica. Revista Cuidarte. 2022;13(3):e2266. <http://dx.doi.org/10.15649/cuidarte.2266>

Highlights

- Distúrbio mineral e ósseo da doença renal: uma complicação a ser abordada precocemente em estágios não dialíticos da doença renal.
- É fundamental que a Atenção Primária em Saúde cumpra com seu papel de abordagem precoce para o alcance do controle e mitigação do distúrbio mineral e ósseo da doença renal.
- A doença renal crônica é desconhecida por grande parte dos acometidos em fases iniciais e o seu controle pela saúde pública é urgente e pode impactar no desenvolvimento de complicações.
- A fragilidade dos prontuários como fonte de informações para desenvolvimento de pesquisas é hoje um grande desafio para os pesquisadores brasileiros.

Revista Cuidarte

Rev Cuid. 2022; 13(3): e2266

<http://dx.doi.org/10.15649/cuidarte.2266>



E-ISSN: 2346-3414

- Karla Amaral Nogueira Quadros¹
- Flávio Augusto de Morais²
- Francisco Edson Coelho de Vasconcelos³
- Yoshimi José Ávila Watanabe⁴
- Allan de Morais Bessa⁵
- Fernanda Marcelino de Rezende e Silva⁶
- João Victor Marques Guedes⁷
- Vinicius Silva Belo⁸
- Clareci Silva Cardoso⁹
- Alba Otoni¹⁰

1. Universidade Federal de São João Del Rei (UFSJ) campus Divinópolis/MG, Divinópolis/MG/Brasil. Email: karla.quadros@uemg.br
2. Secretaria Municipal de Saúde de Divinópolis/MG, Divinópolis/MG/Brasil. Email: drfamora@gmail.com
3. Complexo Hospitalar São João de Deus de Divinópolis/MG, Divinópolis/MG/Brasil. Email: fevasconcelos@uol.com.br
4. Universidade Federal de São João Del Rei (UFSJ) campus Divinópolis/MG, Divinópolis/MG/Brasil. Email: yosh.watanabe@gmail.com
5. Universidade do Estado de Minas Gerais (UEMG) unidade de Divinópolis/MG, Divinópolis/MG/Brasil. Email: allanmoraisone@hotmail.com
6. Universidade Federal de São João Del Rei (UFSJ) campus Divinópolis/MG, Divinópolis/MG/Brasil. Email: fernanda.silva@gmail.com
7. Universidade Federal de São João Del Rei (UFSJ) campus Divinópolis/MG, Divinópolis/MG/Brasil. Email: jvmg92@gmail.com
8. Universidade Federal de São João Del Rei (UFSJ) campus Divinópolis/MG, Divinópolis/MG/Brasil. Email: viniciusbelo4@hotmail.com
9. Universidade Federal de São João Del Rei (UFSJ) campus Divinópolis/MG, Divinópolis/MG/Brasil. Email: clarecicardoso@yahoo.com.br
10. Universidade Federal de São João Del Rei (UFSJ) campus Divinópolis/MG, Divinópolis/MG/Brasil. Email: albaotoni@ufsj.edu.br

Resumo

Introdução: o objetivo foi avaliar a prevalência do distúrbio mineral e ósseo em pacientes com doença renal crônica e a associação entre Taxa de Filtração Glomerular estimada (TFGe) e os indicadores do distúrbio mineral e ósseo (DMO) (cálcio, fósforo e PTH) em pacientes renais crônicos não dialíticos. **Materiais e Métodos:** estudo seccional da linha de base de uma coorte de dois anos, com adultos e idosos renais crônicos em tratamento conservador. Para identificação do DMO utilizamos os seguintes valores séricos: PTH (> 150 pg/mL) e/ou hipocalcemia (Ca < 8,8mg/dl) e/ou hiperfosfatemia (P > 4,6 mg/dl). Na análise estatística utilizou-se: regressão de Poisson; T de Student, Mann Whitney e correlações de Pearson e Spearman. Nível de significância foi de 5%. **Resultados:** prevalência de DMO de 54,6% (n=41) (IC 95%: 43,45 - 65,43). A maior prevalência de DMO foi em pessoas do sexo feminino, alfabetizadas, idosas, não etilistas, não tabagistas, sedentárias e de cor de pele branca, porém, sem diferença estatística entre os grupos com e sem DMO. As correlações entre P e PTH com TFGe foram significativas, inversas, de força moderada (p= <0,005 e p = 0,003; coeficientes de correlação = - 0,312 e - 0,379 respectivamente). **Discussão:** os achados desse estudo mostraram que existe uma lacuna no acompanhamento do DMO-DRC pela atenção primária e a prática clínica deve ser revista. **Conclusão:** identificou-se prevalência robusta de DMO nos estágios precoces da DRC, além de correlações significativas entre o aumento dos níveis de fósforo e PTH e piora das funções renais.

Palavras-Chave: Distúrbio Mineral e Ósseo na Doença Renal Crônica; Doença renal crônica; Falência Renal Crônica; Insuficiência Renal Crônica; Hiperparatireoidismo Secundário.

Recebido: 31 de Maio de 2021

Aceito: 28 de Abril de 2022

Publicado: 10 de Outubro de 2022

*Correspondência
Karla Amaral Nogueira Quadros
Email: karla.quadros@uemg.br

Mineral and bone disorder: underestimated prevalence in the early stages of chronic kidney disease

Abstract

Introduction: mineral and bone disorder (BMD) is a serious complication of chronic kidney disease (CKD) that increases risks for death from cardiovascular causes and impairs quality of life of affected patients. **Objective:** to evaluate the prevalence of BMD in patients with CKD and the association between estimated Glomerular Filtration Rate (eGFR) and BMD indicators (calcium, phosphorus and PTH) in non-dialysis patients. **Materials and Methods:** sectional study of a two-year cohort of chronic renal adults and elderly patients on conservative treatment. BMD was identified by serum values of: PTH (> 150 pg/mL) and/or hypocalcemia ($\text{Ca} < 8.8$ mg/dl) and/or hyperphosphatemia ($\text{P} > 4.6$ mg/dl). The statistical analysis used: Poisson regression; Student's T, Mann Whitney and Pearson and Spearman correlations with 5% significance level. **Results:** BMD prevalence was 54.6% ($n=41$) (95% CI: 43.45 - 65.43), more frequent in women, literate, elderly, non-drinkers, non-smokers, sedentary and white skin color. Correlations between P and PTH with GFR were significant, inverse, moderate strength ($p < 0.005$ and $p = 0.003$; correlation coefficients = $- 0.312$ and $- 0.379$ respectively). The findings of this study highlighted gaps in the monitoring of BMD-DRC by primary care, requiring a review of clinical practices. **Conclusion:** robust prevalence of BMD in the early stages of CKD was identified, in addition to correlations between increased phosphorus and PTH levels and worsening kidney function.

Keywords: Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder; Renal Insufficiency, Chronic; Kidney Failure, Chronic; Hyperparathyroidism, Secondary.

Trastorno mineral y óseo: prevalencia subestimada en las primeras fases de la enfermedad renal crónica

Resumen

Introducción: el trastorno mineral y óseo (TMO) es una complicación grave de la enfermedad renal crónica (ERC) que aumenta el riesgo de muerte por causas cardiovasculares y deteriora la calidad de vida de los pacientes afectados. **Objetivo:** evaluar la prevalencia de la DMO en pacientes con RDC y la asociación entre la tasa de filtración glomerular estimada (TFGe) y los indicadores de DMO (calcio, fósforo y PTH) en pacientes no dialíticos. **Materiales y métodos:** estudio seccional de una cohorte de dos años de pacientes renales crónicos adultos y ancianos en tratamiento conservador. La DMO se identificó por los valores séricos de: PTH (> 150 pg/mL) y/o hipocalcemia ($\text{Ca} < 8,8$ mg/dl) y/o hiperfosfatemia ($\text{P} > 4,6$ mg/dl). El análisis estadístico utilizado: regresión de Poisson; T de Student, Mann Whitney y correlaciones de Pearson y Spearman con un nivel de significación del 5%. **Resultados:** la prevalencia de DMO fue del 54,6% ($n=41$) (IC 95%: 43,45 - 65,43), más frecuente en mujeres, alfabetizadas, de edad avanzada, no bebedoras, no fumadoras, sedentarias y de color de piel blanca. Las correlaciones entre el P y la PTH con el GFR fueron significativas, inversas, de fuerza moderada ($p < 0,005$ y $p = 0,003$; coeficientes de correlación = $- 0,312$ y $- 0,379$ respectivamente). **Discusión:** los resultados de este estudio evidencian lagunas en el seguimiento de la DMO-DRC por parte de la atención primaria, lo que requiere una revisión de las prácticas clínicas. **Conclusión:** se identificó una fuerte prevalencia de la DMO en las primeras fases de la ERC, además de correlaciones entre el aumento de los niveles de fósforo y PTH y el empeoramiento de la función renal.

Palabras Clave: Trastorno Mineral y Óseo Asociado a la Enfermedad Renal Crónica; Insuficiencia Renal Crónica; Fallo Renal Crónico; Hiperparatiroidismo secundario.

Introdução

A doença renal crônica (DRC) é um importante problema de saúde pública em escala mundial, com taxa de prevalência crescente, afetando 10% da população adulta em todo o mundo e mais de um terço dos idosos¹. Em estudo recente desenvolvido com população adulta brasileira em 2019, identificou-se prevalência de 6,7% de Taxa de Filtração Glomerular estimada (TFGe) alterada². E em Coorte também brasileira envolvendo 15.000 funcionários de seis instituições públicas de ensino superior, a prevalência da TFGe alterada foi ainda maior, de 9,9%³.

É consenso na literatura que quanto mais precoce a descoberta do comprometimento renal, mais rápidas também poderão ser as intervenções preventivas no sentido de amenizar a evolução das lesões e minimizar as complicações inerentes ao quadro evolutivo para a doença renal terminal^{4,5,6}.

Entre as complicações associadas à instalação da DRC está o Distúrbio Mineral e Ósseo (DMO). À medida que ocorre a perda da Taxa de Filtração Glomerular (TFG), o metabolismo mineral torna-se perturbado piorando a microestrutura e a remodelação óssea. Essa associação simultânea de perda das funções renais e perturbações no metabolismo mineral e ósseo é conhecida como DMO-DRC, e tem, de uma maneira geral, como fatores de risco o sexo feminino, idade avançada, menopausa precoce, histórico de osteoporose ou de fratura osteoporótica no indivíduo e progenitores, baixa ingestão de cálcio e vitamina D3 e hábitos de vida não saudáveis⁶.

Uma vez iniciado, o DMO-DRC caracteriza-se pela evolução de distúrbios clínicos e bioquímicos com alterações nos níveis de Fator de Crescimento de Fibroblastos 23 (FGF23) /klotho, cálcio, fosfato, hormônio paratireóideo e vitamina D ativa, além das anormalidades ósseas (remodelação óssea, mineralização e volume ósseo). Como valores laboratoriais de referência para classificação DMO-DRC cita-se PTH > 150 pg/mL e/ou Cálcio (Ca) < 8,8mg/dl e/ou fósforo (p) > 4,6 mg/dl). Tais alterações evolutivas podem culminar em aumento dos riscos para fraturas, desenvolvimento de doenças cardiovasculares e morte^{6,7}.

Apesar das evidências apontarem para o desenvolvimento do DMO ainda nos estágios precoces da DRC com avanço de conseqüente comprometimento cardiovascular devastador em pacientes já em terapias renais substitutivas, os estudos com esse foco em pacientes pré-dialíticos pouco avançaram em todo mundo. Em interessante trabalho americano (2021), os autores alertaram sobre o difícil e restrito diagnóstico diferencial dos distúrbios minerais e ósseos associados ao rim. Segundo eles nem exames laboratoriais, nem as investigações diagnósticas não invasivas podem discriminar a osteoporose das várias formas da osteodistrofia renal. E registram que terapêuticamente, nenhum tratamento para fraturas, conseqüentes ao DMO-DRC foi aprovado pelo Food and Drug Administration (FDA).

Sugerem que diante de um cenário ainda intrincado do DMO-DRC, as abordagens clássicas a partir do máximo conhecimento sobre o mecanismo fisiopatológico desse distúrbio conforme o estágio da DRC, bem como opções off label em determinadas situações, como por exemplo, para tratar os estágios 3b-5 da DRC em pacientes de alto risco, podem ser a melhor direção para uma abordagem terapêutica mais assertiva⁸. Em outro estudo indiano recente, os autores confirmaram as alterações ósseas de alto turnover como frequentes nos estágios pré-dialíticos, bem como fatores de risco para alterações ósseas (hiperparatireoidismo, a hiperfosfatemia e a deficiência de vitamina D). E em pacientes com DRC em diálise, encontraram alta prevalência da doença óssea adinâmica.

Estes autores sugerem que as alterações ósseas parecem ser advindas de uma dificuldade de abordagem terapêutica eficiente e um conseqüente uso imprudente de aglutinantes de fosfato (especialmente contendo cálcio) e análogos da vitamina D⁹. E assim como os autores americanos recomendam uma abordagem cuidadosa para diagnosticar, prevenir e tratar as várias anormalidades minerais ósseas em pacientes com DRC. Recentemente no Brasil com o intuito de acompanhar as tendências mundiais de abordagens terapêuticas ao DMO-DRC foi publicada uma atualização das diretrizes brasileiras para o tratamento e avaliação do distúrbio mineral e ósseo da doença renal crônica.⁶ Mesmo assim, ainda é notório que o cenário das condições ósseas associadas ao rim em pessoas brasileiras com DRC em estágios não dialíticos ainda permanece latente e requer estudos clínicos pautados em rigor metodológico para o reconhecimento do contexto peculiar da realidade nacional^{10,11,12}.

Neste sentido, considerando que o reconhecimento das particularidades da população brasileira com DMO-DRC possa contribuir para efetivação de políticas públicas na prática clínica assistencial em todos os níveis de atenção à saúde, em especial, com foco na abordagem preventiva na atenção primária a saúde (APS) e ainda visando redução do custo dos recursos públicos destinados a tratar os efeitos das complicações advindas da DMO-DRC, o objetivo desse estudo foi avaliar a prevalência de DMO-DRC, bem como a associação entre TFGe e os indicadores de DMO (cálcio, fósforo e PTH) em pacientes renais crônicos não dialíticos.

Materiais e Métodos

Delineamento e População do estudo

Trata-se de um estudo quantitativo, transversal e analítico sendo um recorte temporal de uma coorte. Para delineamento do estudo utilizou-se as recomendações do Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology Statement (STROBE)^{13,14}.

A população elegível foi composta por pacientes que compareceram para atendimento no ambulatório de nefrologia no período entre junho de 2018 a junho de 2019. Como critérios de inclusão foram considerados: pacientes adultos e idosos, de ambos os sexos, que tiveram o diagnóstico de DRC confirmado ainda em estágios não dialíticos e que tiveram informações no prontuário compatíveis com a identificação do distúrbio mineral e ósseo (cálcio, fósforo e Paratormônio (PTH)).

Coleta de dados e Variáveis de interesse do estudo

A coleta de dados ocorreu no ambulatório de nefrologia no período de junho de 2018 a junho de 2019. As informações validadas foram exportadas para o pacote estatístico Stata/MP versão 17.0 para processamento de dados. O banco de dados foi armazenado no Harvard Dataverse, V1¹⁵. Foram realizadas entrevistas guiadas por protocolo de pesquisa elaborado pelos pesquisadores tendo o próprio paciente como informante. Ao comparecer para admissão e posterior acompanhamento no ambulatório municipal de nefrologia, que ocorria duas vezes por semana, todos os pacientes elegíveis foram convidados a participar da pesquisa. Uma ante sala do consultório do nefrologista foi preparada com mesa, cadeira e privacidade para a abordagem a esses pacientes. Todos aqueles que preencheram os critérios de inclusão, inclusive com apresentação dos exames para caracterização do DMO e aceitaram participar foram incluídos na pesquisa. E para obtenção dos resultados dos exames laboratoriais, identificados na primeira consulta, ou complementação de dados faltantes, os prontuários foram consultados como fonte secundária de informação.

O DMO foi classificado quando o PTH > 150 pg/mL (quimiluminescência método - pg/mL) e/ou Cálcio (Ca) < 8,8mg/dl (método Arsenazo III - mg/dL) e/ou fósforo (p) > 4,6 mg/dl) (método de fosfomolibdato UV - mg/dL)^{6,7}.

As outras variáveis foram organizadas em blocos: 1) sociodemográficas: sexo, idade, estado civil, escolaridade e cor da pele; 2) comportamento em saúde: etilismo, tabagismo e sedentarismo^{16,17,18}; 3) clínicas: registro da doença de base da DRC, comorbidades, Índice de Massa Corporal (IMC)¹⁸, Pressão Arterial Sistólica (PAS), Pressão Arterial Diastólica (PAD)^{19,20} histórico familiar para doença nefrológica, estágio atual da DRC e uso de medicamentos de forma categorizada como total de medicamentos até cinco e acima de cinco independente da classe medicamentosa.

Os valores da TFGe utilizados para diagnóstico e classificação do estágio da DRC foram retirados do prontuário na data do diagnóstico de DRC. Como referência para o cálculo da TFGe os profissionais do ambulatório de nefrologia utilizaram a aplicação da fórmula Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) para maiores de 18 anos, que considera as variáveis creatinina sérica, raça ou cor negra, idade e sexo²⁰. Salienta-se que em estudo publicado em 2016 no Brasil, os dados relacionados a raça para cálculo da TFGe não acrescentam informações adequadas para a população brasileira, visto a grande diversidade e miscigenação genotípica da população, e por isso, essa variável não é utilizada na rotina de assistência aos pacientes renais no ambulatório, não sendo, portanto, utilizada para o referido cálculo nesse estudo²¹. Classificamos como TFGe reduzida quando os valores calculados foram < 60 mL/min/1,73m².¹⁶

Análise estatística

Para caracterização do perfil sociodemográfico, clínico e laboratorial da população foi utilizada estatística descritiva por meio de medidas de frequência e dispersão. Calculou-se a razão de prevalência para cada variável e o seu respectivo intervalo de confiança pelo modelo de Poisson com variâncias robustas, uma vez que a frequência do desfecho foi > 30%. No modelo de Poisson bivariado não houve associação com $p < 0,20$ e, por isso, não foi realizada regressão de Poisson multivariada. Os testes T de Student e Mann-Whitney foram utilizados para identificar as diferenças das médias/medianas dos níveis séricos de cálcio, fósforo e PTH nos estágios de DRC, bem como para verificar existência de diferenças das médias de TFGe entre os pacientes com e sem DMO, conforme a distribuição de normalidade (teste de Shapiro-Wilk). As correlações de Pearson e Spearman (teste de Shapiro-Wilk) foram utilizadas para avaliar a correlação entre TFGe e os indicadores de DMO (cálcio, fósforo e PTH). Para avaliar a associação entre as variáveis explicativas qualitativas e a presença ou não do DMO foi utilizado Qui-quadrado de Pearson.

Resultados

Dos 262 pacientes atendidos na Policlínica no período de um ano de coleta, 75 atenderam os critérios de elegibilidade e foram incluídos no estudo. A ausência de exames para o diagnóstico de DMO (cálcio e/ou fósforo e/ou PTH) foi o motivo da exclusão de 187 pacientes. A caracterização do perfil sociodemográfico, clínico e laboratorial da população encontra-se descrita na [Tabela 1](#).

Tabela 1. Variáveis sociodemográficas e estilo de vida dos pacientes com DMO-DRC do ambulatório de nefrologia de um município do centro oeste mineiro/Brasil, no período entre junho/2018 a junho/2019 (n= 75).

	DMO		RP* (IC**95%)
	Sem DMO (n=34) n (%)	Com DMO (n=41) n (%)	
Sexo			
Feminino	14(36,8%)	24(63,1%)	1,0
Masculino	20(54,0%)	17(45,9%)	1,47 [0,88-2,45]
Idade			
Menos de 60 anos	4(40,0%)	6(60,0%)	1,0
60 anos ou mais	30(46,1%)	35(53,8%)	0,89 [0,81-1,56]
Estado civil			
Sem companheiro	20(50,0%)	20(50,0%)	1,0
Com companheiro	14(40,0%)	21(60%)	0,86 [0,55 -1,26]
Escolaridade			
Alfabetizado	28(45,9%)	33(54,0%)	1,0
Não alfabetizado	6(42,8%)	8(57,1%)	1,05 [0,63- 1,76]
Cor da pele			
Branca	25(47,1%)	28(52,8%)	1,0
Preta	2(22,2%)	7(77,7%)	1,47 [0,55 -2,27]
Parda	7(53,8%)	6(46,1%)	0,87 [0,45 -1,66]
Etilismo			
Não	30(38,4%)	38(48,7%)	1,0
Sim	4(57,1%)	3(42,8%)	0,76 [0,31 -1,86]
Tabagismo			
Não	32(45,0%)	39(54,9%)	1,0
Sim	2(50,0%)	2(50,0%)	0,91 [0,33 -2,49]
Sedentarismo			
Não	9(36,0%)	16(64,0%)	1,0
Sim	25(50,0%)	25(50,0%)	0,78 [0,53-1,17]

* Razão de Prevalência/Regressão de Poisson; **IC: intervalo de confiança; DMO- DRC: distúrbio Mineral e ósseo associado a DRC.
Fonte: Dados da Pesquisa, 2018-2019.

A prevalência de DMO na população total do estudo foi de 54,6% (41/75) (IC 95%: 43,45 - 65,43). No que diz respeito a doenças de base da DRC, foi identificada a doença renal do diabetes em 44 (58,6%) dos pacientes e, embora não confirmado em prontuário o diagnóstico de nefropatia hipertensiva, em 66 (88%) pacientes havia registro de diagnóstico de hipertensão arterial sistêmica (HAS) prévio ao diagnóstico de DRC. Como comorbidades mais frequentes foi identificado: história de insuficiência cardíaca congestiva em 19 pacientes (25,3%), hipotireoidismo em 12 (16,0%), depressão em nove (12%), além de outras menos frequentes.

Ao comparar os níveis de cálcio, fósforo e PTH entre os estágios 3a; 3b e 4 da DRC, apenas a média do fósforo mostrou diferença estatística ($p=0,02$) sendo a maior média encontrada no estágio 4 (média de $4,1 \text{ mg/dL} \pm 0,77$), porém, sem ultrapassar níveis considerados fisiológicos. A média de PTH também foi maior no estágio 4 ($116,5 \text{ pg/mL}$) e o cálcio manteve-se em $9,4 \text{ mg/dL}$ nos três estágios. (Tabela 2).

Tabela 2. Comparação entre as médias dos níveis de cálcio, fósforo e PTH entre os estágios 3a; 3b e 4 da DRC dos pacientes com Distúrbio Mineral e ósseo – doença renal crônica do ambulatório de nefrologia de um município do centro oeste mineiro/Brasil, junho de 2018 a junho de 2019 (n=75).

Marcadores de DMO	Estágios da doença renal		P valor*
	3a e 3b	4	
Fósforo(mg/dL)	3,6	4,1	0,02*
Cálcio (mg/dL)	9,4	9,4	0,58
PTH (pg/mL)	109,3	116,5	0,07

* Teste de t de Student

Identificamos ainda hiperfosfatemia ($P > 4,6 \text{ mg/dl}$) em 14 pacientes (18,6%); níveis de PTH $> 150 \text{ pg/ml}$ em oito pacientes (10,7%) e hipocalcemia ($< 8,8 \text{ mg/dl}$) em 19 pacientes (25,3%).

As variáveis clínicas e laboratoriais não apresentaram associação significativa com o DMO. Salienta-se, no entanto, que a maior frequência de DMO foi identificada em pacientes com estágios mais avançados da DRC (3b e 4), bem como em pacientes com o maior consumo de medicamentos (acima de 5 medicamentos). Com relação à média de TFGe esta foi discretamente maior ($32, 5 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) no grupo sem DMO quando comparado com o grupo com DMO, porém, também sem diferença estatística.

Quando buscamos identificar a correlação entre a TFGe quantitativa com cada um dos marcadores de DMO (cálcio, o fósforo e o PTH), identificamos que: as correlações entre P e PTH com TFGe foram significativas, inversas, de força moderada, sendo coeficientes de correlação igual a $-0,312$ e $-0,379$ respectivamente, ou seja, o fósforo e o PTH séricos aumentavam a medida que a TFGe diminuía. A correlação entre cálcio e TFGe não foi significativa (Tabela 3).

Tabela 3. Correlação entre TFGe e cálcio, fósforo e paratormônio dos pacientes com Distúrbio Mineral e ósseo – doença renal crônica do ambulatório de nefrologia de um município do centro oeste mineiro/Brasil, junho de 2018 a junho de 2019. (n=75).

Marcadores de distúrbio mineral e ósseo	Coefficiente de Correlação	Valor-p***
Fósforo*	$-0,312$	$<0,001$
Cálcio **	$0,033$	$0,393$
Paratormônio*	$-0,379$	$0,003$

*Correlação de Pearson**Correlação de Spearman*** Significância estatística $p < 0,05$

Discussão

Identificamos uma prevalência de 54,6% de DMO em pacientes renais crônicos não dialíticos, sendo os estágios 3b e 4 da DRC os mais acometidos, porém, sem diferença estatística entre eles. A literatura referente à presença do DMO em pacientes com DRC em estágio terminal em TRS, é ampla^{12,22-24}. No entanto, não encontramos estudos nacionais que avaliaram o DMO nos estágios mais precoces da DRC no Brasil. Destaca-se que mesmo frente ao índice de mais de 50% de DMO na população estudada, nenhum dos pacientes até aquele momento de atendimento pelo nefrologista, tinha conhecimento dessa condição de saúde e não encontramos nos prontuários qualquer registro relativo a essas alterações.

O modelo assistencial para os pacientes do nosso estudo antes de chegarem para a avaliação da equipe de nefrologia, preconiza uma assistência prévia na atenção primária de saúde⁶. Segundo as diretrizes do Ministério da Saúde do Brasil (2014), reafirmados pela atualização das diretrizes DMO-DRC (2021), por meio dessa assistência, os pacientes deveriam ser abordados com uma terapêutica que implicasse no acompanhamento das alterações do metabolismo mineral e ósseo já a partir do estágio 3a^{6,16}. A dosagem anual do fósforo e do PTH intacto é recomendada e, se identificado alterações, mesmo ainda na atenção primária, devem ser discutidas com o nefrologista referência da Unidade Básica de Saúde.

Diante do desconhecimento por parte dos pacientes e da falta de registro dos elementos primordiais na identificação do DMO nos prontuários, os autores desse estudo refletem se o acompanhamento na atenção primária no município estudado ocorre de forma ampla a abordar todas as possíveis complicações que se instalam simultâneas às alterações das funções renais. Do total de 262 pacientes com DRC em estágios 3a, 3b e 4 encaminhados pela atenção primária para atendimento pela primeira vez na nefrologia durante o período de coleta da investigação, 187 (72,9%) não puderam ser incluídos no estudo pela falta de registro de exames laboratoriais que permitissem a identificação do DMO.

É de suma importância que as equipes de saúde da atenção primária incorporem às suas atividades diárias de trabalho a busca ativa ao paciente com DRC ainda em estágio precoce de comprometimento renal e realizem um rigoroso acompanhamento para identificar, o mais breve possível, as complicações inerentes à perda evolutiva das funções renais. E mais, que invistam esforços nas propostas de intervenção a partir da identificação imediata da alteração do metabolismo cálcio e fósforo. Entre as medidas preventivas que poderiam ser utilizadas com esses pacientes, cita-se: abordagens não farmacológicas, como dieta controlada de fósforo e de cálcio, estímulo a hábitos saudáveis de vida até o uso de medicamentos quelantes de fósforo (carbonato de cálcio, acetato de cálcio e sevelamer), vitamina D ativa (calcitriol oral e venoso), análogos de vitamina D (alfacalcidol), ativadores seletivos do receptor de vitamina D (paricalcitol), e calcimiméticos (cinacalcete).

Em 2013 foram publicados resultados de uma coorte de quatro anos realizada a partir de dados de um ensaio clínico randomizado de Doenças Renais e Hipertensão Arterial⁴ com 809 afro americanos, e embora não tenham identificado a prevalência do DMO, avaliaram a associação dos níveis basais de metabólitos minerais: PTH, fósforo e o Fator de Crescimento de Fibroblastos 23 (FGF23) com risco de evolução para DRC terminal ou morte. Os autores encontraram uma correlação inversa entre a TFG e a presença de DMO, ou seja, participantes com declínios mais rápidos na TFG tiveram os maiores aumentos nos parâmetros séricos daqueles metabólitos minerais (P <0,01 para cada). Os nossos resultados corroboram esses achados e mostram que os indicadores fósforo e PTH também tiveram correlação significativa, inversa de força moderada com o declínio da função renal (FR). Tanto os

resultados do estudo americano quanto do nosso estudo indicam que o DMO acontece efetivamente já nos estágios precoces da DRC, de forma mais evidente nos estágios 3b e 4, e, portanto, a abordagem preventiva é imprescindível.

Cabe ressaltar, no entanto, que se acredita que na realidade a identificação de níveis aumentados de fósforo e PTH como preditores do DMO, mesmo nos estágios não dialíticos da DRC, é uma ação tardia no que diz respeito ao início efetivo do DMO. Isso é dito porque, sabidamente o FGF23, a partir da ligação com o receptor FGFR, intermediada pelo correceptor proteína Klotho, tem como principal função fisiológica regular o metabolismo do fosfato sérico, os níveis séricos da 1,25-dihidroxitamina D e a mineralização óssea²²⁻²⁵. Assim, associado às alterações renais próprias da etiologia basal, entende-se que previamente os metabolismos alterados da síntese de FGF23 nos osteócitos (níveis séricos aumentados) e do Klotho nos túbulos renais distais (diminuídos nos níveis séricos) é que elevam os níveis séricos do fósforo e, portanto, antecedem a hiperfosfatemia. Sendo provavelmente, FGF23 o preditor mais precoce do DMO.

Considerando que o FGF23 é secretado e facilmente detectável no plasma de pessoas saudáveis²⁵, talvez fosse o momento de se investir em pesquisas que pudessem confirmar as relações entre FGF23, PTH e fósforo para diagnóstico precoce do DMO-DRC. A utilização dos níveis séricos de FGF23 na prática clínica poderia minimizar de forma muito precoce potenciais complicações da DRC, inclusive controlando seus desfechos mais graves como a instalação de doenças cardiovasculares, além da probabilidade de melhoria do prognóstico. Embora audacioso, não seria infundada a ideia de repensar as diretrizes para abordagem aos pacientes em risco de desenvolver essa condição de saúde (DMO-DRC) e oferecer, para além de pesquisas, o acesso via sistema público de saúde, o exame dos níveis séricos do FGF23.

Retomando a interpretação dos resultados acessíveis, em marcante estudo Tentori et al (2008) já alertavam para o aumento da morbimortalidade na presença de anormalidades nos níveis séricos de cálcio, fósforo e PTH, sendo maior o risco, quanto maior fossem os níveis desses metabólitos. Esses autores registraram que o agravamento dos distúrbios de cálcio, fósforo e PTH promoveram a instalação do hiperparatireoidismo secundário (HPT2) associado à DRC, e destacaram que quando não controlada, essa associação DMO-DRC pode conduzir a maciça calcificação vascular, doença cardiovascular e morte²⁶. No nosso estudo, identificamos alterações tanto no fósforo, quanto no cálcio e no PTH ainda sem qualquer abordagem da equipe de saúde no sentido de controlar esses níveis para prevenir efeitos indesejáveis.

Tomando como base essas afirmações, embora pareça evidente, enquanto o exame de FGF23 não é consolidado e disponibilizado como marcador precoce de DMO-DRC, é importante ressaltar que os níveis séricos de Cálcio, fósforo, PTH além da vitamina D, devem ser acompanhados rigorosamente, conforme recomenda o MS do Brasil (2014)¹⁶ e o KDIGO 2017⁷, desde as fases não dialíticas da DRC.

Por fim, os achados desse estudo mostraram que existe uma lacuna no acompanhamento do DMO-DRC pelas equipes da atenção primária e, portanto, a prática clínica aplicada a esses pacientes deve ser revista a fim de alcançar a excelência proposta pelo sistema único de saúde. Mesmo diante de resultados que contribuem para a assistência direta ao paciente com DRC não dialítica é preciso registrar as limitações do estudo: o delineamento seccional não permite avaliar a relação causa e efeito devido aos vieses característicos de estudos transversais. Além disso, não foi possível avaliar o FGF 23, em função da não disponibilidade desse exame pelo sistema público de saúde e falta de financiamento da pesquisa por fontes de fomento. Também não foi possível inserir variáveis de interesse do estudo devido a não disponibilização desses dados nos prontuários e no sistema de

informação do município. Por este mesmo motivo (ausência de dados) a amostra foi pequena o que pode ter influenciado, e talvez, justifique não ter encontrado associações significativas com o DMO com as variáveis explicativas. De qualquer maneira, apesar dessas limitações, acredita-se que esse estudo apresenta potencialidades, pois revelou resultados importantes que merecem reflexão por parte da equipe assistencial que recebe o paciente ainda em fases precoces da DRC e ainda muito tem a contribuir na busca da prevenção do DMO e suas consequências. E por último, mas não menos importante, apesar de ter uma população de uma região específica, os resultados do nosso estudo corroboram achados de estudos internacionais já publicados.

Conclusão

A prevalência de DMO foi de 54,6% em pacientes com DRC em estágios não dialíticos. Uma prevalência acima de 50 % merece atenção dos profissionais de saúde particularmente da atenção primária, considerada pelo MS como porta de entrada no sistema de saúde nacional, no sentido de inserir o acompanhamento rigoroso desse distúrbio ainda nos estágios iniciais da DRC. Há que se considerar também que os níveis de fósforo e PTH aumentando proporcionalmente à diminuição da TFGe é um alerta para o risco de desfechos não só renais, como também de hiperparatireoidismo secundário à DRC e eventos cardiovasculares, por vezes mais letais para esses pacientes. O controle dessa condição clínica, ainda se apresenta como um desafio para os profissionais de saúde que lidam com pacientes com DRC-DMO e envolve para além da assistência, o fortalecimento de políticas públicas de saúde.

Referências

1. **Crews DC, Bello AK, Saadi G.** 2019 World Kidney Day Editorial - burden, access, and disparities in kidney disease. *J. Bras. Nefro.* 2019; 41(1) <https://doi.org/10.1590/2175-8239-JBN-2018-0224>
2. **Malta DC, Machado IE, Pereira CA, Figueiredo AW, Aguiar LK, Almeida WS, et al.** Avaliação da função renal na população adulta brasileira, segundo critérios laboratoriais da Pesquisa Nacional de Saúde. *Rev Bras Epidemiol.* 2019; 22 (Supl 2). https://doi.org/10.1590/1980-549720190010_supl.2
3. **Barreto SM, Ladeira RM, Duncan BB, Schmidt MI, Lopes AA, Bensenor IM, Chor D, et al.** Chronic kidney disease among adult participants of the ELSA-Brasil cohort: association with race and socioeconomic position. *J Epidemiol Community Health.* 2016;70: 380-9. <http://dx.doi.org/10.1136/jech-2015-205834>
4. **Scialla JJ, Astor BC, Isakova T, Xie H, Appel LJ, Wolf M.** Mineral metabolites and CKD progression in African Americans. *J Am Soc Nephrol.* 2013; 24(1):125-35. <https://doi.org/10.1681/ASN.2012070713>
5. **Xie L, Hu X, Li W, Ouyang Z.** A retrospective study of end-stage kidney disease patients on maintenance hemodialysis with renal osteodystrophy associated fragility fractures. *BMC Nephrology.* 2021; 22:23. <https://doi.org/10.1186/s12882-020-02224-7>
6. **Carvalho AB, Barreto FC.** Atualização das Diretrizes Brasileiras para o Tratamento e Avaliação do Distúrbio Mineral e Ósseo da Doença Renal Crônica. *J. Bras Nephrol.* 2021;43(4). <https://www.bjnephrology.org/article/atualizacao-das-diretrizes-brasileiras-para-o-tratamento-e-avaliacao-do-disturbio-mineral-e-osseo-da-doenca-renal-cronica/>
7. **National Kidney Foundation.** KDIGO 2017 Clinical practice guideline update for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of chronic kidney disease - Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Kidney Inter Suppl.* 2017; 7(1):1-59. [https://www.kisupplements.org/article/S2157-1716\(17\)30001-1/fulltext](https://www.kisupplements.org/article/S2157-1716(17)30001-1/fulltext)

8. **Pazianas M, Miller PD.** Osteoporosis and Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD): Back to Basics. *Am J Kidney Dis.* 2021; 78(4):582-589. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2020.12.024>
9. **Sethi S, Sethi N, Sandhu JS, Makkar V, Kaur S, Sohal PM, Mehta S.** Changing Spectrum of Mineral Bone Disorder in Chronic kidney disease stage 3 to 5 D and Its Associated Factors, A Prospective Cross-Sectional Study from Tertiary Care Hospital in Northern India. *Iran J Kidney Dis.* 2021;15(3):199-205. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33994379/>
10. **Carbonara CEM, Reis LM, Quadros KRS, Roza NAV, Sano R, Carvalho AB, Jorgetti V, Oliveira RB.** Osteodistrofia renal e desfechos clínicos: dados do Registro Brasileiro de Biópsias Ósseas – REBRABO Braz. *J. Bras Nephrol.* 2020;42(2):138-146. <https://doi.org/10.1590/2175-8239-JBN-2019-0045>
11. **Oliveira RB, Silva EN, Charpinel DMF, Gueiros JEB, Neves CL, Sampaio EA, et al.** Secondary hyperparathyroidism status in Brazil: Brazilian census of parathyroidectomy. *J Bras Nefrol.* 2011; 33(4):457-62. https://www.scielo.br/pdf/jbn/v33n4/en_11.pdf
12. **Abrita RR, Pereira BS, Fernandes NS, Abrita R, Huaira RMNH, Bastos MG, et al.** Avaliação da prevalência, perfil bioquímico e drogas associadas ao distúrbio mineral ósseo-doença renal crônica em 11 centros de diálise. *J Bras Nefrol.* 2018; 40(1):26-34. https://www.scielo.br/pdf/jbn/v40n1/pt_2175-8239-jbn-3527.pdf
13. **Medronho R.** Epidemiologia. Capítulo: 15 (275-288).
14. **Malta M, Cardoso LO, Bastos FI, Magnanini MMF, Silva CMFP.** Iniciativa STROBE: subsídios para a comunicação de estudos observacionais. *Rev Saúde Pública* 2010; 44(3):559-65. <https://doi.org/10.1590/S0034-89102010000300021>
15. **Quadros, KAN.** Banco de Dados - Distúrbio Mineral e Ósseo - Karla Quadros. *Harvard Dataverse*, V1. <https://doi.org/10.7910/DVN/JM8GH0>
16. **Ministério da Saúde.** Diretrizes clínicas para o cuidado ao paciente com doença renal crônica – DRC no Sistema único de Saúde. *Brasília: Ministério da Saúde.* 2014-37. https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/diretrizes_clinicas_cuidado_paciente_renal.pdf
17. **Dasso, NA.** How is exercise different from physical activity? A concept analysis. *Nurs Forum.* 2019; 54(1):45-52. <https://doi.org/10.1111/nuf.12296>
18. **Ministério da Saúde.** Cadernos de atenção básica: Estratégias para o cuidado da pessoa com doença crônica – obesidade. *Brasília: Ministério da Saúde.* 2014-211. http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/estrategias_cuidado_doenca_cronica_obesidade_cab38.pdf
19. **Malachias MVB, Souza WKS, Plavnik FL, Rodrigues CIS, S, Brandão AA, Neves MFT, et al.** 7ª Diretriz brasileira de hipertensão arterial. *Revista da Sociedade Brasileira de Cardiologia.* 2016; 107(3):83. http://publicacoes.cardiol.br/2014/diretrizes/2016/05_HIPERTENSAO_ARTERIAL.pdf
20. **Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Castro AF, Felfman HI, et al.** A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med.* 2009; 150(9): 604–12. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19414839/>
21. **Lotufo, PA.** Rastreamento para doença renal: Uma ferramenta em potencial para reduzir a desigualdade na saúde. *São Paulo Medical Journal.* 2016; 134(1). <https://doi.org/10.1590/1516-3180.2016.13411512>
22. **Abrita RR, Pereira BS, Fernandes NS, Abrita R, Huaira RMNH, Bastos MG, et al.** Evaluation of prevalence, biochemical profile, and drugs associated with chronic kidney disease-mineral and bone disorder in 11 dialysis centers. *J. Bras Nephrol.* 2018;40(1):26-34. <https://doi.org/10.1590/2175-8239-JBN-3527>
23. **Hsu CY, Chen LR, Chen KH.** Osteoporosis in Patients with Chronic Kidney Diseases: A Systemic Review *Int. J. Mol. Sci.* 2020, 21(18), 6846. <https://doi.org/10.3390/ijms21186846>
24. **Arrigo GD, Pizzini P, Cutrupi S, Tripepi R, Tripepi G, Mallamaci F, et al.** FGF23 and the PTH response to paricalcitol in chronic kidney disease. *Eur J Clin Invest.* 2020; 50(2):1-9. <https://doi.org/10.1111/eci.13196>
25. **Fajol A, Komaba AFH, Fukagawa M.** FGF23 and Klotho in Chronic Kidney Disease. *Encyclopedia of Bone Biology.* 2020; 57-64. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-801238-3.11275-9>



- 26. Tentori F, Blayney MJ, Albert JM, Gillespie BW, Kerr PG, Bommer J, et al.** Mortality risk for dialysis patients with different levels of serum calcium, phosphorus, and PTH: the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Am J Kidney Dis.* 2008; 52(3):519-30. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2008.03.020>