

FOSFATASE ALCALINA TOTAL COMO MARCADOR DE REMODELAÇÃO ÓSSEA NO PACIENTE COM DISTÚRBIO MINERAL E ÓSSEO NA DOENÇA RENAL CRÔNICA

TOTAL ALKALINE PHOSPHATASE AS A MARKER OF BONE REMODELING IN PATIENTES WITH MINERAL AND BONE DISORDERS IN CHRONIC KIDNEY DISEASE

Priscilla Yun Kim¹

Fabiana Rodrigues Hernandez²

1 Médica formada pela Faculdade Santa Marcelina (FASM)

2 Prof.^a Dra. da Disciplina de Semiologia Médica e Nefrologia e Orientadora do Trabalho.

Trabalho de Conclusão de Curso Médico, apresentado à Faculdade Santa Marcelina

Aprovado pelo COPEFASM (Comitê de Ética na Pesquisa da Faculdade Santa Marcelina)
P035/2019

Recebido para publicação: 2022

Endereço para correspondência: e-mail: drafabi@hotmail.com

RESUMO

O Distúrbio Mineral e Ósseo (DMO) é uma das principais consequências da doença renal crônica (DRC); além disso, o avanço do DMO é um dos principais fatores para a perda de massa óssea. Para a monitorização da remodelação óssea no DMO-DRC, utilizamos a dosagem da Fosfatase Alcalina (FA) total, porém o valor desse exame pode não ter correlação com a remodelação óssea, se houver hepatopatias ou doenças das vias biliares associadas ou se o valor da gamaglutamil transferase (GGT) se encontrar aumentado; portanto, o objetivo deste trabalho foi demonstrar a importância da avaliação associada da FA total e GGT para melhor conduzir os pacientes. Trata-se de um estudo retrospectivo, e os pacientes avaliados foram aqueles que passaram em consulta com a Nefrologia do AME – Santa Marcelina no período de primeiro de janeiro de 2018 até trinta e um de dezembro de 2018. Foram coletados os dados demográficos laboratoriais, bem como a história prévia de hepatopatias e/ou doenças das vias biliares. O resultado do estudo evidenciou que aproximadamente 40% dos pacientes, acompanhados em tratamento conservador, dialítico e transplantado, apresentavam alteração da GGT, mostrando que essa enzima é importante para se identificarem os pacientes que têm alterações hepáticas ou das vias biliares. No controle do DMO-DRC, utiliza-se a FA total como marcador de remodelação óssea,

porém, nos pacientes com alteração da GGT, podemos encontrar valores acima do normal devido à presença de alterações hepáticas ou das vias biliares; para o acompanhamento desses pacientes, o marcador ideal seria a FA óssea.

PALAVRAS-CHAVE: distúrbio mineral e ósseo da doença renal crônica; fosfatase alcalina; gama glutamil transpeptidase.

ABSTRACT

Mineral and bone disorder (MBD) is one of the main consequences of chronic kidney disease (CKD). In addition, the advancement of MBD is one of the main factors for the loss of bone mass. To monitor bone remodeling in CKD-MBD, total alkaline phosphatase (AF) measurement was used, but the value of this test may not correlate with bone remodeling, if there are associated liver diseases or bile duct diseases or if the value of gamma glutamyl transferase (GGT) if found increased. Therefore, the objective of this work was to demonstrate the importance of the associated assessment of total AF and GGT to better manage patients. This is a retrospective study and the patients evaluated were those who had a consultation with the Nephrology of AME - Santa Marcelina from January 1, 2018 to December 31, 2018. Demographic and laboratory data were collected, as well as a previous history of liver and/or biliary tract diseases. The result of the study showed that approximately 40% of patients, followed up in conservative, dialysis and transplant treatment, had alterations in GGT, showing that this enzyme is important to identify patients who have hepatic or biliary alterations. In the control of BMD-CKD, total AF was used as a marker of bone remodeling, however, in patients with alterations in GGT, values above normal were found due to the presence of hepatic or biliary alterations and for the follow-up of these patients, the ideal marker would be bone AF.

KEYWORDS: mineral and bone disorder of chronic kidney disease; alkaline phosphatase; gamma glutamyl transpeptidase.

INTRODUÇÃO

Dentre as principais complicações que podem ocorrer na Doença Renal Crônica (DRC), há o Distúrbio Mineral e Ósseo (DMO). O DMO da DRC é caracterizado como uma síndrome que inclui alterações clínicas, bioquímicas (cálcio, fósforo, paratormônio - PTH, vitamina D), ósseas (remodelação, mineralização e volume ósseo) e calcificações extra ósseas². Pode-se encontrar, na forma precoce da DRC, um desbalanço na homeostase do cálcio (Ca), fósforo (P), calcitriol e do PTH que são fundamentais na fisiopatologia da doença óssea que acomete esses pacientes.

A evolução mais frequente do DMO da DRC é o hiperparatireoidismo secundário (HPT). Nos estágios iniciais da DRC, os pacientes progredem com a chamada resistência óssea à ação do PTH, em que são necessários níveis mais altos de PTH para manter a calcemia e a remodelação óssea normais. Nos estágios mais avançados da DRC, o excesso de PTH causa uma doença óssea de alta remodelação, na qual é presenciado um aumento da atividade celular (osteoblastos e osteoclastos) e fibrose da medula óssea.³ É possível notar que ocorre um desequilíbrio entre a formação e reabsorção óssea, em que a taxa de reabsorção sobrepõe a de formação. Nessa condição, ocorre uma maior mobilização e liberação para o espaço extracelular do cálcio e fósforo presentes no tecido ósseo, podendo, também, ocasionar perda de massa óssea⁴.

Devido ao DMO da DRC ser uma doença em que o osso está acometido e que necessita de acompanhamento, o seguimento desse paciente é feito através dos marcadores de remodelação óssea. Um desses marcadores é a Fosfatase Alcalina (FA) total. Os osteoblastos são células diferenciadas que são responsáveis pela produção da matriz óssea e participam da calcificação da matriz. Esse último processo dá-se através da secreção de pequenas vesículas ricas em FA para o interior dos osteoblastos, durante o período em que a célula está produzindo a matriz óssea; além disso, durante a remodelação do osso adulto, os osteoblastos secretam vesículas ricas em cálcio para o osteoide em calcificação⁶; portanto, a FA é um marcador ósseo de formação. Existem outros marcadores da remodelação óssea que marcam a formação óssea como a osteocalcina, pró-peptídeo do colágeno tipo I.

A FA encontra-se amplamente distribuída nos tecidos humanos como no osso, fígado e placenta, por isso é considerada como um marcador menos específico e sensível, porém com o acesso mais facilitado. Devido ao preço e à disponibilidade, ela é frequentemente mais utilizada que a FA óssea. A FA total encontra-se elevada em situações de doenças metabólicas ósseas e afecções hepáticas, e, para se fazer a diferenciação da elevação sérica de origem hepática da de origem óssea, é recomendado determinar também os níveis da enzima gama glutamil transferase (GGT) e das isoenzimas específicas da FA, como a FA óssea. A FA óssea fornece informações adicionais e mais específicas, porém não está prontamente disponível e tem um custo mais elevado, por isso os médicos devem levar todas essas pautas em conta⁴. Nas doenças hepáticas, normalmente ocorre a elevação paralela da GGT e da FA total, diferentemente do que ocorre nas doenças de origem óssea em que isso não acontece.

Atualmente, o Ministério da Saúde recomenda e remunera, no acompanhamento do DMO-DRC dos pacientes em clínicas de diálise, apenas a dosagem da FA total; porém, sabe-se que nem todos os pacientes com elevações da FA total a têm, devido às alterações metabólicas ósseas, quando é possível uma alteração hepática concomitante.

No ambulatório de DMO-DRC do AME – Santa Marcelina Itaquera, desde janeiro de 2018, incluiu-se, na rotina de solicitação de exames, a dosagem de GGT concomitante à dosagem de FA total na tentativa de se identificarem os pacientes que teriam a GGT alterada,

comprometendo a utilização da FA total como um marcador de remodelação óssea.

O DMO na DRC é muito frequente; para se fazerem o diagnóstico e o acompanhamento correto desses pacientes, necessita-se acompanhar os marcadores de remodelação óssea. A FA total, único marcador de remodelação óssea disponível para análise nos pacientes do SUS, não é um marcador fidedigno, principalmente se houver a associação da GGT alterada; entretanto, a dosagem da GGT não é feita de rotina e não é remunerada pelo SUS nos pacientes em diálise.

OBJETIVO

Objetivo primário: verificar a prevalência de pacientes em acompanhamento no ambulatório DMO DRC de um hospital de ensino da zona Leste de São Paulo que tem alterações da GGT.

Objetivo secundário: verificar a prevalência de pacientes com alterações concomitantes de FA total e GGT e alterações da GGT sem história prévia de doença hepática.

MÉTODOS

Trata-se de um estudo retrospectivo realizado através do levantamento de dados do prontuário médico eletrônico de pacientes atendidos no ambulatório de DMO-DRC do AME – Santa Marcelina Itaquera, no período de 01 de janeiro de 2018 a 31 de dezembro de 2018. A coleta de dados deu-se nos meses de abril a dezembro de 2019, após o TCLE ser aplicado e o paciente ter autorizado. Foram levantados dados demográficos como: idade, sexo, raça, causa da DRC, tempo de tratamento conservador, tempo em diálise, história de doença hepática, história de coledocopia ou colecistectomia, sorologias para hepatites.

Dados laboratoriais (exames realizados no laboratório do Hospital Santa Marcelina) foram examinados: cálcio total, fósforo, fosfatase alcalina total (FA), gamaglutamiltransferase GT (GGT), PTHi, albumina (ALB), creatinina (Cr), 25 hidroxivitamina D (25D). Foi estabelecido que, para os pacientes com mais de uma coleta de exames no ano de 2018, seria utilizado o primeiro exame do ano em que necessariamente constasse a dosagem da FA e GGT. Considerou-se o critério de inclusão o paciente ser maior de 18 anos de idade e estar em acompanhamento no ambulatório com o diagnóstico de DRC em tratamento conservador, tratamento dialítico ou transplantado renal. Foram excluídos os pacientes que acompanhavam no ambulatório, porém com exames realizados fora da instituição.

Para fins de análise estatística, as variáveis numéricas foram tratadas, como média e desvio padrão ou mediana e intervalo interquartil e as variáveis nominais como porcentagens. Os pacientes participantes do estudo foram divididos em grupos de acordo com o tratamento da DRC (dialíticos, transplantados e conservador). O programa utilizado para a análise estatística

foi o IBM SPSS Statistics, versão 23.0.

O presente estudo foi submetido e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Santa Marcelina sob protocolo n. 17939019.9.0000.0066 datado de 02 de agosto de 2019, seguindo todas as recomendações formais.

RESULTADOS

Foram avaliados 220 prontuários de pacientes com doença renal crônica acompanhados no ambulatório de DMO-DRC do AME – Santa Marcelina Itaquera, dos quais 9 foram excluídos do estudo devido à falta de exames laboratoriais ou devido à apresentação de exames externos, e 6 foram excluídos da análise final devido à falta da dosagem da GGT; portanto, para a análise estatística, foram utilizados dados de 205 pacientes.

A tabela 1 mostra o resultado dos dados demográficos e laboratoriais. Os pacientes foram divididos de acordo com tratamento da DRC (conservador, transplante e diálise). Como pode ser observado, a maior parte dos pacientes estudados estavam em tratamento dialítico (68,2%); deste grupo, com idade média de $51,66 \pm 11,95$ anos, a maioria era mulher (60%), não branca (65%) e hipertensa (67,9%). A frequência de diabetes, tabagismo e hepatopatia e/ou doenças biliares eram baixas, respectivamente 13,6%, 11,4% e 11,9%. O segundo grupo com mais pacientes analisados foram os pacientes transplantados (18%); deste grupo, com idade média de $53,73 \pm 12,44$ anos, a maioria era do sexo feminino (59,5%), não branca (56,8%) e hipertensa (78,4%). Esse grupo apresenta a menor taxa de tabagismo (2,7%), porém com aumento significativo da frequência de diabetes (29,7%). A taxa de hepatopatia e/ou doenças biliares foi de 14,3%. Nos pacientes em tratamento conservador (13,6%), com média de idade de $61,18 \pm 16,32$ anos, a maioria era mulher (57,1%). O que podemos observar de destoante nesse grupo é a prevalência da raça branca (53,6%), hipertensas (92,9%), DM (39,3%) e tabagistas (21,4%).

Na tabela 1 e no gráfico 1, foram colocados os resultados encontrados em relação à prevalência da GGT alterada. Como pode ser visto, 52 pacientes dialíticos (37,4%), 15 pacientes transplantados (41,6%) e 11 pacientes em tratamento conservador (39,2%) apresentam alteração da GGT.

No gráfico 2, foram dispostos os resultados encontrados em relação à presença ou à ausência de história de hepatopatias e/ou de doenças das vias biliares no grupo de pacientes com alteração da GGT. A ordem crescente dessa relação da GGT alterada com a presença de hepatopatia e/ou doenças das vias biliares é respectivamente: dialíticos (18%), transplantados (26,7%) e conservador (45,5%).

| | Conservador (n=28) | Transplante (n=37) | Diálise (n=140) |
|-------------------------|--------------------|--------------------|-----------------|
| Idade | 61,18 ± 16,32 | 53,73 ± 12,44 | 51,66 ± 11,95 |
| Sexo (masculino) | 42,9% | 40,5% | 40% |

| | | | |
|--|----------------------|---------------------|-------------------|
| Raça (branco/não branco) | 53,6%/46,4% | 43,2%/56,8% | 35%/65% |
| HAS | 92,9% | 78,4% | 67,9% |
| DM | 39,3% | 29,7% | 13,6% |
| Tabagismo | 21,4% | 2,7% | 11,4% |
| Hepatopatias e doenças biliares | 32,1% | 14,3% | 11,9% |
| Cr | 3,46 ± 1,8 | 1,39 ± 1,2 | NA |
| MDRD | 22,25 (15,13 - 32,8) | 68,3 (50,5 - 83,75) | NA |
| Ca | 9,61 ± 1,05 | 10,24 ± 0,79 | 9,8 ± 0,92 |
| P | 3,87 ± 1,01 | 3,12 ± 0,73 | 4,94 ± 1,52 |
| FA | 99 (80 - 122,75) | 98 (79 - 123) | 176,5 (110 - 366) |
| GGT | 33 (21 - 70,5) | 39 (26 - 54,5) | 32 (20 - 63,75) |
| PTH | 221 (69 - 478) | 125 (97 - 209) | 612 (271 - 1319) |
| GGT alterada | 39,2% | 41,6% | 37,4% |

Tabela 1: Dados demográficos e laboratoriais (n = 205). Lê-se: NA: Não se aplica; HAS: hipertensão arterial sistêmica; DM: diabetes; Cr: Creatinina; Ca: cálcio (8,8 -10,2 mg/dl); P: fósforo (2,5-4,5mg/dl); FA: fosfatase alcalina (35-105 UI/L); GGT: gama GT (< 60 UI/L homens e < 40 UI/L mulheres); PTH: paratormônio (15-65 pg/mL)

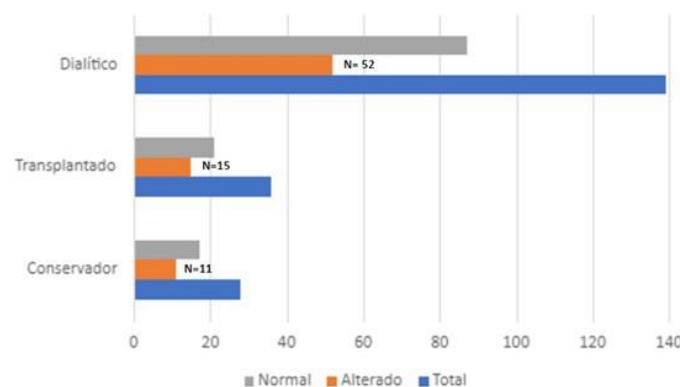


Gráfico 1: Comparação dos valores normais e alterados de GGT em cada grupo (n = 205)

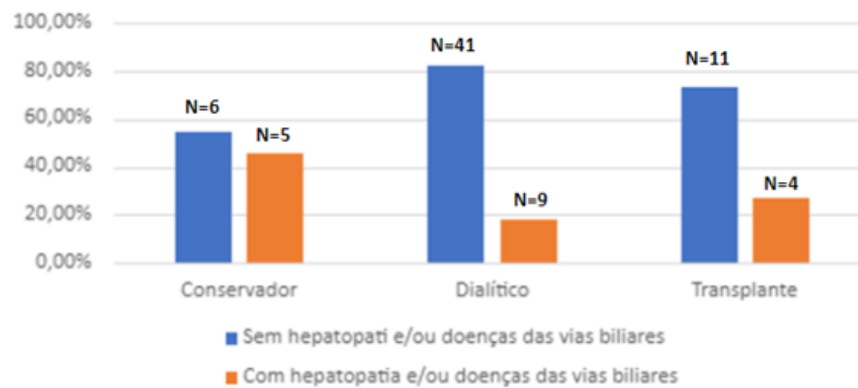


Gráfico 2: comparação dos pacientes com GGT alterada e presença ou não de hepatopatia e/ou doenças das vias biliares

DISCUSSÃO

Para o acompanhamento do DMO-DRC, é fundamental a monitorização da FA total, porém pode haver alterações desta enzima vinda de outras fontes, principalmente do fígado ou das vias biliares. No ambulatório de DMO-DRC do AME (Santa Marcelina, Itaquera), desde janeiro de 2018, foi estabelecida uma rotina de dosagem da GGT para se tentar afastar as doenças hepáticas e/ou das vias biliares como fonte de elevação da FA, uma vez que, nestas condições, a GGT e a FA se elevam de forma concomitante. Até onde se tem conhecimento, essa rotina de avaliação só existe neste ambulatório, e o objetivo deste estudo foi avaliar a importância deste procedimento para a interpretação correta dos exames e da consequente conduta terapêutica.

O que se encontrou foi uma prevalência de alteração da GGT maior que 37% em todos os grupos de DRC, o que ratifica a importância da dosagem desta enzima para se fazerem diagnósticos diferenciais com as hepatopatias ou coledocopatias entre os pacientes DMO-DRC, e assim se interpretarem, de forma mais precisa, os valores de FA total; dessa forma, a utilização da FA total como marcador de remodelação óssea não seria adequada, havendo a necessidade de se dosar a FA óssea para o acompanhamento desses pacientes.

Também se procurou entender se, através da história clínica de hepatopatias e/ou doenças das vias biliares, já se conseguiriam identificar os pacientes com provável alteração das enzimas canaliculares (FA e GGT), sem haver a necessidade de dosar a GGT. O que se encontrou foi a alta prevalência de pacientes com DRC que apresentavam GGT alterada sem presença de hepatopatias, o que pode ser confirmado nos pacientes dialíticos que apresentaram uma prevalência de 82% (transplantados, 73,3%, e tratamento conservador, 54,5%). Isso mostra que a dosagem da GGT é importante para se identificarem os pacientes que têm alterações hepáticas ou das vias biliares, porém sem história clínica prévia.

O presente estudo não só reforça a necessidade do acompanhamento do DMO-DRC com análise conjunta da GGT e FA total, mas também demonstra a necessidade de um novo recurso para se acompanharem estes pacientes. A FA óssea pode ser uma opção, mas existem outros marcadores de remodelação óssea que também poderiam ser utilizados.

CONCLUSÃO

A FA total é o marcador de remodelação óssea para o acompanhamento do DMO-DRC, porém, com o estudo realizado, verificou-se a alta prevalência de pacientes que apresentavam alteração do GGT que poderia falsear o valor aumentado da FA total, fazendo com que a FA total deixasse de ser um marcador ideal para a monitorização desses pacientes.

Estabelece-se a importância da dosagem da GGT, pois muitos pacientes apresentam alteração hepática ou das vias biliares sem história clínica prévia; para melhor se monitorizar o DMO-DRC nesses casos, esse monitoramento deve-se dar através da FA óssea.

REFERÊNCIAS

1. Riella MC. Princípios de nefrologia e distúrbios hidroeletrólíticos. 5. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2010: 616-61.
2. Bastos MG; Kirsztajn GM. Doença renal crônica: importância do diagnóstico precoce, encaminhamento imediato e abordagem interdisciplinar estruturada para melhora do desfecho em pacientes ainda não submetidos à diálise. J BrasNefrol. 2011; 33(1): 93-108.
3. Porto RA. Hiperparatireoidismo secundário: uma complicação da doença renal crônica. Revista RBAC. Acesso em: 09 out. 2018. Disponível em: <<http://www.rbac.org.br/artigos/hiperparatireoidismo-secundario-uma-complicacao-da-doenca-renal-cronica-48n-3/>>.
4. Moe SM. Vascular calcification and renal osteodystrophy relationship in chronic kidney disease. Eur J Clin Invest. 2006; 36(2): 51-62.
5. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) 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 International. 2009; 76 (113): 1–130.
6. Henn J. Bioquímica do tecido animal. Acesso em: maio 2019. Disponível em: <https://www.ufrgs.br/lacvet/restrito/pdf/osso_henn.pdf>.

A responsabilidade de conceitos emitidos e de todos os artigos publicados caberá inteiramente aos autores.

Da mesma forma os autores serão responsáveis também pelas imagens, fotos e ilustrações inclusas no trabalho a ser publicado.