

# O tratamento da osteodistrofia renal. Finalmente interessante depois de todos estes anos

Pedro Ponce

Hospital Garcia de Orta, Almada

Nas últimas duas décadas do século XX, o tratamento da Osteodistrofia Renal (ODR) em geral e do hiperparatiroidismo (HPT) em particular, evoluíram substantivamente na nossa compreensão dos mecanismos patogénicos, mas pouco ou nada na nossa capacidade terapêutica, que se manteve constante, monótona e pouco eficaz.

Tudo se baseava na captação intestinal do fósforo ingerido na dieta e na utilização do único metabolito da Vitamina D disponível, o calcitriol, que raramente podíamos utilizar na dose apropriada por provocar frequentemente como efeitos indesejáveis hiperfosforémia, ou hipercalcémia.

Entretanto, sem que o armamentário ou as estratégias terapêuticas se alterassem, a doença mudava, os doentes mais velhos e com “vintage dialítica” mais avançada queixavam-se mais e reclamavam resposta apropriada, e a osteodistrofia renal deixava de ser uma doença óssea para passar a ser uma doença sistémica,

determinante da morbilidade e mortalidade dos nossos doentes. Assim:

- Começámos por descobrir que a ODR não era só HPT
- O Alumínio omnipresente na natureza e por fatalidade na água utilizada para produção “online” da solução dialisante, também presente no captador de fósforo de eleição (nenhum outro é tão eficaz), o Hidróxido de Alumínio, tinha toxicidades múltiplas, inibia a produção e libertação de paratormona, produzindo doenças ósseas de baixo turn-over (osteomalácia e doença óssea adinâmica) com depósitos ósseos demonstrados histologicamente.
- Por esse facto, o captador de fósforo eleito entre nós passou a ser o Carbonato de Cálcio, a sua utilização excessiva continha o risco de provocar hipercalcémias, elevar o produto PxCa e produzir

calcificações metastáticas de tecidos moles e vasculares, principalmente quando administrado simultaneamente com o calcitriol

- Este último foi acusado de provocar em alguns doentes um hipoparatiroidismo / adinamia óssea, quiçá com maior morbidade óssea (risco de fractura) que o próprio HPT
- O carbonato de cálcio, no entanto, apresenta a vantagem pouco realçada de praticamente resolver a acidose dos doentes renais crónicos à chegada à hemodiálise, em si uma causa importante de malnutrição proteica e um factor de agravamento da própria doença óssea. Ainda não estamos verdadeiramente a viver a época pós carbonato de cálcio para apreciarmos a dimensão deste problema.
- Para aumentar a eficácia da quelação do fósforo com doses mais elevadas de carbonato de cálcio, sem risco de hipercalemia, baixámos os níveis de cálcio na solução dialisante para valores iguais ou inferiores a 2,5 mEq/L, o que pelo menos na população em DPCA agravou a incidência de HPT.
- A melhoria das nossas unidades de tratamento de águas, trouxe os teores de Alumínio do dialisante e do sangue dos nossos doentes para níveis persistentemente inferiores a 10 µg/L, impensáveis há 15 anos atrás, em que a nossa meta era ter todos os doentes abaixo dos 60 µg/L. Percebemos então, que a osteomalácia praticamente desaparecia como quadro histológico da ODR, mas a adinamia óssea persistia e afinal não era causada predominantemente pelo Alumínio, como se pensou.
- A melhoria da permeabilidade, fluxo e

biocompatibilidade das membranas utilizadas, sem aumento do tempo de diálise, não melhorou de forma significativa a remoção de fósforo, ou a doença óssea do hemodialisado.

- Damo-nos agora conta, que a premência da resolução terapêutica da ODR, não reside exclusivamente na melhoria das dores osteoarticulares dos nossos doentes, talvez a queixa mais frequente e enfadonha com que somos confrontados na visita à sala de hemodiálise. Ficou demonstrado à sociedade, que os níveis séricos de fosfatos e o produto PxCa são factores de risco independentes de mortalidade cardiovascular (Block. AJKD 1998, 31:607) (Rubel. AJKD 2003, 41:411), e que nestes 20 anos temos inadvertidamente contribuído para um aumento substancial da deposição de cálcio na parede vascular, que quando quantificada se correlaciona com mortalidade cardiovascular. Infelizmente os métodos de imagem disponíveis, EBCT incluído, não distinguem entre a calcificação aterosclerótica ao longo da íntima, o verdadeiro marcador de risco cardiovascular, e a calcificação da média, de significado prognóstica mais incerto, característica do doente insuficiente renal, seguramente indesejável por reduzir a compliance vascular, contribuir para o desenvolvimento da hipertrofia ventricular esquerda, tão prevalente nesta população e por aumentar a pressão de pulso (Goodman. J Nephrol 2002, 15:S82).
- Aprendemos também que a utilização da Vit. D em si, que ironicamente eleva a fosforémia, aumenta o produto PxCa e as calcificações metastáticas, tem acção antiproliferante e imunoestimulante, e que

talvez por isso reduza a mortalidade global do hemodialisado. Com efeito a Vit.D tem receptores no miocito cardíaco e pelo menos no animal reduz a pressão arterial, o aparecimento de hipertrofia ventricular esquerda e a calcificação vascular (Watson. *Circulation* 1997, 95:1755).

- Por fim conhecemos melhor o fenotipo e os mecanismos subjacentes do doente com hiperparatiroidismo por hiperplasia nodular, que já ultrapassou a fase de resposta à terapêutica médica conservadora, requerendo paratiroidectomia cirúrgica para resolução do problema. As suas glândulas paratiroides tendem a ter dimensões mais elevadas, com diâmetro superior a 1 cm, resposta hipercalcémica e hiperfosforémica incontrolável com calcitriol e uma redução drástica dos receptores da Vit.D e dos sensores de cálcio a nível celular.

Percorremos portanto um longo caminho, em que graças a um extenso e consistente contributo de investigação básica e clínica, compreendemos que independente de qual o *primum movens* da ODR, o défice de Vit. D, a elevação da fosforémia ou a hipocalcémia, uma coisa é certa, para a tratar há que controlar a subida da fósforo, manter a PTH intacta entre limites estreitos de 150 a 300pg/ml, evitar a calcificação vascular e utilizar sempre que possível a Vit D num dos seus metabolitos.

Chegou pois a hora dos clínicos.

Temos agora ao nosso dispor:

- Captadores de fósforo inertes, não absorvíveis, sem metais tóxicos, tais como o Sevalamer, que como brinde adicional pode ainda reduzir os níveis de colesterol, ou o Carbonato de Lantano,

muito eficaz na indução da descida de fósforo e potencialmente capaz de melhorar a histologia óssea.

Num estudo recente, Chertow (KI 2002, 62:245) mostrou que em doentes já com calcificação coronária, só se registava progressão da doença vascular nos que continuavam com captadores de base cálcio (sem informação sobre a influência desta manipulação na morbidade ou mortalidade). Para a maioria dos autores, a calcificação coronária medida por EBCT é proporcional à ingesta de cálcio na forma de quelantes (Goodman *NEJM* 2000, 342:1478), no entanto, as relações entre ingesta de cálcio no doente em diálise e calcificações vasculares são inconsistentes (Block. *NDT* 2002, 15:315), e não podemos dissociar a dose cumulativa de captadores de fósforo de base cálcio da duração de tempo em diálise.

Para alguns, a mortalidade no doente em HD estaria associada ao grau de calcificação na carótida, femural e aorta avaliado por ecovas-  
cular modo-B (Blacher. *Hypertension* 2001, 38:938), no entanto, pelo menos no leito coronário, a calcificação vascular no doente hemodialisado não apresentaria uma boa correlação com o significado da estenose aterosclerótica do lúmen arterial (Sharples. *AJKD* 2004, 43:313).

- Um novo metabolito da Vit.D, o paricalcitol, que para uma mesma eficácia na inibição da produção de PTH, provoca menos hipercalcémia do que o calcitriol (Slatopolsky. *AJKD* 1995, 26:852), demonstrou já, em registos retrospectivos é certo, a capacidade de reduzir a mortalidade dos doentes em hemodiálise de 49% para 41% aos 3 anos (Teng. *NEJM* 2003, 349:446), bem como um decréscimo da morbidade ou incidência de internamentos de 14% (Dobrez, *NDT*

2004, 19:1174). De momento, só 25 a 40% dos doentes em HD fazem algum metabolito da Vit.D e a mortalidade ajustada dos doentes em HD que nunca fizeram Vit.D é 25 a 30% superior aos que fizeram (Thadani – ASN 2003). Será que deveríamos usar a Vit. D em todos os doentes?

- Já na recta final pré-comercialização, encontram-se os calcimiméticos, actuam agonisticamente nos receptores de cálcio e revelaram-se extremamente eficazes no controlo directo do HPT (Block. NEJM 2004, 350:1516). É deles que trataremos em detalhe neste simpósio.

Mas será que de repente a monotonia não se tornou interessante demais, será que saberemos combinar eficazmente as armas ao nosso dispor, com benefício real para os nossos doentes e a um preço ainda comportável

para o já pesado orçamento global do tratamento da insuficiência renal crónica?

Neste simpósio subordinado ao o título “Desafios e avanços no tratamento do hiperparatiroidismo secundário“, integrado no XVIII Congresso da Sociedade Portuguesa de Nefrologia, patrocinado pela AMGEN, temos o privilégio de contar com 3 investigadores clínicos, que nos últimos anos têm contribuído decisivamente para a disseminação entre nós da informação mais relevante para o tratamento moderno da ODR.

Abordarão em detalhe a patofisiologia do hiperparatiroidismo secundário, as limitações da terapêutica clássica da osteodistrofia renal e as novas opções de intervenção nesta área, e por fim a experiência clínica nos últimos anos com o primeiro calcimimético disponível, o cinacalcet.