CAPÍTULO 86

REPERCUSSÃO ÓSSEA NOS PACIENTES COM DOENÇA RENAL CRÔNICA

[DOI 10.4322/978-65-995353-2-1.c86](https://doi.org/10.4322/978-65-995353-2-1.c86)

Luana Maria de Moura Santos¹, Bruna Thaís Santos da Rocha², Marcela Côrte Real Fernandes³, Ricardo Eugenio Varela Ayres de Melo⁴

¹ Graduanda em Odontologia pelo Centro Universitário FACOL- UNIFACOL, luanasantos.99412@gmail.com

² Graduanda em Odontologia pelo Centro Universitário FACOL- UNIFACOL, bruna.th.rocha@hotmail.com

³ Professora do Centro Universitário FACOL- UNIFACOL, marcela.cortereal@gmail.com

⁴ Professor do Centro Universitário FACOL- UNIFACOL, revamelo@yahoo.com

RESUMO

Em todo o mundo a doença renal crônica (DRC) é considerada um problema de saúde pública com predomínio crescente e resultados adversos. A DRC é uma síndrome clínica secundária à alteração permanente da função e/ou estruturação do rim definida por sua irreversibilidade e evolução lenta e progressiva. **Objetivo:** Mostrar a repercussão óssea associada a pacientes com doença renal crônica, demonstrando os processos fisiopatológico do distúrbio mineral ósseo ocasionado pela doença renal crônica. **Método:** A metodologia aplicada foi a revisão de literatura de artigos científicos nos idiomas português e inglês com um levantamento bibliográfico nas seguintes plataformas: periódicos capes, PubMed e SciELO, dos últimos 5 anos e, em livros com os temas correlacionados. Por meio de uma pesquisa de natureza exploratória foi possível analisar e discutir sobre o tema apresentado. **Resultados:** As alterações no metabolismo mineral e ósseo são observadas nos estágios iniciais da DRC progredindo de acordo com o declínio da função renal. A osteodistrofia renal é dividida em doenças de alta e baixa remodelação óssea, sendo a osteíte fibrosa uma doença de alta remodelação óssea que se manifesta pelo o hiperparatireoidismo secundário (HPS). **Conclusão:** É observado que as alterações do metabolismo mineral ósseo em pacientes com doença renal crônica são frequentes e progressivas à medida que a disfunção renal progride, tendo maior chance de fraturas ósseas, sendo fundamental o conhecimento do cirurgião-dentista frente a estas alterações, principalmente em procedimentos cirúrgicos.

Palavras-chave: Doença renal crônica; Distúrbios minerais; Repercussão óssea.

Área Temática: Ciências da Saúde.

E-mail do autor principal: luanasantos.99412@gmail.com

1 INTRODUÇÃO

Em todo o mundo a doença renal crônica (DRC) é considerada um problema de saúde pública com predomínio crescente e resultados adversos (CARBONARA *et al*, 2020).

A DRC é uma síndrome clínica secundária à alteração permanente da função e/ou estruturação do rim definida por sua irreversibilidade e evolução lenta e progressiva (ANIMARIT, 2020; WEBSTER *et al*, 2017).

As doenças renais estão relacionadas a uma taxa de mortalidade bastante elevada, associada a produção de doenças cardiovasculares, relacionados a síndrome do distúrbio mineral ósseo. O risco de doença esclerótica é de 87% para doença renal leve e moderada (HRUSKA *et al*, 2015). Os distúrbios minerais ósseos são considerados complicações da doença renal crônica, gerando várias consequências clínicas como fraturas, deformidades esqueléticas, dores ósseas, calcificação vascular, doença cardiovascular e óbito (CARBONARA *et al*, 2020). Esses distúrbios não afetam apenas saúde óssea, mas também associados a uma maior deterioração da função renal (RAMOS *et al*, 2019).

As principais causas ou fatores de riscos para DRC são diabetes, hipertensão, glomerulonefrite crônica, pielonefrite crônica, uso crônico de antiinflamatórios, doença renal policística, doenças autoimunes, doença renal prolongada e malformações congênitas (ANIMARIT, 2020; WEBSTER *et al*, 2017). Alguns indicadores incluem albuminúria, alterações, mas imagens renais, desarranjos hidroeletrolíticos, sedimentos de urina anormais, taxa de filtração glomerular (TFG) (ANIMARIT, 2020; WEBSTER *et al*, 2017; GAITONDE *et al*, 2017).

O objetivo deste artigo é mostrar a repercussão óssea associada a pacientes com doença renal crônica, demonstrando os processos fisiopatológico do distúrbio mineral ósseo ocasionado pela doença renal crônica.

1 MÉTODO

A metodologia aplicada foi a revisão de literatura de artigos científicos nos idiomas português e inglês com um levantamento bibliográfico nas seguintes plataformas: periódicos capes, PubMed e SciELO e, em livros com os temas correlacionados. Por meio de uma pesquisa de natureza exploratória foi possível analisar e discutir sobre o tema apresentado.

2 RESULTADOS E DISCUSSÃO

ANATOMIA E FISIOLOGIA RENAL

Através das atividades orgânicas ocorre a decomposição de proteínas, lipídeos, carboidratos e outros produtos que necessitam serem eliminados para o exterior. A excreção ocorre através da urina, logo o sistema urinário compreende órgãos responsáveis pela produção de urina que são os rins e pela excreção que são ureteres, bexiga e uretra (DANGELO, FATTINI, 2007).

Os rins estão localizados à direita e à esquerda da coluna vertebral, circundado por tecido adiposo, delimitados superiormente pela décima segunda vertebra torácica e inferiormente com a terceira vertebra lombar. O rim direito normalmente é mais baixo que o esquerdo devido a sua relação com o fígado o rim esquerdo se encontra mais próximo do plano mediano. Cada rim tem aproximadamente 1.250.000 néfrons que são unidades funcionais do rim (STANDRING, 2010; DANGELO, FATTINI, 2007).

Figura 1- componentes do sistema urinário.

Fonte: DANGELO, FATTINI, 2007.

Os rins são responsáveis pela purificação do sangue eliminando através da excreção produtos finais como ureia, creatinina, ácido úrico, produtos de nitrogênio, do glucagon, da insulina, e de grande parte dos fármacos, desempenha função de regulação do equilíbrio eletrolítico e hidrolítico, também tem função endócrina sintetizando e liberando eritropoiena que está relacionada com a produção de células vermelhas do sangue; renina, que influencia

na regulação da pressão arterial, atua na síntese de 1,25vitamina D que é a forma metabolicamente ativa da vitamina D que está relacionada a absorção do cálcio e controle do metabolismo mineral (CASTRO *et al*, 2017; STANDRING, 2010).

DOENÇA RENAL CRÔNICA

A doença renal é definida quando há uma anormalidade na estrutura ou função renal com duração maior que três meses, sendo considera função renal diminuída quando a taxa de filtração glomerular é menor que 60 ml por min por 1,73 m² (GAITONDE *et al*, 2017).

A Kidney Disease Outcome Quality Initiative, 2002, classifica a DRC em estágios por meio de diretrizes de acordo com grau de diminuição da taxa de filtração glomerular demonstrado na tabela 1 abaixo:

Tabela 1- Grau de insuficiência renal.

Estágios	FG (ml/min/1.73 m ²)	Grau de insuficiência renal
1	≥ 90	Dano renal / FG normal
2	60-80	Dano renal / FG Leve
3	30-59	Dano renal moderado
4	15-29	Dano renal severo
5	<15	Falha renal

Fonte: Kidney Disease Outcome Quality Initiative, 2002.

Além do débito urinário diário a DRC pode ser descoberta através de sinais e sintomas clínicos e avaliação laboratorial (CASTRO *et al*, 2017).

AValiação Laboratorial

A avaliação laboratorial ocorre pela determinação dos valores de nitrogênio ureico e da creatinina no sangue, sendo os principais indicadores que demonstram alterações séricas aumentadas e excreção diminuída, como pode ser observado na tabela 2. Além disso, o hemograma é realizado para avaliar anemia (normocítica e normocrômica) que acomete esses pacientes devido a produção de eritropoietina. No coagulograma ocorre tempo de sangria aumentado devido as toxinas urêmica que inibe a adesão plaquetária. Também é observado cálcio sérico diminuído, hipercalcemia e fósforo sérico aumentado (CASTRO *et al*, 2017; QUADRELLI, SOUSA, 2019).

Tabela 2- Valores laboratoriais para avaliar função renal

	Teste Laboratorial	Valores de Referência	Indicadores de insuficiência Renal	Indicadores de Falência Renal
URINA	Clearance de creatinina	85-125 mL/min (mulheres) 97-140 mL/min (homens)	50-90 mL/min	10-50 mL/min (moderado) <10 mL/min (grave)
	Taxa de filtração glomerular	100-150 mL/min	50-90 mL/min	10-50 mL/min (moderado) <10 mL/min (grave)
SORO	Nitrogênio ureico sanguíneo	8 a 18 mg/dL (3 a 6,5 mmol/L)	20-30 mg/Dl	30-50 mg/dL (moderado) >50 mg/dL (grave)
	Creatinina	0,6 a 1,20 mg/dL	2-3 mg/Dl	3-6 mg/dL (moderado) >6 mg/dL (grave)

Fonte: De Rosse e Glick, 1996.

ALTERAÇÕES MINERAIS

A doença mineral óssea (DMO) relacionada a DRC integra anormalidades bioquímicas, esqueléticas e as calcificações extraesqueléticas, ocorrendo devido alterações no metabolismo mineral ocasionada pela perda progressiva da função renal, sendo manifestada através do desequilíbrio de fosforo (P), cálcio (Ca^{2+}), hormônio da paratireoide (PTH), klotho, vitamina D, e fator de fibroblastos 23 -FGF-23 (VILLANUEVA et al, 2016).

HORMÔNIO DA PARATIREOIDE

A liberação de PTH é controlado pelo cálcio e fosforo plasmático: Quando há elevação de Ca^{2+} , ocorre a diminuição da secreção de PTH. Quando se têm um aumento de fosforo ocorre a diminuição de Ca^{2+} , e a diminuição do cálcio estimula a secreção do PTH. O FGF-23 tem ação inibitória direta sobre o PTH, porém na DRC ocorre resistência do PTH ao efeito do FGF-23, isso porque, há uma diminuição do receptor FGF-23 na glândula paratireoide e da expressão do Klotho. O calcitrol também age na glândula paratireoide inibindo a produção do PTH através do seu receptor (VILLANUEVA et al, 2016; RODRÍGUEZ-ORTIZ, RODRÍGUEZ, 2020).

O PTH aumenta os valores de Ca^{2+} devido a estimulação indireta de reabsorção óssea que ocorre por meio da ativação de osteoblastos que liberam fatores de diferenciação osteoclásticos, que se liga aos osteoclastos. Além disso, reduz a expressão de receptores de

vitamina D e de proteínas sintetizadas pelos osteoblastos que diminuem a ação dos osteoclastos (VILLANUEVA *et al*, 2016).

FATOR DE FIBROBLASTOS 23 (FGF-23)

A progressão da DRC compromete progressivamente a excreção e filtração da carga de fósforo, exigindo maior excreção fracionada de fósforo para manter o equilíbrio, sendo essa função controlada pelo o fator de crescimento de fibroblastos 23 e o hormônio da paratireoide, estes reduzem a expressão dos co-transportadores de fosfato de sódio no túbulo proximal do rim (LUNYERA, SCIALLA, 2018). O FGF 23 necessita do klotho de comprimento total para converter o FGFR canônico em um receptor específico para que se tenha ação em tecidos alvos. O efeito do FGF 23 na excreção do fosfato é limitado pela deficiência do klotho tubular proximal. Na DRC o aumento do FGF 23 e PTH resulta em efeitos adversos no metabolismo de vitamina D. O FGF 23 aumentado cria um estado de deficiência de 1-25-D que ocasiona a baixa absorção de cálcio gastrointestinal reduzindo os níveis de cálcio sérico. Tanto o FGF23 quanto o PTH parecem aumentar a reabsorção de cálcio no túbulo distal do rim, o que pode compensar a baixa absorção gastrointestinal (ZOU *et al*, 2018).

KLOTHO

O klotho solúvel é a principal forma funcional na circulação, sendo detectado no sangue, urina e líquido cefalorraquidiano, atuando como hormônio. Há outra forma funcional do klotho que é sinalização do receptor FGF. O klotho é considerado um co-receptor essencial na ligação do FGF 23 aos seus receptores (LUNYERA, SCIALLA, 2018).

O klotho solúvel tem ação de regular diretamente a excreção de fósforo no rim e também participa da homeostase mineral sistêmica regulando a secreção de FGF 23, 1 alfa atividade de hidroxilase que é uma enzima responsável na produção 1-25 vitamina D e do PTH (ZOU *et al*, 2018).

VITAMINA D

O papel fisiológico principal da vitamina D é a homeostase de cálcio e fósforo. A diminuição da concentração dos níveis de 25- dihidroxivitamina- D pode estar relacionada a diminuição da exposição ao sol, diminuição da ingestão nutricional ou uma perda de ligação

da proteína de ligação à vitamina D. Os níveis baixo de 25- dihidroxivitamina D está associado a um maior risco de progressão da doença renal (ZAND, KUMAR, 2017).

Na DRC inicial ações fisiológicas da secreção de FGF 23 incluem diminuição da produção do calcitriol e produzindo deficiência de 25- hidroxivitamina D, através da inibição do 1-alfa- hidroxilase e estimulação da 24-hidroxilase nos túbulos renais proximais. A deficiência em calcitriol gera a diminuição da absorção do cálcio pelo o intestino causando a hipocalcemia e diminuindo os níveis teciduais de receptores de vitamina D, gerando na glândula paratireoide uma resistência à regulação do calcitriol estimulando a secreção de PTH, levando ao hiperparatireoidismo secundário (HRUSKA *et al*, 2015).

OSTEODISTROFIA RENAL

Alterações ósseas como desmineralização, perda de osso alveolar e lâmina dura, diminuição gradual do trabeculado ósseo, remodelação óssea anormal após exodontias, fraturas espontâneas dos maxilares, perda das bordas do canal mandibular e entre outros são observadas com frequências em osteodistrofia renal (CASTRO *et al*, 2017). As alterações no metabolismo mineral e ósseo são observadas nos estágios iniciais da DRC progredindo de acordo com o declínio da função renal. A osteodistrofia renal é dividida em doenças de alta e baixa remodelação óssea, sendo a osteíte fibrosa uma doença de alta remodelação óssea que se manifesta pelo o hiperparatireoidismo secundário (HPS). Nos estágios iniciais da DRC ocorre a retenção de fosforo (P), este possui papel importante para desenvolvimento do HPS, acredita-se também que o aumento nos níveis de fibroblastos (FGF-23) reduza os níveis de 1,25 vitamina D (calcitriol) podendo ser fator inicial que desencadeia o HPS (VILLANUEVA *et al*, 2016; RODRÍGUEZ-ORTIZ, RODRÍGUEZ, 2020).

O risco de fraturas em pacientes com DRC é quatro vezes maior comparado a população em geral, sendo uma possível explicação para isso é que na DRC ocorre uma diminuição de massa óssea. Em pacientes que realizam dialise níveis de PTH <100 e >450 pg/mL foram associados respectivamente ao baixo e alto remodelamento ósseo (BARRETO *et al*, 2017).

A perda progressiva da função renal causa o aumento de osso esponjoso e diminuição do osso cortical, isso ocorre porque há deposição de fibrilas colágenas imaturas ao invés de fibrilas lameras maduras que, aparentemente há aumento de massa óssea, porém não há resistência. Pacientes com DRC podem ter ganho ou perda de volume ósseo que vai

depende do equilíbrio ósseo geral. No equilíbrio ósseo positivo é observado quando os osteoblastos depositam novo osso que possui composição principal tecido colágeno imaturo levando a osteosclerose. Quando ocorre equilíbrio negativo há perda de osso cortical e esponjoso que resulta em osteopenia ou osteoporose, ou seja, na osteodistrofia renal de alta e de baixa remodelação pode ser observado a osteoporose (HRUSKA *et al*, 2015).

3 CONCLUSÃO

É observado que as alterações do metabolismo mineral ósseo em pacientes com doença renal crônica são frequentes e progressivas à medida que a disfunção renal progride, tendo maior chance de fraturas ósseas, sendo fundamental o conhecimento do cirurgião-dentista frente a estas alterações, principalmente em procedimentos cirúrgicos.

REFERÊNCIAS

- AMMIRATI, A. L. Chronic Kidney Disease. **Rev assoc med bras**. São Paulo, 2020.
- BARRETO, F. C.; COSTA, C. R. V.; REIS, L. M.; CUSTÓDIO, M. R. Biópsia óssea na prática nefrológica. **Braz. J. Nephrol.** 40(4):366-374. 2018.
- CARBONARA, C. E. M.; REIS, L. M.; QUADROS, K. R. S.; ROZA, N. A.V.; SANO R.;
- CARVALHO, A. B. Osteodistrofia renal e desfechos clínicos: dados do Registro Brasileiro de Biópsias Ósseas – REBRABO. **Braz. J. Nephrol.** 42(2):138-146. 2020.
- CASTRO, D. S.; HERCULANO, A. B. S.; GAETTI JARDIM, E. C.; COSTA, D. C. Alterações bucais e o manejo odontológico dos pacientes com doença renal crônica. **Arch Health Invest** 6(7):308-315. 2017.
- DANGELO, J. G.; FATTINI, C. A. Anatomia humana sistêmica e tegumentar. 3 ed. **Editora Atheneu**, São Paulo, 2007.
- DE ROSSI, S. S.; GLICK M. Dental considerations for the patient with renal disease receiving hemodialysis. **J Am Dent Assoc.** 127(2):211- 1996.
- GAITONDE, D. Y.; COOK, D. L.; RIVERA, I. M. Chronic Kidney Disease: Detection and Evaluation. **American Family Physician.** Volume 96, Number 12, December 15, 2017.
- STANDRING, S. (Ed.). **Gray's anatomia: a base anatômica da prática clínica**. 40. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2010.
- HRUSKA, K. A.; SEIFERT, M.; SUGATANI, T. Pathophysiology of the Chronic Kidney Disease – Mineral Bone Disorder (CKD-MBD). **Curr Opin Nephrol Hypertens.** 24(4): 303–309. 2015.
- LUNYERA, J.; SCIALLA, J. J. Update on chronic kidney disease mineral and bone disorder in cardiovascular disease. In: **Seminars in nephrology**. WB Saunders, p. 542-558. 2018.

National Kidney Foundation. K-DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification and stratification. **Am J Kidney Dis.** 39(2 Suppl 1):S1-266. 2002.

ORTIZ RODRÍGUES, M. E.; Rodríguez M. Recent advances in understanding and managing secondary hyperparathyroidism in chronic kidney disease. **Faculty Rev**:1077 Last updated: 01 SEP 2020.

QUADRELLI, J. B. S.; SOUSA, C. O. Manifestações bucais e o manejo odontológico em pacientes com doença renal crônica. **Rev. JOPIC.** Vol. 02. Teresópolis- RJ, 2019.

RAMOS, M. A. L.; ARCE, J. A. R.; ROMERO, J. M. A.; JIMÉNEZ, S. G.; OSORIO, J. M. C.; BOHORQUEZ, D. S. et al. Prevalencia de las alteraciones del metabolismo óseo-mineral asociadas a enfermedad renal crónica no en diálisis. **Rev. Colomb. Nefrol.** 6(1): 17 - 27, enero – junio 2019.

VILLANUEVA, L. S.; AGUILERA, A.; GONZÁLEZ, C. S.; TOMERO, J. A. S. Enfermedad óseo-mineral en la enfermedad renal crónica Implicaciones en el riesgo cardiovascular. **Insuf Card.** 11 (1): 39-49. 2016.

WEBSTER, A. C.; NAGLER, E.; MORTON, R. L.; MASSON, P. Chronic Kidney Disease. **The Lancet**, v.389, n.10075, p. 1238-1252, march, 2017.

ZAND, L.; KUMAR, R. The use of vitamin D metabolites and analogues in the treatment of chronic kidney disease. **Endocrinology and Metabolism Clinics**, v. 46, n. 4, p. 983-1007, 2017.

ZOU, D.; WU, W.; HE, Y.; MA, S.; GAO, J. The role of klotho in chronic kidney disease. **BMC nephrology**, v. 19, n. 1, p. 1-12, 2018.