

Biópsia óssea na prática nefrológica

Bone biopsy in nephrology practice

Autores

Fellype de Carvalho Barreto¹
 Cleber Rafael Vieira da Costa²
 Luciene Machado dos Reis³
 Melani Ribeiro Custódio³

¹ Universidade Federal do Paraná, Divisão de Nefrologia, Curitiba, PR, Brasil.

² Fundação Pro-Renal, Curitiba, PR, Brasil.

³ Universidade de São Paulo, Faculdade de Medicina, Hospital das Clínicas, Laboratório de Fisiopatologia Renal São Paulo, SP, Brasil.

Data de submissão: 05/12/2017.

Data de aprovação: 09/07/2018.

Correspondência para:

Melani Ribeiro Custódio.
 E-mail: melrcustodio@yahoo.com.br

DOI: 10.1590/2175-8239-JBN-2017-0012

RESUMO

A osteodistrofia renal (OR), um grupo de doenças ósseas metabólicas secundárias à doença renal crônica (DRC), ainda representa um grande desafio para os nefrologistas. Seu manejo é individualizado de acordo com o tipo de lesão óssea - de alto ou baixo remodelamento - cujo diagnóstico não pode ser prevista com precisão pelos biomarcadores séricos de remodelação óssea disponíveis na prática clínica diária, principalmente o paratormônio (PTH) e a fosfatase alcalina (FA). Em vista dessa limitação, biópsia óssea seguida de histomorfometria óssea quantitativa, método padrão-ouro para o diagnóstico de OR, ainda é considerado um procedimento de grande importância. A biópsia óssea também é recomendada na avaliação da osteoporose em indivíduos com DRC, a fim de auxiliar na escolha do melhor medicamento anti-osteoporótico. É importante observar que a biópsia óssea é o único método diagnóstico capaz de proporcionar informações dinâmicas sobre o metabolismo ósseo. Os ossos trabecular e cortical podem ser analisados separadamente por meio da avaliação de seus parâmetros estruturais e dinâmicos, espessura e porosidade, respectivamente. A deposição óssea de metais como alumínio e ferro também pode ser detectada. Apesar de suas características singulares, o interesse pela biópsia óssea diminuiu nos últimos anos. Poucos centros em todo o mundo são especializados em histomorfometria óssea. A presente revisão discute a técnica de biópsia óssea, suas indicações e as principais informações que ela pode oferecer. O interesse pela biópsia óssea deve ser renovado e os nefrologistas devem ser capacitados a realizá-la durante o período de residência médica.

Palavras-chave: Biópsia; Osso e Ossos; Histologia; Histomorfometria Óssea; Distúrbio Mineral e Ósseo da Doença Renal Crônica; Insuficiência Renal Crônica.

ABSTRACT

Renal osteodystrophy (ROD), a group of metabolic bone diseases secondary to chronic kidney disease (CKD), still represents a great challenge to nephrologists. Its management is tailored by the type of bone lesion - of high or low turnover - that cannot be accurately predicted by serum biomarkers of bone remodeling available in daily clinical practice, mainly parathyroid hormone (PTH) and alkaline phosphatase (AP). In view of this limitation, bone biopsy followed by bone quantitative histomorphometry, the gold-standard method for the diagnosis of ROD, is still considered of paramount importance. Bone biopsy has also been recommended for evaluation of osteoporosis in the CKD setting to help physicians choose the best anti-osteoporotic drug. Importantly, bone biopsy is the sole diagnostic method capable of providing dynamic information on bone metabolism. Trabecular and cortical bones may be analyzed separately by evaluating their structural and dynamic parameters and thickness and porosity, respectively. Deposition of metals, such as aluminum and iron, on bone may also be detected. Despite of these unique characteristics, the interest on bone biopsy has declined over the last years and there are currently few centers around the world specialized on bone histomorphometry. In this review, we will discuss the bone biopsy technique, its indications, and the main information it can provide. The interest on bone biopsy should be renewed and nephrologists should be capacitated to perform it as part of their training during medical residency.

Keywords: Biopsy; Bone and Bones; Histology; Bone Histomorphometry; Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder; Renal Insufficiency, Chronic.



INTRODUÇÃO

Na doença renal crônica (DRC), anomalias nos parâmetros circulantes do metabolismo mineral e ósseo aparecem precocemente durante a perda da função renal e representam uma importante causa de morbidade e diminuição da qualidade de vida.^{1,2} Em 2006, o termo distúrbio mineral e ósseo da doença renal crônica (DMO-DRC) foi proposto pelo grupo de trabalho do Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO)³ para descrever a disfunção sistêmica do metabolismo mineral e ósseo causado pela DRC. O DMO-DRC pode se manifestar por meio de um ou mais dos seguintes sinais: 1) anomalias do metabolismo do cálcio (Ca), fósforo (P), PTH e vitamina D; 2) anomalias do remodelamento, mineralização e volume (TMV) ósseos, crescimento linear ou resistência; e 3) calcificação vascular ou de outros tecidos moles. Vários estudos mostram que esses distúrbios são associados a inúmeros desfechos clínicos adversos, em particular doença cardiovascular, fraturas e mortalidade, reafirmando a importância desse processo patológico sistêmico.^{4,7}

Em 2009, o KDIGO publicou diretrizes clínicas para o diagnóstico, prevenção e tratamento do DMO-DRC. A osteodistrofia renal (OR), um grupo de doenças ósseas metabólicas que ocorre durante a evolução da DRC, faz parte das manifestações do DMO-DRC. O termo “osteodistrofia renal” tem se limitado às alterações histológicas das lesões ósseas que requerem a execução de biópsia óssea.^{8,9}

A biópsia óssea é considerada o método padrão-ouro para a classificação histológica da OR.^{3,8-10} O procedimento é realizado na crista íliaca, após dupla marcação com tetraciclina, permitindo que as diferentes alterações histológicas do tecido ósseo que compõem o espectro da OR possam ser diagnosticadas e classificadas por histomorfometria quantitativa. A análise consiste na avaliação de parâmetros estruturais e dinâmicos como volume ósseo trabecular, número de células ósseas, formação e mineralização ósseas. A OR pode ser classificada em um dos seguintes padrões pelo critério TMV: (i) doença óssea de baixo remodelamento, que inclui doença óssea adinâmica (DOA) e osteomalácia (OM); ou (ii) doença óssea de alto remodelamento, que engloba doença óssea relacionada ao hiperparatireoidismo secundário (HPTS) ou osteíte fibrosa e doença óssea mista (DOM).^{3, 11, 12} A Figura 1 mostra os diferentes tipos de OR e suas características. As doenças ósseas de alto remodelamento são exemplificadas nas figuras 1A, 1B, 1C e 1D; e as doenças ósseas de baixo remodelamento são exibidas nas figuras 1E, 1F, 1G e 1H.

Outra importante análise é a espessura e a porosidade do osso cortical. Cerca de 80% de todas as fraturas ocorrem em locais não vertebrais, em regiões caracterizadas por grandes quantidades de osso cortical. No passado, as fraturas ósseas trabeculares e vertebrais eram consideradas sinais inequívocos de fraturas osteoporóticas, mas recentemente o papel do osso cortical na fragilidade óssea tem sido mais bem estudado.^{5,13} Na população geral, as lesões corticais são frequentemente associadas a aumento do risco de fraturas, como observado em mulheres na pós-menopausa. Em um estudo de tomografia computadorizada quantitativa periférica de alta resolução, Bjornerem et al.¹⁴ mostraram que porosidade e a espessura do osso cortical são os principais fatores que determinam a fragilidade óssea ligada ao risco de fratura não vertebral.

A progressão da DRC traz outra complicação. O risco de fraturas é quatro vezes maior nesses pacientes do que na população geral, aumentando significativamente a mortalidade.¹⁵⁻¹⁷ Uma possível explicação é que na DRC ocorre diminuição da massa óssea com comprometimento da resistência óssea e alto risco de queda, predispondo os indivíduos acometidos a fraturas.¹⁸ Considerando esses dados, as informações obtidas através da análise histomorfométrica quantitativa do tecido ósseo podem ser cruciais para ajudar a entender a associação entre alterações ósseas e os desfechos clínicos.^{9,19} A Tabela 1 exibe as características da OR segundo parâmetros histomorfométricos. A osteoporose pode estar presente em qualquer tipo de doença óssea, com exceção da osteomalácia.

A biópsia óssea é um procedimento invasivo e oneroso, que requer centros especializados em análise histomorfométrica. Como tal, não deve fazer parte da avaliação de rotina da DRC-DMO.^{9,13} Os biomarcadores de remodelação óssea PTH e FA, tanto a total quanto a fração óssea, são úteis na predição do tipo de OR.^{8,20} No entanto, alguns estudos relataram que o PTH é um biomarcador de doença óssea deficiente por conta de sua alta variabilidade biológica.^{20,21} Em pacientes dialíticos, níveis de PTH <100 e > 450 pg/mL foram respectivamente associados a doença óssea de baixo e alto remodelamento. Contudo, o valor preditivo do PTH não é ideal, especialmente quando seu nível reside entre 150 e 450 pg/mL, uma zona de incerteza onde qualquer tipo de histologia óssea pode ocorrer, incluindo osso normal.²² A FA sérica é um marcador de formação óssea. Em geral sua variação acompanha a do PTH e fornece dados adicionais para prever o tipo de OR.^{23,24} Em algumas circunstâncias os

Figura 1. Microfotografias representativas de osso sub-calcificado exibindo diferentes tipos de osteodistrofia renal. OM: osso mineralizado; MO: medula óssea. A) Características histológicas da osteíte fibrosa, mostrando aumento da formação óssea representada pela matriz osteoide (O), número de osteoblastos (Obl), reabsorção e número de osteoclastos (Ocl). Há uma ampla área de fibrose medular (FM). Azul de toluidina (x 100). B) Dupla marcação fluorescente (DM) observada na osteíte fibrosa. Seção óssea não corada sob luz ultravioleta (UV) (x125). C) Características histológicas observadas na osteodistrofia urêmica mista, representada por aumento da formação óssea, exibindo matriz osteoide (O), número de osteoblastos (Obl), reabsorção e número de osteoclastos (Ocl) e ampla área coberta por fibrose medular (FM). Azul de toluidina (x100). D) A principal diferença entre osteodistrofia urêmica mista e osteíte fibrosa é a mineralização incipiente observada nesse tipo de doença em consequência do aumento de rótulos confluentes não observados na osteíte fibrosa. Seção óssea não corada sob luz UV (x125). E) Características histológicas da osteomalácia, mostrando um aumento drástico da formação óssea representada por extensa matriz osteoide (O) e espessura (seta). Azul de toluidina (x100). F) Marcações confluentes fluorescentes (MC) observadas na osteomalácia. Seção óssea não corada sob luz UV (x250). G) Características histológicas observadas na doença óssea adinâmica, mostrando diminuição na formação e reabsorção óssea e ausência de fibrose medular (FM). Azul de toluidina (x40). H) As marcações fluorescentes na doença óssea adinâmica podem ser escassos, representando uma diminuição da mineralização, conforme observado nesta seção óssea não corada sob luz UV (x50).

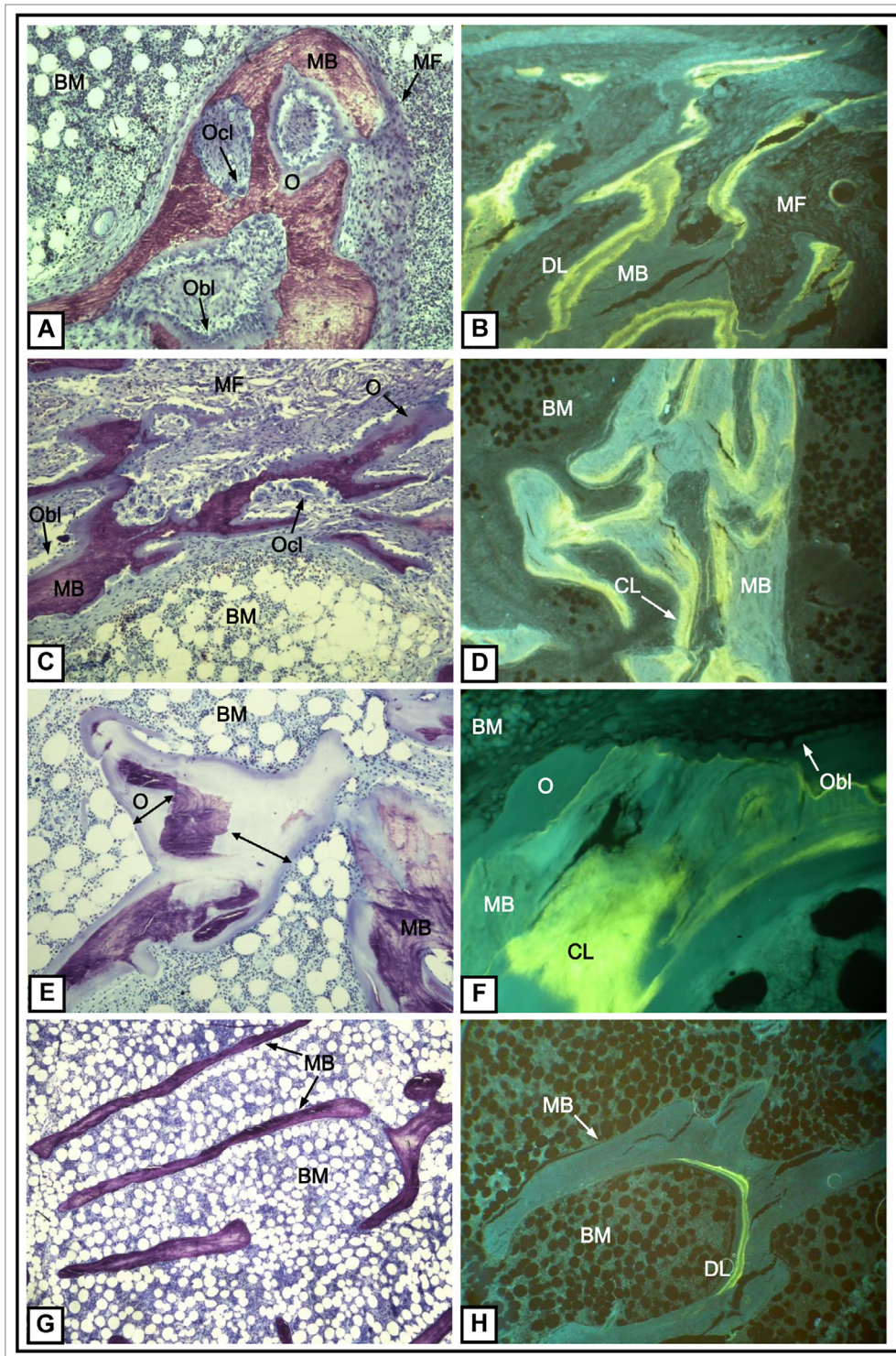


TABELA 1 CARACTERÍSTICAS DE OSTEODISTROFIA RENAL DE ACORDO COM PARÂMETROS HISTOMORFOMÉTRICOS

Parâmetros histomorfométricos	Osteíte Fibrosa	Doença Óssea Mista	Doença Óssea Adinâmica	Osteomalácia
Estrutural				
BV/TV (%)	Normal/baixo	Normal/baixo	Normal/baixo	Normal/aumentado
Tb.Sp (µm)	Normal/aumentado	Normal/aumentado	Normal/aumentado	Normal/reduzido
Tb.Th (µm)	Normal/aumentado	Normal/reduzido	Normal/reduzido	Aumentado
Tb.N (/mm)	Normal/aumentado	Normal/reduzido	Normal/reduzido	Normal/aumentado
Formação				
OV/BV (%)	Aumentado	Aumentado	Normal	Aumentado
OS/BS (%)	Normal/aumentado	Normal/aumentado	Normal	Aumentado
O.Th (µm)	Normal/aumentado	Normal/aumentado	Normal	Aumentado
Ob.S/BS (%)	Aumentado	Aumentado	Normal/reduzido	Normal/ reduzido
Reabsorção				
ES/BS (%)	Normal/aumentado	Aumentado	Normal/aumentado	Normal
Oc.S/BS (%)	Aumentado	Aumentado	Normal/aumentado	Normal/reduzido
Mineralização				
MS/BS (%)	Normal	Reduzido/ausente	Normal/reduzido	Reduzido
MAR (µm)	Normal	Normal/aumentado	Normal/reduzido	Reduzido
BFR/BS (µm ³ / µm ² /dia)	Aumentado	Aumentado	Reduzido	Reduzido
Mlt (dias)	Normal/aumentado	Aumentado	Normal/aumentado	Aumentado
Fibrose da medula óssea				
Fb.V/TV (%)	sim*	sim*	sim**/não	não

BV/TV: volume ósseo; Tb.Sp: separação trabecular; Tb.Th: espessura trabecular; Tb.N: número trabecular; OV/BV: volume osteoide; OS/BS: superfície osteoide; O.Th: espessura osteoide; Ob.S/BS: superfície osteoblástica; ES/BS: superfície reabsorção; Oc.S/BS: superfície osteoclástica; MS/BS: superfície mineralização; MAR: taxa de aposição mineral; BFR/BS: taxa de formação óssea; Mlt: intervalo de tempo para mineralização; Fb.V/TV: volume de fibrose, * maior que 0.5% e ** menor que 0.5%;

valores desses marcadores podem ser divergentes (valores elevados de PTH e níveis baixos de FA total), o que sugere a presença de HPTS associada a doença óssea de baixo remodelamento. Esse aparente paradoxo pode ser secundário a intoxicação por alumínio ou supressão do remodelamento ósseo por terapia ativa com vitamina D. ativa, A biópsia óssea pode ser fundamental para esclarecer esse cenário nebuloso.²⁵

Vale mencionar que a biópsia óssea também pode oferecer uma visão complementar das alterações do tecido ósseo, tais como a detecção de intoxicação por alumínio e/ou ferro e a presença de baixo volume ósseo, um indicador de osteoporose.^{26,27} A biópsia óssea também pode fornecer amostras de tecido ósseo para análise por imunistoquímica, estudos moleculares, dados sobre eficácia e segurança de diferentes medicamentos, entre outros benefícios.²⁸⁻³¹ As principais indicações estão listadas na Tabela 2.

Finalmente, em função da limitação destes biomarcadores, outros métodos diagnósticos são utilizados na

análise de doenças ósseas.³² Densitometria óssea (DXA)³³, tomografia computadorizada quantitativa (QCT)³⁴, tomografia computadorizada quantitativa periférica de alta resolução (HR-pQCT)³⁵ e microrressonância magnética (RM)³⁶ são métodos de imagem utilizados para quantificar a massa óssea e os aspectos estruturais da qualidade óssea. Contudo, esses métodos não medem remodelamento ou mineralização e nem determinam o tipo de OR, indicando que, até o presente momento, a avaliação não invasiva do remodelamento ósseo e da mineralização ainda não é ideal.^{20,37} A Tabela 3 exibe as vantagens e limitações dos diferentes métodos de avaliação do tecido ósseo.

A atualização das diretrizes do KDIGO para DMO-DRC,⁸ além de reforçar todas as indicações clássicas, chama a atenção para a importância da biópsia óssea em pacientes com DRC 3A-5D com necessidade de tratamento devido à baixa densidade mineral óssea e risco elevado de osteoporose.

De acordo com uma pesquisa recente conduzida entre nefrologistas europeus, a biópsia óssea é um

TABELA 2 INDICAÇÕES DE BIÓPSIA ÓSSEA EM PACIENTES COM DRC

1. Dor óssea persistente;
2. Hipercalemia e/ou hipofosfatemia sem explicação;
3. Fratura por fragilidade;
4. Discrepância entre biomarcadores séricos e apresentação clínica;
5. Suspeita de intoxicação por alumínio e/ou ferro;
6. Antes de utilizar medicamentos anti-osteoporóticos como bifosfonatos e denosumabe.

TABELA 3 VANTAGENS E LIMITAÇÕES DOS DIFERENTES MÉTODOS PARA A AVALIAÇÃO DE TECIDO ÓSSEO

	Vantagens	Limitações
Biomarcadores séricos do remodelamento ósseo	Baixo custo Disponibilidade Não-invasivo Oferecer orientações para o tratamento da DMO-DRC na prática clínica diária	Função renal pode interferir nos níveis Precisão de baixa a moderada na previsão do tipo de OR Falta de informações sobre densidade óssea
DXA	Não-invasivo Baixo custo Disponibilidade Predição de fratura óssea	Falta de diferenciação entre osso cortical e trabecular Falta de informações sobre mineralização, remodelamento e microarquitetura óssea
HR-qCT	Não-invasivo Imagem de alta definição Avalia separadamente osso cortical e trabecular Avalia densidade óssea e microarquitetura. Estimativa da resistência óssea	Alto custo, exposição a radiação, baixa disponibilidade Limitado a sítios periféricos Falta de informações sobre mineralização óssea e remodelamento Falta de padronização Poucos estudos sobre pacientes com DRC
RM	Não-invasivo, sem radiação Avalia separadamente osso cortical e trabecular Pode produzir imagens 3D Mostra outros aspectos da fisiologia óssea não avaliados por outras técnicas, como as gorduras na medula óssea, perfusão e difusão molecular	Alto custo Baixa disponibilidade Falta de informações sobre mineralização e remodelamento ósseo Poucos estudos sobre pacientes com DRC
Biópsia óssea + histomorfometria	Alta especificidade e sensibilidade para diagnosticar doenças ósseas, incluindo OR Avalia separadamente osso trabecular cortical e trabecular Informações sobre mineralização óssea e remodelamento	Invasivo, doloroso, custo Poucos centros especializados nessa técnica Não avalia densidade óssea Não oferece dados sobre predição de risco de fratura

Siglas: DXA: absorciometria por dupla emissão de raios-X; HR-qCT, tomografia computadorizada quantitativa periférica de alta resolução; RM, ressonância magnética.

procedimento de exceção, seja em contextos clínicos ou de pesquisa. Muitas dificuldades foram identificadas, especialmente a onerosa análise histopatológica, a falta de conhecimento técnico sobre histopatologia e a ausência de pagamento pelo procedimento em vários países.¹⁰

Em março de 2016 foi criada a iniciativa European Renal Osteodystrophy (EU-ROD) para revitalizar a biópsia óssea como ferramenta clínica para o diagnóstico da DMO-DRC¹⁰ e aprimorar os desfechos

dos pacientes com DRC. No Brasil, Oliveira RB et al. criaram o Registro Brasileiro de Biópsia Óssea (REBRABO), uma plataforma de pesquisa para expandir o conhecimento sobre o DMO-DRC.³⁸

Abordaremos a seguir o protocolo de marcação com tetraciclina e a técnica para a realização da biópsia óssea, suas indicações e complicações. As principais informações fornecidas pela análise histomorfométrica óssea também são discutidas.

DUPLA MARCAÇÃO COM TETRACICLINA

Os pacientes devem tomar a tetraciclina antes da biópsia óssea para proporcionar uma avaliação adequada do tipo de doença óssea. A tetraciclina, um antibiótico do grupo dos macrolídeos, deposita-se na superfície óssea, permitindo a avaliação de parâmetros dinâmicos de formação e mineralização óssea. O esquema de administração de tetraciclina que temos utilizado em nossos serviços é o seguinte: primeiro ciclo de tetraciclina por 3 dias, 500 mg duas vezes ao dia; intervalo sem tetraciclina de 10 dias; segundo curso de tetraciclina por 3 dias, 500 mg duas vezes por dia. A biópsia óssea deve ser realizada de 3 a 5 dias após o término do segundo ciclo de tetraciclina.⁹⁻¹¹

MATERIAL DE BIÓPSIA ÓSSEA

O material necessário para a realização de biópsia óssea inclui (i) um pequeno kit cirúrgico contendo 1 pinça Kelly reta fina, 1 pinça dente de rato, 1 cuba pequena, 1 tesoura média reta, 1 porta agulha, 1 seringa (20 mL); 1 fio de sutura (3,0); 1 lâmina de bisturi; (ii) 1 jogo de trefinas para biópsia óssea; e (iii) 1 furadeira elétrica. A Figura 2 ilustra esses materiais.

PROCEDIMENTO DE BIÓPSIA ÓSSEA TRANSILÍACA

A biópsia óssea transilíaca pode ser realizada em centro cirúrgico ambulatorial na maioria dos casos. Deve ser feita sedação moderada com midazolam,

administrada por via endovenosa ou intramuscular. A realização de biópsia óssea em pacientes obesos e crianças pode requerer centro cirúrgico hospitalar e a presença de um anestesiológico.

O primeiro passo do procedimento de biópsia óssea é definir o local correto na crista ilíaca. A crista ilíaca superior deve ser localizada e linhas imaginárias desenhadas 2 cm abaixo e 2 cm para dentro na direção do ombro contralateral, formando um ângulo de 90° com o osso ilíaco.

A assepsia deve ser feita antes do início do procedimento com, por exemplo, clorexidina alcoólica. Para anestesia local, um botão na pele de cerca de 2 cm deve ser feito no local da incisão. O anestésico deve ser infiltrado ao longo do trajeto da biópsia e no periosteio da cortical externa. O osso cortical interno também pode ser anestesiado introduzindo-se a agulha 2 cm abaixo e posteriormente à crista ilíaca. Faz-se então uma incisão de 2 cm no ponto previamente definido. Os planos musculares devem ser então gentilmente divulsionados para evitar sangramento, usando a Kelly reta para fazer um túnel da pele até o periosteio. O kit Rochester para biópsia óssea inclui um obturador (número 87410), uma camisa guia (número 87420), um adaptador de acionamento (número 87450), uma trefina (número 87401) e um extrator rombo (87440) (Figura 2), que deverão ser utilizados nas seguintes etapas:

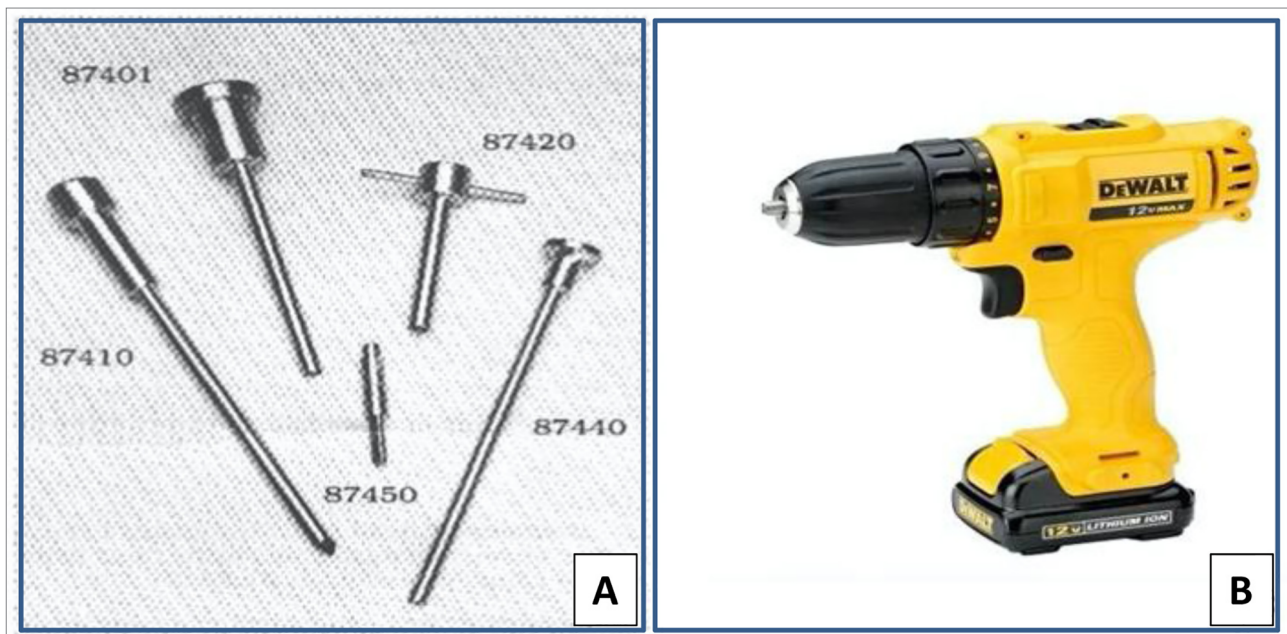


Figura 2. Materiais de biópsia óssea.

A-Trefina: Trefina de biópsia óssea Rochester (www.medicalinnovations.com) obturador (87410), camisa (87420), adaptador de acionamento (87450), agulha trefina (87401) e extrator rombo (87440)

B- Furadeira elétrica: DeWALT®, sem fio, 1,2 kg, 12 V Bateria de Lítio Bivolt Dcd700I

- 1- O obturador deve ser inserido através da incisão até a superfície do ílio para melhor localizar o sítio da biópsia.
- 2- O obturador deve ser removido e conectado à camisa. O conjunto deve ser reintroduzido no túnel até o local previamente determinado da biópsia óssea. A camisa é fixada firmemente e o obturador é retirado.
- 3- A trefina deve ser conectada ao adaptador de acionamento e acoplada firmemente à furadeira.
- 4- O conjunto deve ser inserido na camisa, que funciona como uma trava de segurança. A trefina não deve ultrapassar a a trave de segurança por mais de 3 cm para que não ultrapasse excessivamente o ílio.
- 5- A furadeira deve ser empurrada para a frente, girando no sentido horário. A agulha trefina deve transfixar o do osso cortical externo, trabecular e cortical interno, para obter a amostra óssea. Em seguida, a direção da rotação deve ser alterada para o sentido anti-horário e a furadeira é puxada para trás.
- 6- O fragmento ósseo deve ser removido da agulha trefina com o extrator rombo.
- 7- O local da incisão deve ser comprimido por 5 minutos para interromper o sangramento.
- 8- A incisão deve ser limpa e suturada pela técnica de Donati.
- 9- Um curativo compressivo deve ser feito para evitar sangramento.

O tamanho do fragmento ósseo é variável e depende de fatores como sexo e tamanho do paciente. Considera-se adequado quando o fragmento é composto por dois ossos corticais (interno e externo) nas extremidades e osso trabecular no meio. Além disso, a amostra óssea não deve ser fraturada durante o procedimento. A amostra

deve ser armazenada em frasco contendo álcool 70% e protegida da exposição à luz. Formalina pode danificar o tecido ósseo, e portanto não deve ser utilizada.

COMPLICAÇÕES DA BIÓPSIA ÓSSEA

A biópsia óssea transilíaca tem se mostrado segura e associada a complicações menores, com incidência de 0,63%.^{39,40} As complicações mais comuns são sangramento, hematoma, infecção, lesão de nervos superficiais e dor. A administração rotineira de antibióticos profiláticos não é recomendada. Antibióticos devem ser reservados para casos de manipulação excessiva ou contaminação acidental. A Tabela 4 contém as principais recomendações ao paciente após a biópsia óssea.

ANÁLISE HISTOMORFOMÉTRICA

O resultado da biópsia óssea é relatado de acordo com o critério TMV. Resumidamente, essa classificação indica se o remodelamento (“turnover”) ósseo (T) e o volume (V) são baixos, normais ou aumentados, e se a mineralização (M) é normal ou anormal. Doenças ósseas de alto remodelamento incluem doença óssea relacionada a HPTS (Figura 1A e 1B) ou DOM (Figura 1C). Ambas são caracterizadas pelo aumento do número e da atividade das células ósseas (osteoblastos e osteoclastos) e, conseqüentemente, por maior formação e reabsorção óssea. (Tabela 1) A presença de fibrose da medula óssea é um achado comum em contextos de alto remodelamento (Tabela 1). A principal diferença entre esses dois padrões de doença óssea de alto remodelamento é a presença de mineralização anormal na DOM (Figura 1D; Tabela 1). O volume ósseo pode estar diminuído em qualquer tipo de OR (com exceção da osteomalácia), indicando predominância de reabsorção sobre formação óssea (Tabela 1) e maior fragilidade do tecido ósseo. A doença de baixo remodelamento ósseo é caracterizada por baixa celularidade (número reduzido de osteoclastos

TABELA 4 RECOMENDAÇÕES PARA OS PACIENTES APÓS A BIÓPSIA ÓSSEA

- O paciente deve repousar no dia do procedimento
- O paciente não deve executar tarefas pesadas durante os três dias seguintes.
- O curativo deve ser removido 24 horas após o procedimento.
- A ferida cirúrgica deve ser lavada com água e sabão.
- Um novo curativo ou Band-Aid pode ser utilizado.
- Analgésicos, como dipirona e paracetamol, para aliviar a dor.
- Heparina deve ser evitada durante a sessão de hemodiálise após a biópsia óssea.
- Os pontos devem ser removidos 7-10 dias após o procedimento.

e osteoclastos). Baixa formação óssea e mineralização (Figura 1G e 1H; Tabela 1) são os principais achados da DOA, ao passo que maior comprometimento da mineralização óssea, levando ao acúmulo de matriz osteoide, é o principal achado na osteomalácia (Figura 1F; Tabela 1). Enfim, devemos mencionar que, apesar de ser comumente realizada em osso trabecular, a análise histomorfométrica também pode ser feita no osso cortical. A espessura e a porosidade corticais podem ser avaliadas por este método. Menor espessura e maior porosidade do osso cortical indicam maior fragilidade e, portanto, maior risco de fratura. A presença de depósitos de alumínio pode ser avaliada por Solocromo-Azurina e ferro pela coloração azul da Prússia de Perls.

CENTROS DE ANÁLISE HISTOMORFOMÉTRICA ÓSSEA NO BRASIL

Atualmente, há quatro centros especializados em histomorfometria óssea no Brasil, três localizados em São Paulo e um no Paraná, a saber:

- 1- Laboratório de Fisiopatologia Renal - Lim 16 - Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP).
- 2- Laboratório de Osteodistrofia Renal - Disciplina de Nefrologia - Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP).
- 3- Laboratório PRO, Fundação Pró-Renal- Curitiba.
- 4- Laboratório para Estudo do Distúrbio Mineral e Ósseo em Nefrologia (LEMON) - disciplina de Nefrologia - Universidade de Campinas (UNICAMP).

CONCLUSÃO

A biópsia óssea é um importante procedimento que fornece informações úteis sobre microarquitetura óssea, remodelamento e, em última análise, tipo de OR. Essas informações podem ser essenciais para a escolha do tratamento mais apropriado para DMO-DRC e na identificação de outros achados como osteoporose e intoxicação por alumínio e/ou ferro. Os nefrologistas devem ser capacitados para realizar biópsia óssea como parte de sua formação durante a residência médica.

REFERÊNCIAS

1. Block GA, Klassen PS, Lazarus JM, Ofsthun N, Lowrie EG, Chertow GM. Mineral metabolism, mortality, and morbidity in maintenance hemodialysis. *J Am Soc Nephrol* 2004;15:2208-18.
2. Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu CY. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *New Eng J Med* 2004;351:1296-305.
3. Moe S, Drüeke T, Cunningham J, Goodman W, Martin K, Olgaard K, et al.; Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). Definition, evaluation, and classification of renal osteodystrophy: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int* 2006;69:1945-53.
4. Nickolas TL, McMahon DJ, Shane E. Relationship between moderate to severe kidney disease and hip fracture in the United States. *J Am Soc Nephrol* 2006;17:3223-32.
5. Ball AM, Gillen DL, Sherrard D, Weiss NS, Emerson SS, Seliger SL, et al. Risk of hip fracture among dialysis and renal transplant recipients. *JAMA* 2002;288:3014-8.
6. Dooley AC, Weiss NS, Kestenbaum B. Increased risk of hip fracture among men with CKD. *Am J Kidney Dis* 2008;51:38-44.
7. Cozzolino M, Urena-Torres P, Vervloet MG, Brandenburg V, Bover J, Goldsmith D, et al.; CKD-MBD Working Group of ERA-EDTA. Is chronic kidney disease-mineral bone disorder (CKD-MBD) really a syndrome? *Nephrol Dial Transplant* 2014;29:1815-20.
8. Ketteler M, Block GA, Evenepoel P, Fukagawa M, Herzog CA, McCann L, et al. Executive summary of the 2017 KDIGO Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD) Guideline Update: what's changed and why it matters. *Kidney Int* 2017;92:26-36.
9. Kidney Disease: Improving Global Outcomes CKD-MBD Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Kidney Int Suppl* 2009;(113):S1-130.
10. Evenepoel P, Behets GJS, Laurent MR, D'Haese PC. Update on the role of bone biopsy in the management of patients with CKD-MBD. *J Nephrol* 2017;30:645-52.
11. Ott SM. Histomorphometric measurements of bone turnover, mineralization, and volume. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008;3 Suppl 3:S151-6.
12. Malluche HH, Mawad HW, Monier-Faugere MC. 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;26:1368-76.
13. Carvalho C, Alves CM, Frazão JM. The role of bone biopsy for the diagnosis of renal osteodystrophy: a short overview and future perspectives. *J Nephrol* 2016;29:617-26.
14. Björnerem Å, Bui QM, Ghasem-Zadeh A, Hopper JL, Zebaze R, Seeman E. Fracture risk and height: an association partly accounted for by cortical porosity of relatively thinner cortices. *J Bone Miner Res* 2013;28:2017-26.
15. Alem AM, Sherrard DJ, Gillen DL, Weiss NS, Beresford SA, Heckbert SR, et al. Increased risk of hip fracture among patients with end-stage renal disease. *Kidney Int* 2000;58:396-9.
16. Jadoul M, Albert JM, Akiba T, Akizawa T, Arab L, Bragg-Gresham JL, et al. Incidence and risk factors for hip or other bone fractures among hemodialysis patients in the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study. *Kidney Int* 2006;70:1358-66.
17. Tentori F, McCullough K, Kilpatrick RD, Bradbury BD, Robinson BM, Kerr PG, et al. High rates of death and hospitalization follow bone fracture among hemodialysis patients. *Kidney Int* 2014;85:166-73.
18. Naylor KL, McArthur E, Leslie WD, Fraser LA, Jamal SA, Cadarette SM, et al. The three-year incidence of fracture in chronic kidney disease. *Kidney Int* 2014;86:810-8.
19. Steller Wagner Martins C, Jorgetti V, Moysés RMA. Time to rethink the use of bone biopsy to prevent fractures in patients with chronic kidney disease. *Current Opin Nephrol Hyperten* 2018;27:243-50.
20. Sprague SM, Bellorin-Font 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;67:559-66.

21. Evenepoel P, Bover J, Ureña Torres P. Parathyroid hormone metabolism and signaling in health and chronic kidney disease. *Kidney Int* 2016;90:1184-90.
22. Barreto FC, Barreto DV, Moyses RM, Neves KR, Canziani ME, Draibe SA, et al. K/DOQI-recommended intact PTH levels do not prevent low-turnover bone disease in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2008;73:771-7.
23. Bergman A, Qureshi AR, Haarhaus M, Lindholm B, Barany P, Heimbürger O, et al. Total and bone-specific alkaline phosphatase are associated with bone mineral density over time in end-stage renal disease patients starting dialysis. *J Nephrol* 2017;30:255-62.
24. Bover J, Ureña P, Aguilar A, Mazzafarro S, Benito S, López-Báez V, et al. Alkaline Phosphatases in the Complex Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorders. *Calcif Tissue Int* 2018;103:111-24.
25. Chiang C. The use of bone turnover markers in chronic kidney disease-mineral and bone disorders. *Nephrology (Carlton)* 2017;22:11-3.
26. Malluche HH. Aluminium and bone disease in chronic renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 2002;17:21-4.
27. Rocha LA, Barreto DV, Barreto FC, Dias CB, Moyses R, Silva MR, et al. Serum ferritin level remains a reliable marker of bone marrow iron stores evaluated by histomorphometry in hemodialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009;4:105-9.
28. Behets GJ, Spasovski G, Sterling LR, Goodman WG, Spiegel DM, De Broe ME, et al. Bone histomorphometry before and after long-term treatment with cinacalcet in dialysis patients with secondary hyperparathyroidism. *Kidney Int* 2015;87:846-56.
29. Santos MFP, Hernandez MJ, de Oliveira IB, Siqueira FR, Dominguez WV, Dos Reis LM, et al. Comparison of clinical, biochemical and histomorphometric analysis of bone biopsies in dialysis patients with and without fractures. *J Bone Miner Metab* 2018 Jan 25. DOI: 10.1007/s00774-018-0902-7. [Epub ahead of print]
30. Graciolli FG, Neves KR, Barreto F, Barreto DV, Dos Reis LM, Canziani ME, et al. The complexity of chronic kidney disease-mineral and bone disorder across stages of chronic kidney disease. *Kidney Int* 2017;91:1436-46.
31. Malluche HH, Mawad H, Monier-Faugere MC. Effects of treatment of renal osteodystrophy on bone histology. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008;3:S157-63.
32. Malluche HH, Porter DS, Pienkowski D. Evaluating bone quality in patients with chronic kidney disease. *Nat Rev Nephrol* 2013;9:671-80.
33. Sabin MA, Blake GM, MacLaughlin-Black SM, Fogelman I. The accuracy of volumetric bone density measurements in dual x-ray absorptiometry. *Calcif Tissue Int* 1995;56:210-4.
34. Dall'Ara E, Pahr D, Varga P, Kainberger F, Zysset P. QCT-based finite element models predict human vertebral strength in vitro significantly better than simulated DEXA. *Osteoporos Int* 2012;23:563-72.
35. Nishiyama KK, Shane E. Clinical imaging of bone microarchitecture with HR-pQCT. *Curr Osteoporos Rep* 2013;11:147-55.
36. Wehrli FW. Structural and functional assessment of trabecular and cortical bone by micro magnetic resonance imaging. *J Magn Reson Imaging* 2007;25:390-409.
37. Torres PAU, Cohen-Solal M. Evaluation of fracture risk in chronic kidney disease. *J Nephrol* 2017;30:653-61.
38. de Oliveira RB, Barreto FC, Custódio MR, Gueiros JE, Neves CL, Karohl C, et al. Brazilian Registry of Bone Biopsy (REBRABO): design, data elements and methodology. *J Bras Nefrol* 2014;36:352-9.
39. Rao SD, Matkovic V, Duncan H. Transiliac bone biopsy. Complications and diagnostic value. *Henry Ford Hosp Med J* 1980;28:112-5.
40. Hernandez JD, Wesseling K, Pereira R, Gales B, Harrison R, Salusky IB. Technical approach to iliac crest biopsy. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008;3:S164-9.