




Osteodistrofia renal e desfechos clínicos: um estudo de coorte prospectivo


Renal osteodystrophy and clinical outcomes: a prospective cohort study


Autores


Cynthia Esbrile Moraes Carbonara^{1,5} 


Joaquim Barreto² 


Noemi Angelica Vieira Roza^{1,5} 


Kélcia Rosana da Silva Quadros^{1,5} 

Luciene Machado dos Reis³ 

Aluízio Barbosa de Carvalho⁴ 

Andrei C. Sposito² 

Vanda Jorgetti³ 

Rodrigo Bueno de Oliveira^{1,5} 

¹Universidade Estadual de Campinas, Faculdade de Ciências Médicas, Divisão de Nefrologia, Campinas, SP, Brasil.

²Universidade Estadual de Campinas, Laboratório de Biologia Vascular e Aterosclerose, Campinas, SP, Brasil.

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

⁴Universidade Federal de São Paulo, SP, Brasil.

⁵Universidade Estadual de Campinas, Faculdade de Ciências Médicas, Laboratório para Estudo do Distúrbio Mineral e Ósseo em Nefrologia (LEMON), Campinas, SP, Brasil.

Data de submissão: 08/08/2023.

Data de aprovação: 29/08/2023.

Data de publicação: 30/10/2023.

Correspondência para:

Rodrigo Bueno de Oliveira.
E-mail: rbo@unicamp.br

DOI: <https://doi.org/10.1590/2175-8239-JBN-2023-0119pt>

RESUMO

Introdução: Osteodistrofia renal (OR) refere-se a um grupo de padrões morfológicos ósseos que decorrem de mecanismos fisiopatológicos distintos. É desconhecido se os subtipos de OR influenciam desfechos em longo prazo. Nosso objetivo foi explorar as relações entre OR e desfechos. **Métodos:** Este estudo é uma subanálise do Registro Brasileiro de Biópsias Ósseas (REBRABO). As amostras de cada paciente foram classificadas em osteíte fibrosa (OF), osteodistrofia urêmica mista (MUO), doença óssea adinâmica (ABD), osteomalácia (OM), alterações normais/ menores, e pelo sistema Remodelação / Mineralização / Volume (RMV). Os pacientes foram acompanhados por 3,4 anos. Os eventos clínicos foram: fraturas ósseas, hospitalizações, eventos cardiovasculares adversos maiores (MACE), e óbito. **Resultados:** Analisamos 275 indivíduos, 248 (90%) deles estavam em diálise. No acompanhamento, 28 fraturas ósseas, 97 hospitalizações, 44 MACE e 70 óbitos foram registrados. Os subtipos de OR não foram relacionados aos desfechos clínicos. **Conclusão:** A incidência de desfechos clínicos não diferiu entre os tipos de OR.

Descritores: Distúrbio Mineral e Ósseo na Doença Renal Crônica; Osteodistrofia Renal; Insuficiência, Renal Crônica; Desfechos Clínicos.

ABSTRACT

Introduction: Renal osteodystrophy (ROD) refers to a group of bone morphological patterns that derive from distinct pathophysiological mechanisms. Whether the ROD subtypes influence long-term outcomes is unknown. Our objective was to explore the relationship between ROD and clinical outcomes. **Methods:** This study is a subanalysis of the Brazilian Registry of Bone Biopsies (REBRABO). Samples from individual patients were classified as having osteitis fibrosa (OF), mixed uremic osteodystrophy (MUO), adynamic bone disease (ABD), osteomalacia (OM), normal/minor alterations, and according to turnover/mineralization/volume (TMV) system. Patients were followed for 3.4 yrs. Clinical outcomes were: bone fractures, hospitalization, major adverse cardiovascular events (MACE), and death. **Results:** We enrolled 275 participants, of which 248 (90%) were on dialysis. At follow-up, 28 bone fractures, 97 hospitalizations, 44 MACE, and 70 deaths were recorded. ROD subtypes were not related to outcomes. **Conclusion:** The incidence of clinical outcomes did not differ between the types of ROD.

Keywords: Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder; Renal Osteodystrophy; Renal Insufficiency, Chronic; Clinical Outcomes.

INTRODUÇÃO

A osteodistrofia renal (OR) refere-se a um grupo de alterações morfológicas ósseas decorrentes da doença renal crônica (DRC) classicamente classificadas como osteíte fibrosa, osteodistrofia urêmica mista, doença óssea adinâmica e osteomalácia e/ou pelo sistema Remodelação / Mineralização / Volume (RMV)¹.

Cada um desses padrões não é apenas histologicamente diferente, mas também deriva de mecanismos fisiopatológicos distintos^{1,2}. Por exemplo, as diferenças na remodelação óssea, que é uma característica classificatória da variedade de OR, podem influenciar a calcificação vascular e, portanto, o risco de doença cardiovascular, a principal causa de óbito entre os indivíduos com DRC³.

A hipótese de que a variedade de OR pode influenciar a incidência dos desfechos foi testada anteriormente por nosso grupo, com um acompanhamento médio relativamente curto⁴. No entanto, não se sabe se os subtipos de OR estão igualmente relacionados aos desfechos clínicos em longo prazo.

Para abordar essa questão, apresentamos aqui os resultados de uma subanálise do *Registro Brasileiro de Biópsia Óssea* (REBRABO)⁵, em que os pacientes com OR foram acompanhados por 3,4 anos e os desfechos graves foram avaliados. Cabe ressaltar que, de acordo com nosso conhecimento, este é o primeiro estudo a avaliar a influência dos subtipos de OR na morbimortalidade em longo prazo.

MÉTODOS

Este estudo foi realizado como uma subanálise dos dados do REBRABO⁵, e está relacionado, em parte, a dados publicados anteriormente^{4,6-8}. A metodologia detalhada foi descrita em outra publicação⁴⁻⁸. Em resumo, o REBRABO é uma coorte prospectiva de pacientes com OR. Essa pesquisa foi realizada de 15 de agosto a 21 de dezembro. As amostras ósseas de pacientes com DRC foram classificadas de forma convencional (reconhecimento de padrões histológicos), como apresentando osteíte fibrosa (OF), osteodistrofia urêmica mista (OUM), doença óssea adinâmica (DOA), osteomalácia (OM), alterações normais/menores e de acordo com o sistema Remodelação / Mineralização / Volume (RMV). Os pacientes foram acompanhados por uma média de 1242 (693-1508) dias, ou 3,4 anos. Os eventos clínicos relatados foram fraturas ósseas, hospitalização, eventos cardiovasculares adversos

maiores (MACE; angina instável, infarto agudo do miocárdio não fatal, revascularização miocárdica eletiva ou de emergência, ataque isquêmico transitório, acidente vascular cerebral e morte cardiovascular) e óbito. A análise de regressão de Cox foi utilizada para detectar covariáveis e fatores associados aos desfechos. O estudo foi aprovado pelo comitê de ética (número 4131141.6.0000.5404), e os pacientes forneceram consentimento informado por escrito.

RESULTADOS

Incluímos 275 pacientes nessa subanálise, dos quais 248 (90%) estavam em diálise. A OF foi diagnosticada em 113 (41%) pacientes, DOA em 79 (29%), OUM em 59 (21%), OM em 12 (4%) e alterações normais/menores em 12 (4%). A Tabela 1 mostra as características dos pacientes no início do estudo de acordo com o principal desfecho registrado durante o acompanhamento. É importante observar que os pacientes que perderam o acompanhamento (N = 111) apresentaram características semelhantes às da amostra desta subanálise (Tabela S1).

Durante o acompanhamento, foram registradas 28 fraturas ósseas, 97 hospitalizações, 44 MACE e 70 óbitos, o que corresponde a uma incidência anual de 4,4%, 14,6%, 6,8% e 7,5%, respectivamente. A proporção de tipos de OR foi distribuída de forma semelhante entre os desfechos (Tabela 2).

Os pacientes que apresentaram fraturas ósseas tinham características semelhantes àqueles sem fraturas. Os pacientes que foram hospitalizados eram mais velhos [52 (47–60) vs. 48 (40–58) anos; $p = 0,03$] e apresentaram níveis séricos de hemoglobina mais baixos [11,5 (10–13) vs. 12,2 (10,7–13,7); $p = 0,02$]. Os baixos níveis séricos de hemoglobina foram independentemente associados à hospitalização [OR: 0,903 (IC: 0,823–0,991)]. Os pacientes que apresentaram MACE tinham níveis séricos de hemoglobina mais baixos [11,1 (9,6–12,6) vs. 12 (10,8–13,5); $p = 0,026$], maior prevalência de DM [11 (25%) vs. 15 (10%); $p = 0,01$] e DCV prévia [8 (18%) vs. 8 (5%); $p = 0,008$]. O DM foi um preditor independente de MACE [OR: 3,287 (IC: 1,541–7,011)].

Em comparação com os sobreviventes, os pacientes que foram a óbito eram mais velhos [56 (50–64) vs. 50 (41–58) anos; $p < 0,0001$], apresentaram maior prevalência de DCV [13 (19%) vs. 14 (7%); $p = 0,004$], poucos apresentaram níveis de fosfato no intervalo de referência [17 (24%) vs. 80 (39%), $p = 0,026$] e poucos

TABELA 1 CARACTERÍSTICAS DOS PACIENTES NO INÍCIO DO ESTUDO DE ACORDO COM O PRINCIPAL DESFECHO REGISTRADO DURANTE O ACOMPANHAMENTO

	Todos (N = 275)	Sobreviventes (N = 205)	Falecidos (N = 70)	p
Idade (anos)	52 (42–60)	50 (41–58)	56 (50–64)	0,0001
IMC (kg/m ²)	24,1 (22–27)	24,7 (22–27)	24 (22–27)	0,92
Masculino (N, %)	143 (52)	104 (51)	39 (56)	0,47
Caucasiano (N, %)	118 (43)	86 (42)	32 (46)	0,58
DM (N, %)	39 (14)	25 (12)	14 (20)	0,10
PTx prévia (N, %)	46 (17)	40 (19)	6 (9)	0,03
DCV prévia (N, %)	27 (10)	14 (7)	13 (19)	0,004
Etiologia da DRC				0,05
HA (N, %)	78 (28)	59 (29)	19 (27)	
GNC (N, %)	65 (24)	51 (25)	14 (20)	
DM (N, %)	37 (13)	21 (10)	16 (23)	
Período de diálise (meses)	84 (36–146)	84 (36–144)	77 (38–171)	0,83
Hemodiálise (N, %)	221 (80)	165 (90)	56 (86)	0,37
Hemoglobina (g/dL)	11,5 (10,3–13)	11,6 (10,3–13,2)	11,2 (10,3–12,1)	0,06
Cálcio total (mg/dL)	9,3 (8,6–9,8)	9,3 (8,6–9,9)	9,2 (8,8–9,8)	0,93
Fosfato (mg/dL)	5 (3,9–6,5)	4,9 (3,9–6,3)	5,1 (3,7–6,5)	0,91
Paratormônio (pg/mL)	234 (65–733)	238 (58–752)	217 (82–544)	0,97
Fosfatase alcalina (IU/L)	120 (79–217)	118 (76–211)	132 (83–239)	0,27
25-vitamina D (ng/mL)	29,6 (20,5–38)	31 (22–38)	26,3 (19,2–35,8)	0,39

IMC, índice de massa corporal; DM, Diabetes *Mellitus*; PTx, paratireoidectomia; DCV, doença cardiovascular; HA, hipertensão arterial; GNC, glomerulonefrite crônica.

TABELA 2 PROPORÇÃO DE OSTEODISTROFIA RENAL E INCIDÊNCIA DE DESFECHOS CLÍNICOS

Diagnóstico de osteodistrofia renal	Fratura óssea			Hospitalização			MACE			Óbito		
	Não	Sim	p	Não	Sim	p	Não	Sim	p	Não	Sim	p
Osteíte fibrosa (N; %)	64 (41)	14 (50)	0,36	43 (43)	38 (39)	0,54	62 (43)	17 (39)	0,62	87 (42)	26 (37)	0,43
Osteodistrofia urêmica mista (N; %)	26 (17)	7 (25)	0,28	17 (17)	20 (21)	0,54	25 (17)	9 (20)	0,63	42 (20)	17 (24)	0,50
Doença óssea adinâmica (N; %)	51 (32)	7 (25)	0,43	28 (28)	34 (35)	0,30	46 (32)	14 (32)	0,99	57 (28)	22 (31)	0,56
Osteomalácia (N; %)	6 (4)	0 (0)	NA	4 (4)	2 (2)	0,68	4 (3)	2 (4)	0,62	9 (4)	3 (4)	1,0
Alterações normais/ menores (N; %)	10 (6)	0 (0)	NA	7 (7)	3 (3)	0,33	8 (5)	2 (4)	1,0	10 (5)	2 (3)	0,73

MACE, eventos cardiovasculares adversos maiores; NA, não aplicável.

foram submetidos à paratireoidectomia [6 (9%) vs. 40 (19%); $p = 0,03$]. Idade, DCV prévia e proporção de pacientes com níveis séricos de fosfato fora do intervalo de referência foram preditores independentes de óbito [OR: 1,046 (IC: 1,024–1,069), $p = 0,0001$;

OR: 1,856 (IC: 1,009–3,413), $p = 0,04$; OR: 1,942 (IC: 1,116–3,379), $p = 0,019$; respectivamente].

Diferentes modelos de análise de regressão de Cox com os diferentes tipos de OR, OF, OUM, DOA, OM ou parâmetros do sistema RMV não revelaram

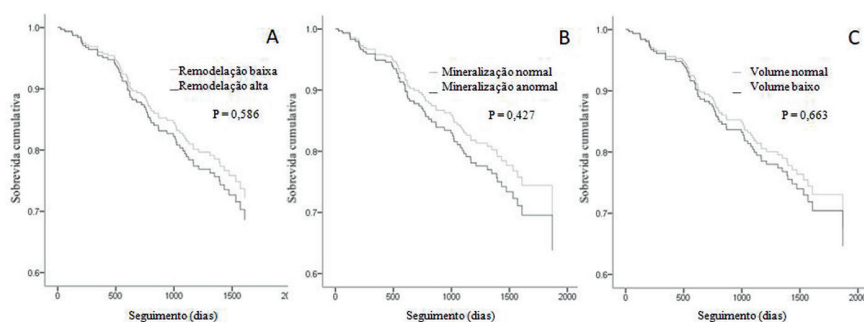


Figura 1. Efeitos da remodelação, mineralização e volume ósseo no desfecho de óbito.

Curvas de sobrevida na análise de regressão de Cox para o desfecho de óbito. As variáveis testadas nos modelos foram idade, doença cardiovascular prévia, paratireoidectomia prévia, proporção de pacientes fora do intervalo de referência para os níveis séricos de fosfato e remodelação óssea em (A), mineralização óssea em (B) ou volume ósseo em (C). p global = 0,0001.

o padrão de OR como um preditor independente de hospitalização, MACE ou óbito (Figura 1).

DISCUSSÃO

Observamos uma incidência anual de fraturas ósseas, hospitalização, MACE e óbito de 4,4%, 14,6%, 6,8% e 7,5%, respectivamente. A incidência desses desfechos não diferiu de acordo com os tipos de OR.

Em comparação com nosso relatório anterior,⁴ o tempo de acompanhamento foi duplicado e o número de pacientes aumentou de 115 para 275. No entanto, não detectamos nenhum efeito dos diferentes padrões de OR nestes desfechos.

É importante observar que a taxa de mortalidade anual nessa coorte (7,5%) foi inferior à relatada por pesquisas nacionais, que registraram uma taxa média anual estimada de mortalidade bruta em pacientes em diálise de cerca de 19% nos últimos 5 anos⁹. Esses dados sugerem que a histologia óssea de pacientes com OR pode influenciar as decisões clínicas e pode estar associada a menores taxas de mortalidade.

Este estudo apresentou algumas limitações. Foi um estudo essencialmente descritivo, e a amostra não foi selecionada aleatoriamente. O impacto de tratamentos baseados no diagnóstico de OR nos desfechos não foi medido, e a extrapolação desses achados para outras populações não é possível. Os nefrologistas responsáveis por cada paciente indicaram e realizaram a biópsia óssea a seu critério ou com base em um protocolo de pesquisa. Eles também foram os responsáveis por inserir os dados basais no sistema REBRABO. Os desfechos foram avaliados por meio de ligações telefônicas com a equipe da unidade de diálise e com os pacientes. Esses fatos podem introduzir um viés inevitável.

O ponto forte do nosso estudo foi a natureza prospectiva, com dados de uma coorte de pacientes com OR, o que é incomum. Nosso estudo é o primeiro a acessar os efeitos da OR em desfechos graves, com um acompanhamento bastante longo.

CONCLUSÕES

Nessa coorte prospectiva, a incidência de desfechos adjudicados não diferiu entre os padrões de OR.

AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem à Sociedade Brasileira de Nefrologia (SBN), ao Departamento de DMO-DRC da SBN, M.I. e C.R.P. pela assistência técnica. Os autores também agradecem a colaboração dos nefrologistas e pacientes incluídos neste estudo.

CONTRIBUIÇÃO DOS AUTORES

Este estudo foi idealizado por RBO e CEMC. Os dados foram gerados por CEMC, NAVR, KRSQ, LMR e VJ. Os dados foram analisados por CEMC, JB e RBO. VJ e RBO analisaram todas as amostras ósseas. CEMC, RBO, ABC, ACS e VJ forneceram conteúdo intelectual significativo. Todos os autores contribuíram para a interpretação dos dados e revisão do manuscrito. Todos os autores aprovaram a versão final do artigo publicada no site da revista.

CONFLITO DE INTERESSE

Os autores não têm conflitos de interesse a declarar.

MATERIAL SUPLEMENTAR

O seguinte material online está disponível para o presente artigo:

Tabela s1 - Dados gerais e bioquímicos de acordo com o acompanhamento.

REFERÊNCIAS

1. 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(11):1945–53. doi: <http://dx.doi.org/10.1038/sj.ki.5000414>. PubMed PMID: 16641930.
2. Drüeke TB, Massy ZA. Changing bone patterns with progression of chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2016;89(2):289–302. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.kint.2015.12.004>. PubMed PMID: 26806832.
3. Bover J, Ureña P, Brandenburg V, Goldsmith D, Ruiz C, DaSilva I, et al. Adynamic bone disease: from bone to vessels in chronic kidney disease. *Semin Nephrol.* 2014;34(6):626–40. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.semnephrol.2014.09.008>. PubMed PMID: 25498381.
4. Carbonara CEM, Reis LM, Quadros KRS, Roza NAV, Sano R, Carvalho AB, et al. Renal osteodystrophy and clinical outcomes: data from the Brazilian Registry of Bone Biopsies – REBRABO. *J Bras Nefrol.* 2020;42(2):138–46. doi: <http://dx.doi.org/10.1590/2175-8239-jbn-2019-0045>. PubMed PMID: 32756862.
5. 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(3):352–9. doi: <http://dx.doi.org/10.5935/0101-2800.20140050>. PubMed PMID: 25317618.
6. Carbonara CEM, Roza NAV, Quadros KRS, França RA, Esteves ABA, Pavan CR, et al. Effect of aluminum accumulation on bone and cardiovascular risk in the current era. *PLoS One.* 2023;18(4):e0284123. doi: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0284123>. PubMed PMID: 37079520.
7. Carbonara CEM, Roza NAV, Reis LMD, Carvalho AB, Jorgetti V, Oliveira RB. Overview of renal osteodystrophy in Brazil: a cross-sectional study. *Braz J Nephrol.* 2023;45(2):257–64. doi: <http://dx.doi.org/10.1590/2175-8239-jbn-2022-0146pt>. PubMed PMID: 37158484.
8. Carbonara C, Quadros K, Roza N, Barreto J, Reis L, Carvalho A, et al. Renal osteodystrophy and clinical outcomes: results from The Brazilian Registry of Bone Biopsy - Abstract presented in the 60th ERA Congress. *Nephrol Dial Transplant.* 2023;38 (Suppl. 1):gfd063c_2700. doi: http://dx.doi.org/10.1093/ndt/gfd063c_2700.
9. Nerbass FB, Lima HN, Thomé FS, Vieira No OM, Lugon JR, Sesso R. Brazilian Dialysis Survey 2020. *J Bras Nefrol.* 2022; 44(3):349–57. doi: <http://dx.doi.org/10.1590/2175-8239-jbn-2021-0198>. PubMed PMID: 35212702.