

**Melhorando o prognóstico do doente urémico:
aplicabilidade e perspetivas futuras no
diagnóstico da doença óssea metabólica;
Revisão sistemática da literatura**

Maria José Luís Barata

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em
Medicina
(mestrado integrado)

Orientadora: Dr^a Carolina Lã Belino
Coorientadora: Dr^a Ana Filipa Rocha Águeda
Coorientadora: Dr^a Margarida Isabel Dias Alexandre Oliveira

maio de 2022

Declaração de Integridade

Eu, Maria José Luís Barata, que abaixo assino, estudante com o número de inscrição 37676 de Medicina da Faculdade de Ciências da Saúde, declaro ter desenvolvido o presente trabalho e elaborado o presente texto em total consonância com o **Código de Integridades da Universidade da Beira Interior**.

Mais concretamente afirmo não ter incorrido em qualquer das variedades de Fraude Académica, e que aqui declaro conhecer, que em particular atendi à exigida referência de frases, extratos, imagens e outras formas de trabalho intelectual, e assumindo assim na íntegra as responsabilidades da autoria.

Universidade da Beira Interior, Covilhã ____ / ____ / ____

(assinatura conforme Cartão de Cidadão ou preferencialmente
assinatura digital no documento original se naquele mesmo formato)

Dedicatória

Aos meus pais e à minha irmã.

Agradecimentos

Em primeiro lugar gostaria de agradecer à minha orientadora, Dr^a Carolina Lã Belino e coorientadora Dr^a Ana Filipa Rocha Águeda, pelo apoio constante, disponibilidade e acessibilidade ao longo de toda esta etapa. Por me transmitirem as ferramentas necessárias e estarem presentes em todas as fases deste percurso.

À minha coorientadora Dr^a Margarida Isabel Dias Alexandre Oliveira pela disponibilidade e apoio demonstrados.

Aos meus pais e à minha irmã por todo o amor e apoio incondicional. Por estarem presentes em todos os momentos, sempre com palavras de encorajamento.

Resumo

Introdução: A prevalência da doença renal crónica (DRC) tem aumentado ao longo dos anos, sendo considerada uma das mais impactantes doenças não comunicáveis mundiais. Com a progressão desta patologia, uma das alterações observadas corresponde aos distúrbios minerais e ósseos, que apresentam um significativo impacto prognóstico. O diagnóstico destes distúrbios pode ser realizado através de métodos invasivos e não invasivos.

Objetivo: Avaliar o papel dos métodos de diagnóstico não invasivos (biomarcadores e exames de imagem) e invasivos (biópsia óssea) nos distúrbios minerais e ósseos associados à DRC (DMO-DRC), com o intuito de melhorar o diagnóstico e prognóstico.

Material e Métodos: Foram incluídos registos cujo foco de estudo foram os DMO-DRC e os exames complementares de diagnóstico não invasivo ou invasivo. Foi realizada pesquisa em duas bases de dados, *Pubmed/Medline* e *Embase*, e utilizado *software Endnote* para organizar os registos. A equipa de revisores realizou de forma independente um screening de títulos e abstracts e por último uma leitura completa dos artigos potencialmente elegíveis. A ferramenta NIH (National Heart, Lung, and Blood Institute) permitiu avaliar a qualidade dos estudos.

Resultados: Foram incluídos 49 estudos: 8 com doentes em estadio 1-5, 30 com doentes em diálise, 3 com transplantados renais e 8 com categorias mistas. Foram obtidos dados referentes a 10 biomarcadores e encontradas correlações entre os biomarcadores e a capacidade diagnóstica de DMO-DRC e eventos adversos associados. De relevo, a paratormona (PTH) correlacionou-se com o turnover ósseo em doentes dialisados e transplantados, e com a doença óssea adinâmica (DOA), em dialisados. A paratormona intacta (iPTH), também se correlacionou com o turnover ósseo, nomeadamente na identificação de DOA nos doentes dialisados e categoria mista. A fosfatase alcalina óssea correlacionou-se com o turnover ósseo e perda de massa óssea ao longo dos estadios da DRC tendo sido útil na diferenciação da DOA na fase pré-dialítica. Já a fosfatase alcalina total (FAT) correlacionou-se com o turnover ósseo em hemodialisados. Foi evidenciada correlação entre biomarcadores FGF-23, OPG, FA (níveis elevados) e PTH e iPTH (níveis elevados ou diminuídos) e eventos adversos como mortalidade aumentada. A iPTH e a esclerostina demonstraram correlação com as calcificações vasculares em hemodialisados, iPTH reduzida foi associada a aumento das calcificações no arco aórtico, em população de categoria mista e de estadio 3-4. Dos exames de imagem analisados, em dialisados, a

tomografia por emissão de positrões com ^{18}F -Fluoreto de Sódio (^{18}F -NaF PET) possibilitou diferenciar pacientes com baixo turnover ósseo de não baixo turnover, a *quantitative computed tomography* evidenciou capacidade na avaliação de perda óssea na anca e o *trabecular bone score* apresentou menor valor em doentes em diálise comparativamente a indivíduos saudáveis.

Discussão: Nesta revisão foi evidenciada a capacidade diagnóstica e prognóstica dos biomarcadores, e relação com eventos adversos e calcificações vasculares. Os exames de imagem demonstraram utilidade como método diagnóstico não invasivo. Apesar dos resultados obtidos estes carecem ainda de maior validação em estudos subsequentes.

Conclusão: Os resultados obtidos estimulam a criação de algoritmos auxiliares de diagnóstico e de decisão terapêutica, através da conjugação de scores de calcificação e biomarcadores, bem como a própria combinação de biomarcadores, com objetivo final de obtenção de um diagnóstico preciso, precoce e instituição tratamento adequado.

Palavras-chave

DMO-DRC; biomarcadores ósseos; biópsia óssea; diagnóstico; prognóstico

Abstract

Introduction: The prevalence of chronic kidney disease (CKD) has increased over the years, being considered one of the most impacting non-communicable diseases worldwide. With the progression of this pathology, one of the changes observed corresponds to mineral and bone disorders, which have a significant prognostic impact. The diagnosis of these disorders can be performed through invasive and non-invasive methods.

Objective: Evaluate the role of non-invasive (biomarkers and imaging techniques) and invasive (bone biopsy) diagnostic methods in chronic kidney disease-mineral and bone disorder (CKD-MBD), in order to improve diagnosis and prognosis.

Material and Methods: Articles whose focus of study were CKD-BMD and complementary non-invasive or invasive diagnostic tests were included. Research was carried out in two databases, *Pubmed/Medline* and *Embase*, and *Endnote* software was used to organize and compile the records. The team of reviewers independently performed a screening of titles and abstracts and finally a complete reading of potentially eligible articles. The NIH tool (National Heart, Lung, and Blood Institute) allowed to evaluate the quality of the studies.

Results: 49 studies were included: 8 with stage 1-5 patients, 30 with dialysis patients, 3 with kidney transplant recipients and 8 with mixed categories. Data were obtained for 10 biomarkers and correlations were found between the biomarkers and the diagnostic capacity of CKD-MBD and associated adverse events. Importantly, parathyroid hormone (PTH) was correlated with bone turnover in dialyzed and transplanted patients, and with adynamic bone disease (ABD) in dialyzed patients. Intact parathyroid hormone (iPTH) was also correlated with bone turnover, namely in the identification of ABD in dialyzed patients and mixed category. Bone alkaline phosphatase correlated with bone turnover and bone mass loss throughout the stages of CKD and was useful in differentiating ABD in the pre-dialysis phase. On the other hand, total alkaline phosphatase (tALP) was correlated with bone turnover in hemodialysis patients. Correlation between biomarkers FGF-23, OPG, FA (elevated values) and PTH and iPTH (elevated or decreased values) and adverse events such as increased mortality was evidenced. iPTH and sclerostin were correlated with vascular calcifications in hemodialysis patients, reduced iPTH was associated with increased aortic arch calcifications in a mixed category and stage 3-4 population. Of the imaging exams analyzed in dialysates, positron emission tomography with ¹⁸F-Sodium Fluoride (¹⁸F-NaF PET) made it possible to differentiate patients with low bone turnover from non-low bone

turnover, quantitative computed tomography showed ability to assess bone loss in the hip and the trabecular bone score showed a lower value in dialysis patients compared to healthy individuals.

Discussion: In this systematic review, the diagnostic and prognostic capacity of the biomarkers was evidenced, as well as their relationship with adverse events and vascular calcifications. Imaging tests proved to be useful as a non-invasive diagnostic method. Despite the results obtained, these still lack further validation in subsequent studies.

Conclusion: The results obtained stimulate the creation of algorithms to aid diagnosis and therapeutic decision, through the combination of calcification scores and biomarkers, as well as the combination of biomarkers, with the final objective of obtaining an accurate, early diagnosis and institution of adequate treatment.

Keywords

CKD-MBD; Bone biomarkers; Bone biopsy; Diagnostic; Prognostic.

Índice

Dedicatória	v
Agradecimentos	vii
Resumo	ix
Palavras-chave	x
Abstract	xi
Keywords	xii
Índice	xiii
Lista de figuras	xv
Lista de tabelas	xvii
Lista de Acrónimos	xix
1. Introdução	21
2. Objetivos	28
3. Materiais e Métodos	29
3.1. Registo e Regulamento	29
3.2. Membros da Equipa de Revisão e Afiliações Organizacionais	29
3.3. Seleção de Estudos	29
3.3.1. Descrição da Condição a Ser Estudada	29
3.3.2. Critérios de Inclusão e Exclusão	29
3.3.3. Estudos Elegíveis	30
3.3.4. Resultados de Interesse	30
3.4. Fontes de pesquisa	30
3.5. Extração de dados	31
3.6. Análise da qualidade dos estudos	31
4. Resultados	32
4.1. Revisão da Literatura	32
4.2. Caracterização dos Estudos	33
4.3. Avaliação da qualidade dos estudos	34

4.4. Biomarcadores	34
4.4.1. Capacidade diagnóstica dos biomarcadores.....	34
4.4.2 Combinação de biomarcadores	45
4.4.3. Relação entre biomarcadores e eventos adversos.....	46
4.4.4. Relação entre biomarcadores e calcificações vasculares	49
4.5. Calcificações Vasculares	50
4.6. Tipos de Osteodistrofia Renal	51
4.7. Taxa de complicações da biópsia óssea	52
4.8. Exames de imagem	52
5. Discussão.....	54
6. Conclusão	60
7. Referências Bibliográficas	61
8. Apêndices	67
Apêndice 1	67
Apêndice 2.....	68
Apêndice 3.....	69
Apêndice 4.....	73

Lista de figuras

Figura 1. Score de Adragão e de Kaupilla. Retirada de Bover et al. (12)	26
Figura 2. Fluxograma representativo das etapas empregues no processo de seleção (Adaptado de PRISMA 2020 flow diagram).	32
Figura 3. Divisão dos artigos consoante biomarcadores mencionados.	33

Lista de tabelas

Tabela 1. Classificação da DRC com base na TFG. Adaptado de Levin et al. (1).....	21
Tabela 2. Classificação da DRC com base na relação albumina-creatinina. Adaptado de Levin et al. (1)	22
Tabela 3. Principais biomarcadores histológicos e séricos. Adaptado de Belino et al. (8) .	23
Tabela 4. Principais biomarcadores com função de formação, reabsorção e regulação. Adaptado de Kuo et al. (9).....	23
Tabela 5. Principais parâmetros histomorfométricos estáticos e dinâmicos. Adaptado de Laowalert et al. (11).....	24
Tabela 6. Divisão dos artigos consoante categoria da DRC dos doentes.	33
Tabela 7. Relação entre biomarcadores e eventos adversos.....	48
Tabela 8. Tipos de osteodistrofia renal.	51
Tabela 9. Relação entre Atividade 18F e padrões histomorfométricos, avaliado através de Spearman rank correlation test. Adaptado de Aaltonen et al. (62).....	53
Tabela 10. Critérios para definição de DRC (Adaptada de KDIGO (1))	67
Tabela 11. Caracterização dos estudos incluídos.	69
Tabela 12. Avaliação da qualidade dos estudos incluídos	73

Lista de Acrónimos

AUC	Área <i>under the curve</i>
β -CTx	Telo-peptídeo c-terminal β -isomerizado
BFR/BS	Taxa de formação óssea por superfície óssea
CAA	Calcificações da aorta abdominal
CAP	<i>Cyclase-activating PTH fragment</i>
CIP	<i>Cyclase-inactive PTH fragment</i>
CTX	C-telo-peptídeo do colagénio tipo 1
CV	Calcificações vasculares
DKK1	Proteína 1 relacionada com dickkopf
DMO-DRC	Distúrbios minerais e ósseos associados à doença renal crónica
DMO	Densidade mineral óssea
DMP1	Proteína 1 da matriz da dentina
DOA	Doença óssea adinâmica
DRC	Doença renal crónica
DXA	Absorciometria por raios-x com dupla energia
FA	Fosfatase alcalina
FAO	Fosfatase alcalina óssea
FAT	Fosfatase alcalina total
FGF-21	Fator 21 de crescimento do fibroblasto
FGF-23	Fator 23 de crescimento do fibroblasto
HPT	Hiperparatiroidismo
HR-MRI	Ressonância magnética de alta resolução
iPTH	Paratormona intacta
MACCES	Eventos cardíacos e cerebrovasculares major
MEPE	Matriz extracelular de fosfoglicoproteína
NIH	<i>National heart, lung, and blood institute</i>
OC	Osteocalcina
OPG	Osteoprotegerina
P1NP	Pro-peptídeo amino-terminal do procolagénio tipo 1
PHTR1	Recetor nuclear 1 da hormona paratiroide
PRISMA	<i>Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses</i>
PTH	Paratormona
QCT	<i>Quantitative computed tomography</i>
RAC	Relação albumina-creatinina

RANK	Recetor ativador do fator nuclear kappa B
RANKL	Ligante do recetor ativador do fator nuclear kappa B
SA	Score de adragão
SK	Score de kauppila
TC	Tomografia computadorizada
TFG	Taxa de filtração glomerular
TMV	Turnover, mineralização e volume ósseo
TRAP-5b	Fosfatase ácida resistente ao ácido tartárico
TSR	Terapêutica de substituição da função renal
VPN	Valor preditivo negativo
VPP	Valor preditivo positivo

1. Introdução

A doença renal crónica (DRC) define-se pela presença de anomalias ao nível da estrutura e/ou função renal com duração superior a três meses. (1) Caracteriza-se pela presença de marcadores de lesão renal (incluindo albuminúria) e/ou por uma taxa de filtração glomerular (TFG) diminuída ($<60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$) (1) (Apêndice 1). Esta patologia pode ser classificada em estádios ou categorias consoante a TFG e com base nos níveis de albuminúria, respetivamente. (1) A DRC está associada ao desenvolvimento de alterações metabólicas e disrupção da homeostasia. São frequentes as alterações hidroeletrólíticas e ácido-base, mas especialmente os distúrbios do metabolismo mineral e ósseo, com impacto na qualidade de vida e prognóstico destes doentes. (2)

A nível mundial, a prevalência da DRC tem vindo a crescer ao longo dos anos, atingindo uma prevalência atual de cerca de 9%. (3) Aumentou cerca de 29,3% desde 1990 e é uma das mais importantes e impactantes doenças não comunicáveis do mundo. Paralelamente ao seu crescimento, a posição da DRC na lista de causas de morte global foi drasticamente alterada, passando da 27^a posição para a 18^a. (3–5)

A nível nacional, a DRC nos estádios 1 a 5 afeta já cerca de 20,9% da população portuguesa que frequenta os cuidados de saúde primários, acompanhando o crescimento crescente de comorbilidades como a diabetes mellitus, a obesidade e a hipertensão arterial. As prevalências de acordo com o estadio são 0,4% (estadio 1), 9,7% (estadio 2), 7,97% (estadio 3A), 2,11% (estadio 3B), 0,46% (estadio 4) e 0,08% (estadio 5), respetivamente. A região centro do país é a mais afetada. (6)

Tabela 1. Classificação da DRC com base na TFG. Adaptado de Levin et al. (1)

Estadio	TFG ml/min/1.73 m ²	Descrição
G1	≥ 90	Normal ou elevada
G2	60-89	Diminuição ligeira
G3a	45-59	Diminuição ligeira a moderada
G3b	30-44	Diminuição moderada a severa
G4	15-29	Diminuição grave
G5	<15	Falência renal

Tabela 2. Classificação da DRC com base na relação albumina-creatinina. Adaptado de Levin et al. (1)

Categoria	Relação Albumina-Creatinina (RAC)		Descrição
	mg/mmol	mg/g	
A1	<3	<30	Normal a aumento ligeiro
A2	3-30	30-300	Aumento moderado
A3	>30	>300	Aumento grave

Os idosos são o segmento da população mais afetado pela DRC. O estudo RENA, realizado na população portuguesa, mostrou que a idade média dos doentes com DRC foi 64,8 anos, sendo que mais de dois terços tinha idade superior a 60 anos. (6)

Os distúrbios minerais e ósseos associados à DRC (DMO-DRC) constituem umas das principais alterações encontradas nos idosos bem como na maioria dos doentes com DRC estadio 3-5 e na quase totalidade dos doentes que necessitam de diálise (estadio 5D). (1) Esta entidade define-se pela presença de um ou mais dos seguintes critérios: alterações do metabolismo do cálcio, fósforo, vitamina D ou paratormona (PTH); alterações na remodelação, mineralização ou volume ósseos; desenvolvimento de calcificações ectópicas como calcificações vasculares ou de outros tecidos moles. O termo osteodistrofia renal refere-se especificamente às alterações ósseas acima descritas e é um conceito histológico (2)

A classificação da osteodistrofia renal baseia-se no sistema TMV que é composto por três elementos: turnover ósseo (caracteriza a remodelação óssea), mineralização e volume ósseo. As doenças podem ser de baixa remodelação (doença adinâmica) ou de elevada remodelação (osteíte fibrose quística) com baixa mineralização óssea (osteomalacia) ou baixo volume ósseo (osteoporose) ou então possuem um padrão misto (osteodistrofia urémica mista). (2) A prevalência destas categorias vai sofrendo alterações consoante o estadio da DRC, sendo que a doença óssea adinâmica é mais comum em estádios iniciais e a osteíte fibrosa em estádios mais avançados. (7)

O diagnóstico da DMO-DRC pode ser realizado através de métodos invasivos e não invasivos. O diagnóstico não invasivo caracteriza-se pela utilização de biomarcadores, enzimas e metabolitos relacionados com os processos ósseos de formação e reabsorção. (2) Os biomarcadores devem ser possuidores de determinadas características de modo a melhorar a sua capacidade diagnóstica nomeadamente, especificidade óssea, possibilitar distinção entre formação e reabsorção óssea, independência relativamente à função renal, tipo de diálise, idade do doente e correlacionar-se com histomorfometria óssea, entre

outros. (2) Os biomarcadores podem ser divididos em séricos e histológicos e naqueles que são associados à formação ou reabsorção óssea. (8,9)

Tabela 3. Principais biomarcadores histológicos e séricos. Adaptado de Belino et al. (8)

Biomarcadores histológicos	Biomarcadores séricos
Osteoprotegerina (OPG)	Hormona da paratiroide (PTH)
Esclerostina	Esclerostina
Fator 23 de crescimento do fibroblasto (FGF23)	Fator 23 de crescimento do fibroblasto (FGF23)
Proteína 1 da matriz da dentina (DMP1)	Fosfatase alcalina específica óssea (FAO)
Proteína 1 relacionada com Dickkopf (DKK1)	Proteína 1 relacionada com Dickkopf (DKK1)
Mariz extracelular de fosfoglicoproteína (MEPE)	Fosfatase ácida resistente ao ácido tartárico (TRAP-5b)
Recetor nuclear 1 da hormona paratiroide (PHTR1)	C-Telopeptídeo do colagénio tipo 1 (CTX)
Recetor ativador do fator nuclear kappa B (RANK)	Propeptídeo amino-terminal do procolagénio tipo 1 (P1NP)
Ligante do recetor ativador do fator nuclear kappa B (RANKL)	α -Klotho
Osteocalcina (OC)	

Tabela 4. Principais biomarcadores com função de formação, reabsorção e regulação. Adaptado de Kuo et al. (9)

Regulação	Formação	Reabsorção
Osteoprotegerina (OPG)	Fosfatase alcalina óssea (FAO)	Fosfatase ácida resistente ao ácido tartárico (TRAP-5b)
Esclerostina	Osteocalcina (OC)	C-Telopeptídeo do colagénio tipo 1 (CTX)
Ligante do recetor ativador do fator nuclear kappa B (RANKL)	Propeptídeo amino-terminal do procolagénio tipo 1 (P1NP)	
Proteína 1 relacionada com Dickkopf (DKK1)	Proteína 1 da matriz da dentina (DMP1)	
Hormona da paratiroide (PTH)	Mariz extracelular de fosfoglicoproteína (MEPE)	
Fator 23 de crescimento do fibroblasto (FGF23)		
α -Klotho		

Alguns exames de imagem, que serão descritos em seguida, também podem ser utilizados como métodos não invasivos, mas habitualmente são um complemento à informação já obtida por outros métodos. (8)

Os métodos não invasivos são os mais amplamente disponíveis a nível nacional e internacional. Contudo, o diagnóstico definitivo através dos mesmos é um processo de elevada complexidade uma vez que ainda não existe nenhum biomarcador ou exame de imagem com sensibilidade e especificidade suficientes para substituir a biópsia óssea no diagnóstico histológico da osteodistrofia renal. (2) Acresce ainda o facto de, numa grande multiplicidade de casos, existirem outros elementos que podem prejudicar a interpretação dos resultados como comorbilidades associadas (ex. osteoporose), bem como certos

fármacos como os corticoides. (2) A biópsia óssea, método invasivo, é considerada o *gold-standard* da avaliação, permitindo a análise tanto do osso trabecular como cortical e dos parâmetros de turnover, mineralização e volume ósseo. (2,10) Apesar de corresponder a um método de diagnóstico invasivo, este é minimamente invasivo, praticamente indolor ou com desconforto mínimo, de fácil execução, com reduzidas complicações e muito baixa morbidade. (2,10) Todavia, é realizada em apenas alguns centros especializados europeus, conjugando ao facto de existir um número limitado de especialistas que sabem interpretar os resultados do procedimento. (2) Este método permite realizar uma análise histomorfométrica estática e dinâmica. (2,11)

Tabela 5. Principais parâmetros histomorfométricos estáticos e dinâmicos. Adaptado de Laowalert et al. (11)

Parâmetros estáticos	Parâmetros dinâmicos
BV/TV (volume de osso trabecular por volume de tecido)	MAR Taxa de mineralização óssea
OV/TV (volume de osteóide por volume de tecido)	MLT (tempo de atraso de mineralização)
OV/BV (volume de osteóide por volume de osso trabecular)	dL.S/BS Percentagem de superfície óssea ocupada com dupla marcação de tetraciclina
OS/BS (superfície de osteóide por superfície óssea)	sL.S/BS Percentagem de superfície óssea ocupada com apenas uma marcação de tetraciclina
O.Th (espessura osteóide)	BFR/BS (taxa de formação óssea por superfície óssea)
N. Oc/T. Ar (número de osteoclastos por área trabecular)	

A biópsia óssea é a única que por definição permite a aplicação do sistema TMV destacando-se o facto de que a alteração da mineralização óssea apenas poder ser diagnosticada através deste método. (10)

A combinação destes métodos diagnósticos biópsia óssea e biomarcadores, permite a obtenção de informação mais completa, uma vez que a biópsia analisa características presentes num determinado momento, enquanto os biomarcadores analisam tendo em conta uma evolução temporal. (2)

Os exames de imagem também desempenham um papel importante no diagnóstico não invasivo, com destaque para a absorciometria por raios-X com dupla energia (DXA), tomografia computadorizada quantitativa nas suas diferentes formas, e ressonância magnética de alta resolução (HR-MRI). (8) A sua relevância reside no facto de complementarem a informação disponibilizada, nomeadamente acerca da microestrutura óssea, através de métodos não invasivos. (8) Particularizando, a DXA permite calcular a densidade mineral óssea, correspondendo a um método célere e com uso de radiação mínimo, todavia pode apresentar valores semelhantes para diferentes categorias de

osteodistrofia renal, não sendo, portanto, um bom diferenciador entre elas. Não permite, igualmente, distinguir osso trabecular de cortical. (2,8) A tomografia computadorizada quantitativa, especificamente a de alta resolução, permite calcular parâmetros estruturais de osso trabecular e cortical, parâmetros volumétricos da densidade mineral óssea, bem como, caracterizar a microarquitetura trabecular. No entanto, não fornece dados de modo a retratar a atividade osteoblástica nem osteoclástica, e corresponde a um método dispendioso, estando disponível em reduzidos centros. (2,8) Por último, a HR-MRI não faz uso de radiação ionizante e possibilita a avaliação da microarquitetura trabecular, no entanto, está ainda em fase de investigação e disponível em poucos centros. (2,8)

As calcificações são outra característica associada aos DMO-DRC, surgindo com o evoluir da patologia, sendo os dois tipos principais as vasculares e as valvulares. A TC de multicortes é o método diagnóstico mais usado para identificar calcificações vasculares e é sobretudo utilizada na avaliação das artérias coronárias (angio-TC coronária), com boa sensibilidade e especificidade e valor prognóstico. (12) As radiografias simples, apesar de terem menos sensibilidade que a TC, também podem ser utilizadas para estimar o grau de calcificação vascular com utilidade prognóstica e auxiliar em decisões clínicas. (12) Os scores de Adragão (SA) e de Kauppila (SK) são os principais exemplos. (12) Relativamente ao SA, este avalia as calcificações presentes nas artérias ilíaca, femoral, radial e digital, e é calculado através da soma de 3 critérios, nomeadamente, ausência de calcificação (0 pontos), presença de calcificação unilateral (1 ponto) ou bilateral (2 pontos) em cada secção. Deste modo, os valores finais variam entre 0 a 8 pontos (0-4 nas mãos e 0-4 na pélvis). (12) Quanto mais elevados os valores obtidos, maior a associação com doença vascular, coronária e periférica, bem como, aumento do risco de mortalidade e hospitalizações. (12) O SK avalia a região anterior e posterior da aorta abdominal, estabelecendo associação entre essas regiões e o local em que as calcificações se localizam, nomeadamente, em frente às vértebras L1, L2, L3, L4. Este score é estabelecido de 1 a 3, sendo que 1 corresponde a pequena calcificação (1/3 da vértebra), 2 a moderada (2/3) e 3 a grande calcificação (>2/3). Os valores finais variam entre 0 e 24 pontos. (12) Valores elevados também se associam a aumento da mortalidade e risco de eventos cardiovasculares. (13)

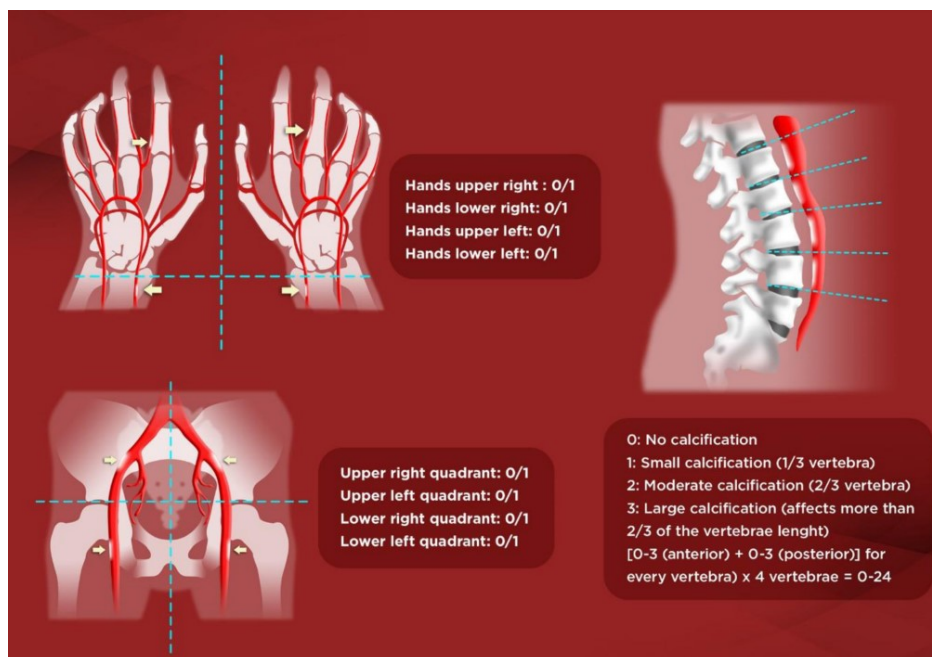


Figura 1. Score de Adragão e de Kaupilla. Retirada de Bover et al. (12)

O tratamento dos DMO-DRC obedece a critérios distintos consoante o estadio da DRC. Considerando a fisiopatologia, é de suma importância a prevenção e tratamento da hiperfosfatemia, hipocalcemia, deficiência de vitamina D e o hiperparatiroidismo secundário. (2) Estas alterações têm sido associadas a um aumento do risco de fraturas, eventos cardiovasculares e mortalidade. O tratamento é complexo, desafiante e exige uma boa adesão terapêutica por parte do doente, existindo ainda uma grande margem de otimização. (2,14)

Deste modo, a instituição de um tratamento adequado contribuirá para melhorar o prognóstico e a qualidade de vida apresentando-se como uma prioridade.

Outro dado de elevada pertinência, corresponde ao facto de a investigação nesta área ainda ser recente, tendo vindo a desenvolver-se principalmente ao longo das últimas duas décadas a nível nacional e internacional. (2) No entanto, os resultados alcançados são por vezes contraditórios e a evidência científica escassa, circunstâncias que motivaram a realização desta revisão sistemática.

Assim, conforme foi demonstrado, os distúrbios minerais e ósseos associados à DRC integram-se num conjunto de patologias com um significativo impacto prognóstico, exacerbado pelo facto de se associarem, numa multiplicidade de casos, a outras doenças ósseas características do envelhecimento, como a osteoporose. Dado o aumento progressivo da esperança média de vida, também se verifica um aumento da DMO-DRC, originando

aumento dos gastos em saúde, deterioração da qualidade de vida e aumento da mortalidade. O diagnóstico mais precoce e mais preciso permite uma melhor gestão terapêutica e redução da morbimortalidade secundária a esta condição, com efeitos positivos nos custos e ganhos em saúde.

2. Objetivos

Com esta revisão sistemática, pretende-se estudar o papel dos exames complementares de diagnóstico não invasivos (biomarcadores e exames de imagem) e invasivos (biópsia óssea) nos distúrbios minerais e ósseos associados à DRC, com o objetivo de melhorar o diagnóstico, gestão terapêutica e o prognóstico associados.

Pretende-se trazer uma nova visão sobre esta temática e aliar a revisão do conhecimento científico com um componente de aplicabilidade prática.

3. Materiais e Métodos

3.1. Registo e Regulamento

O protocolo desta revisão sistemática foi submetido na plataforma internacional de registo de revisões sistemáticas PROSPERO, no dia 30 de março de 2022. Devido à pandemia COVID-19, e na tentativa de foco nessa área, o registo ocorreu automaticamente, tendo sido obtido o código de registo CRD42022322208. O modelo PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) foi seguido na elaboração desta revisão.

3.2. Membros da Equipa de Revisão e Afiliações Organizacionais

A equipa de revisão constou de três elementos, dois dos quais correspondendo a uma equipa médica, composta por uma nefrologista e uma reumatologista, dotadas de experiência na área.

3.3. Seleção de Estudos

3.3.1. Descrição da Condição a Ser Estudada

Os distúrbios minerais e ósseas associados à DRC constituem a condição a ser estudada nesta revisão e como referido anteriormente englobam a presença de um ou mais dos seguintes critérios: alterações do metabolismo do cálcio, fósforo, vitamina D ou paratormona; alterações na remodelação, mineralização ou volume ósseos; desenvolvimento de calcificações ectópicas como calcificações vasculares ou de outros tecidos moles.

3.3.2. Critérios de Inclusão e Exclusão

Quanto aos critérios de inclusão estes correspondem a todos os artigos referentes à doença óssea e metabólica associada à doença renal crónica que se dedicaram ao estudo de exames complementares de diagnóstico não invasivo (biomarcadores ósseos e/ou exames de imagem) ou invasivo (biópsia óssea) e redigidos em português, inglês, espanhol e francês.

Os critérios de exclusão englobaram estudos com participantes de idade inferior a 18 anos, estudos realizados em animais, estudos cuja amostra representada seja inferior a 20 participantes, estudos com data de publicação anterior a 2000, estudos com ausência de

explicitação da metodologia utilizada, assim como *Case Reports*, *Systematic Reviews* e *Reviews*.

3.3.3. Estudos Elegíveis

Nesta revisão sistemática, foram incluídos estudos transversais (*cross-sectional*), estudos com casos em serie (*case series*), estudos de coorte e caso-controlo. No processo de seleção, artigos de revisão sistemática, apesar de não incluídos para a obtenção de resultados neste trabalho (dado que previsivelmente incluiriam estudos já captados pela pesquisa inicial), foram retidas para efeitos de discussão de resultados obtidos.

3.3.4. Resultados de Interesse

Os resultados de interesse visaram a capacidade discriminatória de diferentes biomarcadores e exames de imagem na diferenciação da doença óssea e metabólica na DRC. A seleção dos biomarcadores a ser estudados recaiu nos mais utilizados e com superior evidência científica. Foram considerados parâmetros de especificidade e sensibilidade, valores preditivos, rácios probabilísticos (*likelihood ratios*) e AUC (*área under the curve*). O diagnóstico foi baseado na integração de dados de análise de histomorfometria óssea, biomarcadores ósseos e critérios imagiológicos.

3.4. Fontes de pesquisa

Para a elaboração deste trabalho foram utilizadas duas bases de dados, Pubmed/Medline e Embase. A pesquisa na base de dados Pubmed foi realizada no dia 5 de fevereiro de 2022, correspondendo a um total de 496 resultados. A pesquisa na base de dados Embase foi efetuada no dia 6 de fevereiro de 2022, correspondendo a um total de 316 resultados.

Nas bases de dados foi empregue a seguinte combinação de termos “Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder”, “Bone biomarkers”, “Osteocalcin”, “Parathyroid hormone” (“PTH”), “Bone-specific alkaline phosphatase” (“bALP”), “Amino-terminal propeptide of type I procollagen” (“P1NP”), “Sclerostin”, “Dickkopf-related protein 1” (“DKK1”), “Tartrate-resistant acid phosphatase 5b” (“TRAP5b”), “Fibroblast growth factor 23” (“FGF23”), “Soluble α -Klotho”, “Dentin matrix protein” (“DMP1”), “Matrix extracellular phosphoglycoprotein” (“MEPE”), “Osteoprotegerin” (“OPG”), “Parathyroid hormone Type 1 receptor” (“PHTR1”), “Receptor Activator of Nuclear Factor-kappa B” (“RANK”), “Receptor activator of nuclear factor-kB ligand” (“rank ligand” ou “RANKL”), “Carboxy-terminal telopeptide of type I-collagen”, “Carboxy-terminal collagen crosslinks” (“CTX”), “Bone biopsy”, “Vascular calcification”, “Adragao score”, “Kauppila score”, “Diagnosis” e

"Prognosis". A estratégia de pesquisa detalhada, utilizada na Pubmed, encontra-se no Apêndice 2, tendo sido adaptada para a base de dados Embase.

A equipa de revisores realizou de forma independente um *screening* de títulos e abstracts para averiguação do cumprimento de critérios de inclusão e ausência de critérios de exclusão. Por último foi realizada a leitura dos artigos potencialmente elegíveis, com a objetivo de determinar a sua elegibilidade final mediante discussão conjunta.

3.5. Extração de dados

Os estudos foram selecionados de acordo com os critérios de inclusão e exclusão pré-definidos. O software EndNote foi usado para compilar e organizar os registos obtidos através da pesquisa. Adicionalmente, foram criadas tabelas de extração de dados, de modo a reunir e organizar as informações disponíveis e pertinentes de cada artigo, cujas categorias principais foram identificação dos autores, caracterização do estudo (ano, tipo de estudo, objetivo do mesmo, critérios de inclusão e exclusão), intervenção, definição de *outcome* e análise estatística, e caracterização da população (idade, estadio da DRC, resultados obtidos).

3.6. Análise da qualidade dos estudos

A ferramenta NIH (*National Heart, Lung, and Blood Institute*) foi utilizada com o intuito de avaliar o viés e a qualidade dos estudos selecionados.

4. Resultados

4.1. Revisão da Literatura

Como referido anteriormente, foram utilizadas duas bases de dados para a realização da revisão sistemática: Pubmed/Medline e Embase. No total, obtiveram-se 812 resultados dos quais 496 foram obtidos da Pubmed e 316 foram obtidos da Embase.

O software *EndNote* foi usado para compilar e organizar os registos obtidos através da pesquisa, tendo sido removidos 91 artigos por corresponderem a duplicados. Os restantes 721 foram sujeitos a um *screening* por título e *abstract* e, por último, leitura completa dos artigos potencialmente elegíveis. Após este processo, obtiveram-se 49 artigos, que foram incluídos na revisão.

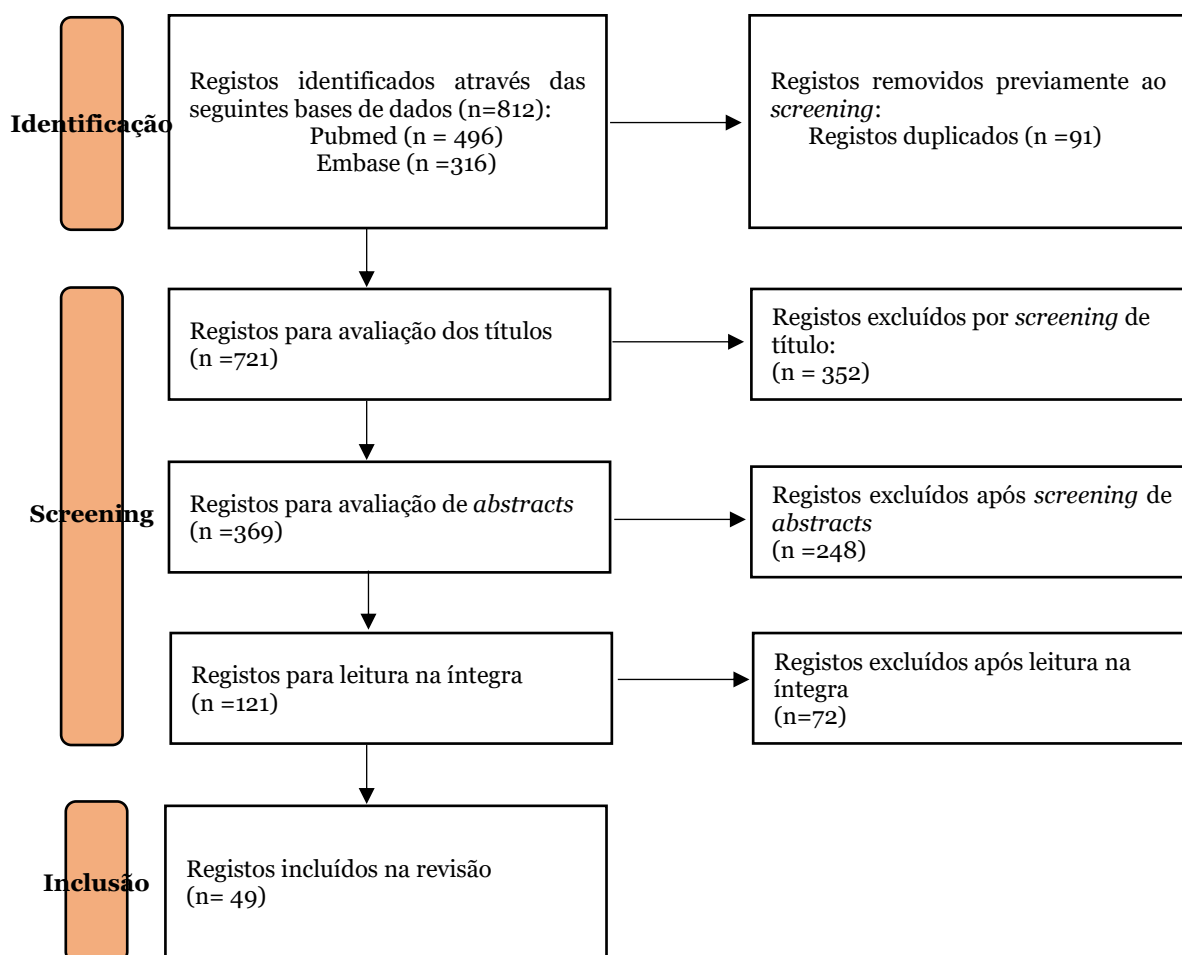


Figura 2. Fluxograma representativo das etapas empregues no processo de seleção (Adaptado de PRISMA 2020 *flow diagram*).

4.2. Caracterização dos Estudos

Foram incluídos 49 estudos na revisão cuja caracterização se encontra no apêndice 3.

Destes estudos, 8 incluíram doentes em estadio 1-5, 30 incluíram doentes em diálise (estadio 5D), 3 eram referentes a transplantados renais e 8 contemplavam diferentes categorias (mistas).

Tabela 6. Divisão dos artigos consoante categoria da DRC dos doentes.

Estadio 1 a 5	Diálise	Transplante	Categorias Mistas
8 artigos	30 artigos	3 artigos	8 artigos

Relativamente aos biomarcadores, 26 artigos abordam a hormona da paratiroide (PTH) (e as suas isoformas), 13 a fosfatase alcalina (FA) (incluindo fosfatase alcalina óssea - FAO), 7 a esclerostina, 6 a osteoprotegerina (OPG), 5 o fator de crescimento fibroblástico 23 (FGF23) (bem como o FGF-21), 3 a fosfatase ácida resistente ao ácido tartárico (TRAP-5B), o C-telopeptídeo do colagénio tipo 1 (CTX) e o propeptídeo amino-terminal do procolagénio tipo 1 (P1NP), 2 a proteína 1 relacionada com dickkopf (DKK-1) e a osteocalcina (OC), e 1 o klotho.

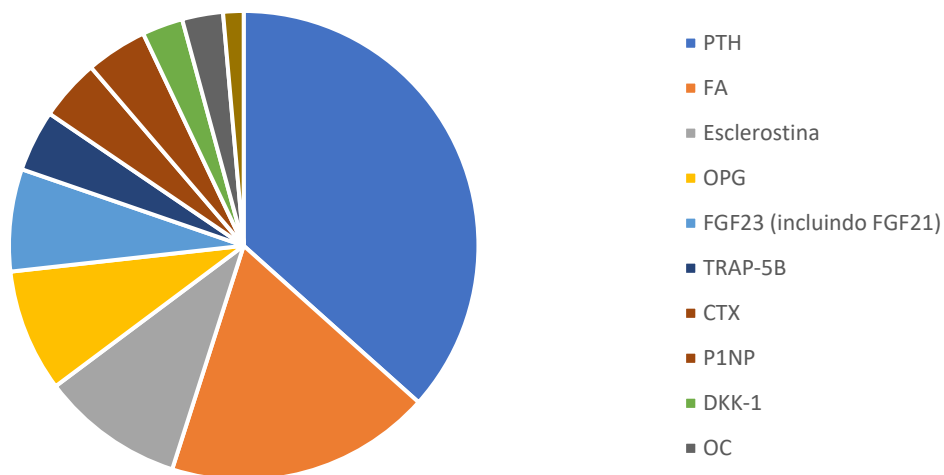


Figura 3. Divisão dos artigos consoante biomarcadores mencionados.

Em cada secção referente a biomarcadores, a informação foi agrupada consoante a categoria de DRC dos participantes, abordando-se a sua capacidade diagnóstica, relação com eventos adversos e relação com calcificações vasculares. Os tipos de osteodistrofia renal, presentes na população em estudo, e as técnicas de imagem, foram pontos adicionais reportados e analisados.

4.3. Avaliação da qualidade dos estudos

Como mencionado anteriormente, a qualidade dos estudos foi avaliada através da ferramenta da plataforma *National Heart, Lung, and Blood Institute* (NIH). Todos os 49 estudos analisados apresentaram nível de qualidade suficiente a alta, nenhum sendo classificado na categoria insuficiente. (Apêndice 4)

4.4. Biomarcadores

4.4.1. Capacidade diagnóstica dos biomarcadores

A **PTH** nos artigos selecionados pode ser classificada em PTH intacta (iPTH), PTH total (tPTH) e fragmentos PTH 1-84 e PTH 7-84.

Relativamente à PTH, três estudos têm como população de base doentes em diálise. O estudo de Sánchez et al. (n=57 doentes em diálise peritoneal), demonstrou valores de PTH menores no grupo de doentes com doença óssea adinâmica. Os níveis de PTH permitiram a diferenciação entre doença de baixo e alto turnover, para valores inferiores a 150 pg/mL (VPP=97%; sensibilidade=91,6%, especificidade=95,2%) e superiores a 450 pg/mL (VPP=100%; sensibilidade=19%; especificidade=100%), respetivamente. O mesmo estudo demonstrou uma correlação positiva entre a PTH e todos os parâmetros histomorfométricos analisados, nomeadamente, volume de osteóide, superfície osteóide, espessura do osteóide, área de superfície osteoblástica e osteoclástica, volume de fibrose, superfície de fibrose, taxa de aposição mineral e taxa de formação óssea ($p < 0,05$, em todos). (15)

O estudo de Haarhaus et al. (n=40 doentes em hemodiálise), também demonstrou correlação entre a PTH e parâmetros de turnover ósseo e mineralização, nomeadamente, de forma positiva com a área de superfície osteoblástica, atividade osteoblástica, taxa de formação óssea, taxa de aposição mineral e superfície de mineralização/superfície óssea, e de forma negativa com o tempo de atraso de mineralização ($p < 0,05$, em todos). (16) Reportou ainda que a PTH demonstrou precisão diagnóstica na distinção entre baixo e não baixo turnover ósseo. Em particular, inferem que a presença de níveis de PTH elevados são úteis para o diagnóstico de não baixo turnover ósseo (AUC de 0,85), tendo reportado níveis mais baixos de PTH em pacientes com baixo turnover (valor médio de 83 pg/mL) comparativamente aos com não baixo turnover (valor médio de 270 pg/mL, $p = 0,01$). (16)

O estudo de Paola et al. (n=90 doentes em hemodiálise) mostrou, na análise univariada, uma correlação positiva entre turnover ósseo elevado e PTH, fósforo ($p = 0,01$) e o produto fosfocálcico ($p = 0,01$) todavia, quando usada a análise multivariada, apenas a PTH manteve

o poder preditivo significativo no diagnóstico de doença de alto turnover ósseo ($p=0,04$). (17)

Graciolli et al. ($n=148$), demonstraram que em pacientes em hemodiálise, este biomarcador apresentou valores mais elevados, comparativamente a doentes de estádios 2-3 ($p<0,05$). (18)

Em transplantados, no estudo de Keronen et al. ($n=114$), foram descritos níveis superiores de PTH no grupo de turnover ósseo elevado (valor médio de 140 ng/L) comparativamente ao grupo de turnover normal/baixo (valor médio de 107 ng/L) ($p=0,007$). Concluíram, igualmente, através da análise de regressão logística, que este biomarcador apresenta AUC de 0,661 na predição de alto turnover ósseo (valor subótimo). (19)

iPTH

iPTH foi o foco principal estudo de alguns dos artigos incluídos nesta revisão. Na população em pré-diálise, o estudo de Bervoet et al. ($n=84$) reportou que a iPTH apresentou poder discriminativo significativo (AUC=0,752) no diagnóstico de doença óssea adinâmica relativamente a outras formas de osteodistrofia renal – no entanto apresentou baixa especificidade (53%) e sensibilidade de (78%). (20) Especificamente, em doentes nos estádios 4-5, incluindo alguns doentes em diálise, o estudo de Salam et al. ($n=69$), demonstrou correlação positiva entre este biomarcador e o turnover ósseo, avaliado pela taxa de formação óssea ($p<0,01$). Apresentou capacidade em distinguir alto de não alto turnover ósseo (*cutoff* >327 pg/ml, AUC de 0,76), todavia a sua capacidade em distinguir baixo turnover ósseo foi menor (*cutoff* ≤ 183 pg/ml, AUC de 0,563). (21) Gomes et al. ($n=131$), em doentes com estadio 3-5, relataram a importância do controle precoce da iPTH (e da acidose metabólica), com o objetivo de evitar o desenvolvimento de alterações major no metabolismo fosfocálcico e ósseo, com conseqüente aumento do risco de fraturas e calcificações vasculares. (22)

Já em pacientes em diálise, diversos estudos evidenciaram uma relação entre este biomarcador e os parâmetros histomorfométricos. No estudo realizado por Cejka et al. em 60 doentes hemodialisados, este biomarcador apresentou correlações positivas significativas com o número de osteoblastos e osteoclastos por perímetro ósseo e correlação negativa significativa com a taxa de formação óssea por osteoblasto, na análise não ajustada ($p<0,05$ para todos). As associações com o número e função dos osteoblastos foram mantidas nas análises de regressão linear após ajuste ($p<0,006$), enquanto a associação com o número de osteoclastos foi perdida. (23) No estudo desenvolvido por Jarava et al.,

em doentes hemodialisados (n=73), comprovou-se também que a iPTH foi o marcador que melhor se correlacionou com os parâmetros de histomorfometria, evidenciando relação positiva com a superfície osteoblástica ativa ($p<0,001$), superfície de reabsorção ativa ($p<0,001$), número de osteoclastos por mm^2 ($p<0,001$), volume ósseo total ($p<0,001$), volume de osteoide ($p<0,01$), volume de fibrose ($p<0,001$), velocidade de aposição ($p<0,001$), formação óssea por superfície trabecular total ($p<0,001$), formação óssea referida a superfície de formação ($p<0,001$). Pelo contrário, relacionou-se de modo negativo com o tempo de atraso de mineralização ($p<0,001$) e com a área de superfície de osteoblastos ($p<0,001$). (24)

Já o estudo de Coen et al., avaliou e comparou doentes em pré-diálise e hemodiálise, demonstrando uma forte correlação positiva entre a iPTH e a área de superfície dos osteoblastos (0,794) em pacientes em pré-diálise. Em doentes em diálise, foi também encontrada uma correlação positiva entre a iPTH sérica e a área de superfície de osteoblastos (0,727) bem como com a área de superfície de osteoclastos (0,656), taxa de mineralização óssea (0,722) e taxa de formação óssea (0,680). (25) Adicionalmente, foi realizada uma análise discriminativa na identificação de baixo turnover ósseo (doença óssea adinâmica e doença mista) comparativamente a outros tipos histológicos, sendo que a iPTH sérica mostrou melhores resultados de valor preditivo positivo (VPP), valor preditivo negativo (VPN) e especificidade no grupo hemodiálise (em pré-diálise, dois valores *cutoff* de iPTH, 75pg/mL e 100pg/mL, com VPP de 50% e 42,3%, VPN de 93,8% e 92,9%, especificidade de 0,732 e 0,634 e *Youden index* de 0,573 e 0,479, respetivamente; em hemodialisados, os valores de *cutoff* foram 100pg/mL e 150 pg/mL, com VPP de 61,1% e 54,2%, VPN de 94,4% e 96,4%, especificidade de 0,923 e 0,879 e *Youden index* de 0,610 e 0,690, respetivamente). Concluíram que o valor preditivo da iPTH é superior em pacientes em hemodiálise do que em pré-diálise, no diagnóstico não invasivo da doença óssea renal. (25) No estudo de Liangos et al., ao avaliar uma população semelhante (n=105), o nível de iPTH foi positivamente associado ao achado histológico de doença de alto turnover na biópsia óssea em pacientes com DRC, tanto em hemodiálise ($p<0,001$ e na análise ROC $p=0,003$, *cutoff* de 12,8pmol/L (120,7pg/ml)) como nos estádios 3-5 ($p=0,001$ e na análise ROC $p=0,019$, *cutoff* de 13,5pmol/l (136,7pg/ml)). (26)

Relativamente a estudos exclusivamente em população de hemodialisados, Jarava et al. relatou que a iPTH foi o parâmetro que apresentou a maior diferença entre doença de baixo versus elevado turnover ósseo e o que melhor separou os diferentes grupos entre si. (24)

Também Sprague et al., em doentes sob diálise (n=492), concluíram que a iPTH possibilita a distinção entre alto turnover ósseo e não alto turnover (*cutoff* de 323 pg/mL e AUC de

0,724), e a identificação de baixo turnover (*cutoff* de 103,8 pg/mL e AUC de 0,701). (27) O mesmo estudo avaliou a tPTH demonstrando poder na distinção entre baixo turnover ósseo de não baixo turnover (*cutoff* de 48pg/mL e AUC de 0,712), sendo que a identificação de alto turnover não apresentou resultados considerados adequados (*cutoff* de 61,4 pg/mL e AUC de 0,678). Na análise multivariada, todos estes resultados mantiveram significância estatística ($P < 0,001$). (27)

Laowalert et al., apresentou resultados similares, com a iPTH a demonstrar capacidade diagnóstica em diferenciar alto de baixo turnover ósseo (AUC de 0,833 e $p < 0,008$). (11)

O estudo de Crisafulli et al. (n=36), verificou que o grupo com iPTH <150 ng/L e OPG <14 pmol/L séricas comparativamente ao grupo com iPTH >150 ng/L e OPG <14 pmol/L., apresentou um menor valor de FAO, OC, colocando a possibilidade de que a PTH, em pacientes com OGP <14 ng/L pode identificar menor qualidade óssea e turnover ósseo ($p < 0,05$). (28)

No estudo de Rojas González et al., a iPTH 1-84 exibiu capacidade de diagnosticar turnover ósseo elevado, quando usados intervalos de valores superiores a 600pg/ml em doentes hemodialisados (n=88). (29)

Relativamente a fragmentos de PTH, o estudo de Fehr et al., realizado em 54 doentes hemodialisados, não demonstrou benefício clínico na medição dos mesmos (com o ensaio *Scanti-bodies*) ao usar a relação CAP/CIP (CAP – *cyclase-activating PTH fragment*; CIP – *cyclase-inactive PTH fragment*) para o diagnóstico de doença óssea de baixo turnover. Todavia, foram referidas correlações de valor significativo entre iPTH e tPTH ($r = 0,94$), tPTH e CAP ($r = 0,98$) e tPTH e CIP ($r = 0,92$) ($P < 0,0001$). (30)

Também Coen et al (n=35 doentes em hemodiálise) direcionou o seu estudo para os fragmentos de PTH, nomeadamente, PTH 1-84 e PTH 7-84, concluindo que a razão entre estes 2 fragmentos não corresponde a um bom marcador de baixo turnover ósseo (AUC=0,538; $p < 0,01$). (31)

Fator de crescimento fibroblástico 23 (FGF23) e fator de crescimento fibroblástico 21 (FGF21)

Dois estudos, Yavropoulou et al. e Zhu et al, com 50 e 339 doentes, respetivamente, abordam este biomarcador, tendo como base uma população de hemodialisados. O estudo de Yavropoulou et al. demonstrou níveis mais elevados de FGF-23 sérico comparativamente a controlos ($p < 0,001$), mantendo a significância estatística após ajustes. (32) O estudo de

Graciolli et al., com 148 doentes de categorias mistas, demonstrou resultados semelhantes, apresentando níveis mais elevados deste biomarcador em hemodialisados, comparativamente a estadio 2-3 ($P < 0.05$). (18)

Zhu et al. abordaram outro biomarcador, também pertencente à família dos fatores de crescimento dos fibroblastos (FGF), o FGF-21. Neste estudo, os níveis séricos de FGF-21 foram significativamente mais elevados no grupo com osteoporose ($P < 0,001$) e o FGF-21 isolado ou combinado com a idade provou poder ser um biomarcador preditivo para osteoporose nesta população ($p < 0,001$). (33) Relativamente ao FGF-23 sérico, os seus valores não apresentaram variação significativa entre os grupos com e sem osteoporose ($p = 0,804$). (33)

Osteoprotegerina (OPG)

A OPG foi alvo de estudo por vários autores, revelando bons resultados no que concerne às funcionalidades possíveis desempenhadas pela OPG, tendo como população de base hemodialisados.

O estudo de Coen et al. ($n=39$) sugeriu que este biomarcador pode ser útil em distinguir a doença óssea de baixo turnover da doença de alto turnover, especialmente para valores de $PTH \leq 300$ pg/ul, uma vez que quando apresentados estes níveis séricos de PTH, o valor médio de OPG sérica foi significativamente menor nos casos de doença óssea adinâmica (DOA) do que nos casos de hiperparatiroidismo (HPT) e osteodistrofia mista (OM) ($p < 0,03$). (34) Após exclusão dos doentes com doença de baixo turnover, foi observada uma correlação negativa entre a OPG e a área de superfície de reabsorção óssea ($p < 0,05$). Após seleção dos doentes com diagnóstico histológico de doença de alto turnover ou mista e níveis de $iPTH \leq 1000$ pg/ml, a OPG estava inversamente correlacionada com a PTH intacta ($p < 0,05$), a PTH_{1-84} ($p < 0,05$) e a PTH total ($p < 0,05$). A nível histológico, a área de superfície de osteoblastos ($p < 0,05$), a taxa de formação óssea ($p < 0,05$) e a espessura de osteoide ($p < 0,05$) correlacionaram-se também inversamente com a OPG. (34) O estudo de Crisafulli et al. ($n=36$), também comprovou a existência de uma correlação entre a OPG e a PTH séricas, particularmente com a forma intacta. Verificou-se que o grupo com $iPTH > 150$ ng/L e $OPG > 14$ pmol/L comparativamente ao grupo com $iPTH > 150$ ng/L e $OPG < 14$ pmol/L., apresentou um menor valor de densidade mineral óssea trabecular, colocando a possibilidade de a OPG poder ser usada em pacientes com $PTH > 150$ ng/L para identificar maior perda óssea trabecular. Adicionalmente, demonstrou que em pacientes com valores elevados deste biomarcador, os valores de densidade mineral óssea da coluna lombar

($p < 0,005$), trocantérica ($p < 0,01$) e do triângulo de Ward ($p < 0,001$) foram significativamente menores do que os verificados no grupo com níveis baixos de OPG. (28)

Haas et al.($n=26$), encontrou níveis de OPG séricos significativamente mais baixos em pacientes com doença óssea de alto turnover comparativamente a turnover normal ou baixo ($p < 0,05$). Saliou que uma combinação de OPG e iPTH séricos permitiu um diagnóstico mais preciso de osteodistrofia renal, especificamente, na distinção entre alto turnover ósseo e turnover normal ou baixo. (35)

Outro estudo, que envolveu 60 doentes com DRC estadio 1-5 e 18 em diálise, desenvolvido por Jiang et al., concluiu que este biomarcador pode desempenhar um importante papel no diagnóstico precoce dos DMO-DRC. Evidenciou a ausência de diferenças estatisticamente significativas nos níveis séricos de OPG em doentes com DRC estadio 1 e 2, porém os níveis deste biomarcador aumentaram significativamente em pacientes com DRC estadios 3-5 ($p < 0,05$, em comparação a DRC1). Este foi um dos biomarcadores cujas alterações se verificaram desde uma fase precoce da DRC, apresentando variação inversa com a taxa de filtração glomerular. ($r = -0,601$, $p < 0,05$). (36)

O estudo de Gracioli et al., com 148 doentes de categorias mistas, demonstrou resultados semelhantes, uma vez que os níveis deste biomarcador foram mais elevados em hemodialisados, comparativamente a estadio 2-3 ($P < 0,05$). Relatam, igualmente, um aumento deste biomarcador com a progressão da doença. (18)

Osteocalcina (OC)

Este biomarcador foi avaliado em doentes em pré-diálise no estudo de Bervoet et al.($n=84$), tendo apresentado poder discriminativo para diferenciar doença óssea adinâmica de outros tipos de osteodistrofia renal. Níveis séricos isolados de OC de 41 g/L ou menos ($\leq 7,0$ nmol/L) demonstraram sensibilidade de 83% e especificidade de 67% para o diagnóstico de doença óssea adinâmica. No entanto, a valor preditivo positivo para a população em estudo foi de apenas 47%. (20)

No estudo de Shidara et al. ($n=58$), realizado em hemodialisados, níveis mais elevados de OC intacta estiveram associados a perda mais rápida de osso cortical ($p = 0,001$). (37)

Fosfatase alcalina (FA) e isoenzima fosfatase alcalina óssea (FAO)

Relativamente à FAO e de forma semelhante à osteocalcina, o estudo de Bervoet et al. acima mencionado demonstrou que este biomarcador também é útil na diferenciação da doença óssea adinâmica em doentes em pré-diálise (AUC=0,786; sensibilidade=83%; especificidade=66%). Neste estudo os autores consideraram a doença óssea adinâmica e o osso normal como um grupo único, atendendo ao facto de que muitos investigadores não consideram o osso normal na classificação. Nestas condições, este grupo de doentes pôde ser melhor detetado perante valores de FAO \leq 25U/L e FA \leq 84U/L com sensibilidade de 72% e 88%, especificidade de 76% e 60% e valores preditivos positivos de 89% e 85%, respetivamente. (20)

O estudo de Salam et al. (n=69), em doentes com DRC nos estadios 4-5 incluindo alguns doentes em diálise, avaliou a fosfatase alcalina total (FAT), e a FAO, sendo que ambas demonstraram correlação positiva com o turnover ósseo (FAT: rho=0,506, p<0,001; FAO: rho=0,506, p<0,001). Mais especificamente, demonstraram poder em distinguir baixo de não baixo turnover ósseo (FAT: *cutoff* \leq 88IU/L, AUC de 0,753; FAO: *cutoff* \leq 21 μ g/L, AUC de 0,824) e alto de não alto turnover (FAT: *cutoff* <102 IU/L, AUC de 0,670; FAO: *cutoff* >31 μ g/L, AUC de 0,750). (21)

Já o estudo de Liangos et al. (n=105) reportou que a FAO foi associada positivamente ao diagnóstico histológico de doença de alto turnover em doentes com DRC estadio 3-5 considerando valores de *cutoff* de 19,8 U/L (p=0,01 e na análise ROC p=0,013) mas o mesmo não se verificou nos doentes em hemodiálise. (26) No entanto, num estudo de maiores dimensões realizado por Sprague et al, em 492 doentes hemodialisados, a FAO possibilitou a distinção entre alto turnover ósseo de não alto turnover (*cutoff* de 42,1 pg/mL e AUC de 0,711), e a identificação de baixo turnover (*cutoff* de 33,1 pg/mL e AUC de 0,757). (27)

Malluche et al. (n=89), verificou que a FAO sérica correspondeu a um marcador útil de perda óssea nos doentes hemodialisados. Os níveis basais de FAO foram em média normais altos (55U/L) e demonstraram ser protetores relativamente à perda a 2 anos da densidade mineral óssea total da anca (p = 0,002), massa cortical (p = 0,010) e volume cortical (p = 0,003), mas não para massa trabecular ou alterações de volume trabecular. Na análise ajustada, continuou a manter-se a significância estatística. (38) No estudo de Cavalier et al. (n=73) a FAO demonstrou ser o melhor biomarcador, comparativamente aos demais, no diagnóstico de doença óssea metabólica sendo que 62% dos doentes tinham níveis de FAO>10 ug/L. (39)

O estudo conduzido por Haarhaus et al. (n=40) concluiu que a FAO e a sua isoforma B1x têm precisão diagnóstica semelhante em distinguir baixo turnover ósseo e não baixo turnover em doentes hemodialisados. Mais especificamente, inferem que a presença de B1x é útil no diagnóstico de baixo turnover ósseo (AUC de 0,83), enquanto níveis de FAO elevados são úteis para o diagnóstico de não baixo turnover ósseo (AUC de 0,89). (16) Reportaram níveis mais baixos de FAO em pacientes com baixo turnover (valor médio de 22,4 U/L) comparativamente aos com não baixo turnover (valor médio de 47,7 U/L) (p=0,01). Relativamente à associação entre estes marcadores e a análise histomorfométrica, a FAO correlacionou-se com vários parâmetros de turnover ósseo e mineralização, nomeadamente correlacionou-se positivamente com a área de superfície osteoblástica, atividade osteoblástica, taxa de formação óssea, taxa de aposição mineral, superfície de mineralização/superfície óssea e negativamente com o tempo de atraso de mineralização (p<0,05, em todos). No que concerne às isoformas, apenas a B1x apresentou correlação com estes mesmos parâmetros, mas de forma inversa à apresentada pela FAO (p<0,05). (16) Pacientes com B1x detetável, em relação a pacientes com B1x ausente, apresentaram número significativamente menor de osteoblastos (valor médio de 33,5 no/100mm versus 178, p<0,001), taxa de aposição mineral (valor médio de 0,52 $\mu\text{m}/\text{d}$ versus 0,83, p=0,02), área de superfície de mineralização (valor médio de 3,17% versus 6,52%, p=0,02), taxa de formação óssea (valor médio 0,55 $\text{mm}^3/\text{cm}^2/\text{y}$ versus 2,43, p=0,02), frequência de ativação (valor médio 0,16 y^{-1} versus 0,57, p=0,02) e atividade osteoblástica (valor médio 0,14%/d versus 0,49, p=0,02). Contrariamente, o tempo de atraso de mineralização foi significativamente maior em pacientes com B1x detetável (225d versus 70,1d, p=0,01). (16)

Relativamente à FAT, em pacientes em pré-diálise, no estudo já referido de Bervoet et al., níveis de fosfatase alcalina total (FAT) ≤ 84 U/L mostraram poder discriminativo entre DOA ou “osso normal” e outros tipos de osteodistrofia renal (sensibilidade de 88%, especificidade de 60%, valor preditivo positivo de 85% e negativo de 89%). (20)

Relativamente a doentes hemodialisados, Rojas González et al. (n=88) demonstraram que a medição da FAT pode ser considerada uma alternativa para avaliar a presença de doença óssea metabólica. Níveis de FAT $\geq 300-350$ UI/L foram associados a uma alta probabilidade de apresentar doença de alto turnover ósseo (FAT ≥ 300 : especificidade de 96,7%, valor preditivo positivo de 77,2%, valor preditivo negativo de 88,5%). Todavia, apresenta *likelihood ratios* negativos elevados (>10), o que contribui para a existência de falsos negativos. (29)

Em população de categoria mista, o estudo de Graciolli et al., com 148 doentes, demonstrou níveis mais elevados deste biomarcador em hemodialisados em comparação ao estadio 2-3 ($P < 0.05$). (18)

Quanto aos transplantados renais, foram descritos níveis superiores de FA no grupo de turnover ósseo elevado (valor médio de 94 U/L) comparativamente ao grupo de turnover normal/baixo (valor médio de 74U/L) ($p = 0,001$), no estudo de Keronen et al. Na análise de regressão logística, a FA demonstrou os melhores resultados na predição de alto turnover ósseo ($AUC = 0,704$). (19)

Esclerostina

Relativamente ao marcador esclerostina, no estudo de Bruzzese et al., apresentou níveis mais elevados em pacientes hemodialisados ($n = 21$) comparativamente a indivíduos saudáveis ($p < 0,0001$), e apresentou uma redução quando comparadas amostras pré-diálise às realizadas após a mesma ($p = 0,008$), demonstrando ser dialisável. (40)

O estudo de Jørgensen et al mostrou que os pacientes em diálise ($n = 157$) apresentaram níveis de esclerostina mais elevados do que os pacientes em pré-diálise ($p = 0,001$). (41) Relativamente aos pacientes em pré-diálise, o estudo de Forster et al. ($n = 90$) reportou níveis significativamente elevados de esclerostina à medida que a mTFG (taxa de filtração glomerular média) diminui ($p < 0,01$). (42) Também em doentes em diálise ($n = 60$), no estudo de Cejka et al, a esclerostina mostrou associações negativas com parâmetros de turnover ósseo, nomeadamente, frequência de ativação (Ac.f.) e taxa de formação óssea (BFR/BS) em análises não ajustadas ($p < 0.05$ em ambas) e ajustadas ($p < 0.003$ e $p < 0.007$, respetivamente). Relativamente a outros parâmetros, a esclerostina demonstrou associação negativa com o número de osteoblastos ($p < 0.05$), a qual permaneceu significativa na regressão linear ($p < 0,01$). A esclerostina não foi associada a parâmetros de mineralização óssea. (23)

No estudo de Malluche et al. ($n = 97$ doentes hemodialisados), foi demonstrado que a esclerostina corresponde a um marcador útil de perda óssea na DRC-5D. A esclerostina apresentou correlações inversas com DMO ($p < 0,001$), alterações da massa cortical ($p = 0,002$) e volume cortical ($p = 0,002$), com valores mais elevados associados a perda de maior volume cortical. Todavia, não se correlacionou com alterações ósseas trabeculares. Na análise ajustada, estas relações permaneceram significativas (DMO: $p < 0,001$; massa cortical: $p = 0,001$; volume cortical: $p < 0,001$). (38)

Proteína 1 relacionada com dickkopf (DKK1)

No que concerne à proteína 1 relacionada com Dickkopf, o estudo de Forster et al., cuja amostra correspondia a 90 doentes com DRC estadios 1-5, demonstrou níveis significativamente mais baixos de DKK1 à medida que a mTFG diminuiu ($p < 0,01$). (42) O rácio DKK1/esclerostina correlacionou-se positivamente com a mTFG. Os níveis de DKK1 variaram paralelamente à TFG, com valores mais baixos à medida que a TFG foi reduzindo ($p < 0,0001$). (42)

No estudo de Cejka et al., em pacientes hemodialisados ($n=60$), não foi demonstrada associação estatisticamente significativa entre este biomarcador e parâmetros histomorfométricos de turnover, mineralização e volume. (23)

Fosfatase ácida resistente ao ácido tartárico (TRAP 5b)

Em relação ao TRAP 5b, o estudo de Salam et al., realizado em 69 doentes nos estadios 4-5 incluindo alguns doentes em diálise, demonstrou correlação positiva entre este biomarcador e o turnover ósseo, avaliado pela taxa de formação óssea ($\rho=0,506$, $p < 0,01$). Especificamente, demonstrou capacidade diagnóstica em distinguir baixo de não baixo turnover ósseo ($cutoff \leq 4,6$ U/L, AUC de 0,799), bem como de alto de não alto turnover ($cutoff > 4,6$ U/L, AUC de 0,710). (21)

O estudo de Małyszko et al. analisou três populações distintas: transplantados ($n=45$) e dois grupos de dialisados, hemodialisados ($n=45$) e em diálise peritoneal ($n=25$). Demonstraram que nos doentes em diálise o valor de TRAP5b foi significativamente mais elevado comparativamente ao grupo de controlo (saúdáveis) ($p < 0,05$), sendo normal na população de transplantados. Particularizando, em transplantados, o TRAP 5b correlacionou-se de forma positiva com o marcador de formação óssea fosfatase alcalina ($r=0,32$, $p=0,01$), com o marcador de reabsorção telopeptídeo C-terminal do procolagénio tipo 1 (P1CP) ($r=0,42$; $p=0,005$) e com a PTH ($r=0,42$, $p=0,005$). Em pacientes hemodialisados, a TRAP 5b correlacionou-se significativamente com a PTH ($r=0,40$, $p=0,008$). Em pacientes em diálise peritoneal, a TRAP 5b correlacionou-se com o P1CP, mas sem significância estatística ($r=0,44$, $p=0,33$). Face aos resultados, os autores concluíram que o TRAP 5b poderá ter utilidade como marcador de reabsorção óssea, uma vez que se correlacionou principalmente com marcadores de reabsorção. (43)

O estudo Shidara et al., realizado em 58 doentes hemodialisados, comprovou estes mesmos resultados, concluindo, de igual modo, que este biomarcador pode desempenhar um papel clinicamente relevante na avaliação da reabsorção óssea. O aumento progressivo dos níveis

de TRAP5b estiveram associados a perda mais rápida de osso cortical ($p=0,037$). TRAP5b sérico associou-se de modo positivo ao N-Telopeptídeo do colagénio tipo 1- NTX ($p<0,0001$), PTH intacta sérico ($p<0,0002$) e aos marcadores de formação óssea FAO sérica ($p<0,0001$) e osteocalcina ($p<0,0001$). (37)

C-Telopeptídeo do colagénio tipo 1 (CTX)

Relativamente ao CTX, o estudo de Salam et al., realizado em 69 doentes nos estadios 4-5 incluindo alguns doentes em diálise, demonstrou correlação positiva entre este biomarcador e o turnover ósseo, avaliado pela taxa de formação óssea ($\rho=0,644$, $p<0,001$). Provada, igualmente, a sua capacidade diagnóstica em identificar baixo (*cutoff* $\leq 0,84$ ng/ml, AUC de 0,766) e alto turnover ósseo (*cutoff* $> 2,39$ ng/ml, AUC de 0,762). (21)

No estudo de Okuno et al., realizado em 160 doentes em hemodiálise, ficou demonstrado que o telopeptídeo C-terminal β -isomerizado (β -CTx) corresponde a um marcador útil que reflete a reabsorção óssea cortical. O seu nível sérico médio foi 4,4 vezes superior ao valor normal característico da população saudável. Apresentou correlação significativa positiva com outros biomarcadores de reabsorção óssea (piridinolina sérica e deoxipiridinolina, ambos com $p<0,01$), PTH intacto ($P<0,01$) bem como marcadores de formação óssea (FAO e osteocalcina com $P<0,01$). Mostrou correlação negativa significativa com a alteração da DMO no terço distal do rádio durante o período de 2 anos ($r=-0,25$, $P<0,01$). (44)

Oliveri et al. analisaram doentes em pré-diálise ($n=43$) e hemodiálise ($n=49$), concluindo que o β -CTx sérico constitui uma ferramenta útil para seguimento dos doentes com patologia renal. Cerca de 54% dos doentes em pré-diálise e 20% dos hemodialisados apresentavam níveis de iPTH dentro da normalidade (<65 pg/ml). Nesta faixa de doentes, os níveis de β CTXs aumentaram progressivamente à medida que a função renal diminuiu. Os doentes em pré-diálise tinham níveis de β CTXs mais elevados comparativamente aos controlos ($p<0,05$), tal como os hemodialisados ($p<0,05$), que também apresentavam valores de β CTXs significativamente mais elevados que os doentes em pré-dialise ($p<0,05$). Em ambos os grupos, níveis mais elevados de β -CTx corresponderam a níveis mais elevados de iPTH, existindo correlação linear significativa entre estes parâmetros. (45)

Propeptídeo amino-terminal do procolagénio tipo 1 (P1NP)

O estudo de Salam et al., com população de categoria mista ($n=69$, DRC estadios 4-5, alguns em diálise), verificou a existência de correlação positiva entre o turnover ósseo, avaliado pela taxa de formação óssea, e o P1NP intacto ($p<0,001$) e total ($p<0,001$). O P1NP demonstrou capacidade em distinguir baixo de não baixo turnover ósseo (iP1NP:

cutoff ≤ 57 ng/mL e AUC de 0,794; tP1NP: *cutoff* ≤ 124 ng/mL e AUC de 0,719) e alto de não alto turnover (iP1NP: *cutoff* > 107 ng/mL e AUC de 0,765; tP1NP: *cutoff* > 142 ng/mL e AUC de 0,725) (21)

Em 492 doentes sob diálise, no estudo de Sprague et al, este biomarcador mostrou poder em identificar elevado turnover ósseo (*cutoff* de 621,1 ng/mL e AUC de 0,743), todavia o mesmo não se verificou na predição de baixo turnover ósseo (*cutoff* de 489,9 ng/mL e AUC de 0,650). (27)

4.4.2 Combinação de biomarcadores

A combinação de biomarcadores é outro ponto fulcral a referir, uma vez que permitem, em inúmeros casos, melhorar o desempenho diagnóstico.

O estudo de Bervoet et al. realizado em 84 doentes em pré-diálise, demonstrou que a combinação de valores séricos de fosfatase alcalina ≤ 23 U/L com níveis séricos de osteocalcina de 41 g/L ou menos (≤ 7.0 nmol/L), apresentou desempenho diagnóstico ao nível da diferenciação de doença óssea adinâmica de outras formas de osteodistrofia renal (especificidade de 72%, sensibilidade de 89%, valor preditivo positivo de 77% e valor preditivo negativo de 93%). (20)

Em pacientes sob diálise, o estudo de Sprague et al., avaliou as combinações entre a iPTH ou tPTH e a FAO. Demonstraram que na diferenciação entre alto e não alto turnover ósseo, a combinação de iPTH e FAO (AUC de 0,718) foi superior à de tPTH e FAO (AUC de 0,691). Contrariamente, na distinção entre baixo e não baixo turnover, a combinação tPTH e FAO (AUC de 0,743) foi superior à de iPTH e FAO (AUC de 0,718). (27)

Os doseamentos de esclerostina, em conjunto com os de iPTH, foram importantes para o diagnóstico de doença de alto turnover no estudo de Cejka et al realizado em hemodialisados (n=60). A esclerostina demonstrou valor preditivo positivo mais elevado na avaliação da frequência de ativação, taxa de formação óssea e área de superfície dos osteoblastos, enquanto a iPTH apresentou valor preditivo negativo mais elevado na avaliação dos mesmos parâmetros. (23)

Jarava et al. reportou que a combinação de iPTH com outro biomarcador, (OC, FAT e FAO) permitiu diferenciar alta de baixa remodelação, apresentando valores de sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo e negativo de 1. Nesta combinação, foram utilizados os melhores valores de *cutoff* obtidos, nomeadamente, FAT > 150 U/L, FAO > 30 ng/ml, OC > 100 ng/ml e PTHi > 200 pg/ml. (24)

4.4.3. Relação entre biomarcadores e eventos adversos

Diversas associações entre biomarcadores e eventos adversos foram reportadas.

Relativamente ao FGF-23, dois estudos relacionaram este biomarcador ao aumento do risco de eventos adversos em pacientes em pré-diálise (entre estádios 3-5 e estádios 2-4, respetivamente). Alderson et al. (n=463) demonstraram uma associação entre níveis elevados de FGF-23 e o aumento do risco de necessidade de terapêutica de substituição da função renal ($P = 0,049$), aumento do risco de mortalidade por todas as causas ($P=0,005$, na análise multivariada) e associação a eventos cardiovasculares ($p<0.001$, na análise multivariada). (46) Também o estudo executado por Seiler et al. (n=312) concluiu que o FGF-23 pode desempenhar um papel preditor de resultados renais adversos (início de terapêutica de substituição da função renal ou morte) ($p<0,001$ na análise univariada e $p=0,025$ na análise multivariada). Verificaram, adicionalmente, que pacientes com valores mais elevados deste biomarcador (>138.1 rU/mL) apresentaram pior outcome ($P<0,001$). (47)

No que concerne à OPG, foi encontrada uma associação positiva entre este biomarcador e o risco de mortalidade por todas as causas ($p=0,03$ na análise multivariada), no estudo de Alderson et al. realizado em pacientes com DRC estadio 3-5. Já uma associação com o risco de necessidade de terapêutica de substituição renal e de eventos cardiovasculares não foi estabelecida. (46)

No que diz respeito à fosfatase alcalina (FA), três estudos reportaram associação deste marcador com a mortalidade. Regidor et al. (n=73960 hemodialisados) evidenciaram que o aumento da FA está associado ao aumento da mortalidade (por todas as causas e cardiovascular). Esta associação manteve-se em diferentes subgrupos de pacientes em hemodiálise, o que comprova a sua robustez. (48) O estudo de Maruyama et al, focado numa população de hemodialisados japoneses (n=185277), obteve resultados semelhantes, demonstrando mais uma vez que a FA sérica elevada estava associada a uma maior mortalidade (por todas as causas e cardiovascular) e também com maior incidência de fratura da anca, especialmente nos pacientes com níveis mais baixos de PTH. (49) No estudo de Wang et al. (n=35114), níveis mais elevados de FA (>80 U/L) foram associados a um maior risco de mortalidade ($p<0,001$), de modo independente à clearance renal. (50)

Em relação à PTH e à sua associação com eventos adversos, Fernández-Martín et al. (n=6797) demonstraram, na análise multivariada, que níveis elevados ou reduzidos de PTH se associam a maior risco de mortalidade em doentes hemodialisados. (51) Especificamente, inferiram que quando a PTH se encontrava no intervalo de valores correspondente a menor

mortalidade (168–764 pg/mL), aumentos ou diminuições neste biomarcador, dentro deste intervalo, não faziam variar o risco de mortalidade. No entanto, quando a PTH se encontrava abaixo de 168 pg/mL, níveis mais elevados estavam associados a o menor risco de mortalidade. (51) Já em pacientes nos estádios 2-4, no estudo de Seiler et al, a relação com eventos adversos (início de terapia de terapêutica de substituição da função renal e morte), apenas se verificou na análise univariada ($p < 0,001$), perdendo significância estatística na multivariada ($p = 0,49$). (47)

Sobre a iPTH, Lee et al. relataram que um baixo nível de TA-iPTH (“time averaged”) corresponde a um marcador clínico de mortalidade geral e MACCEs (eventos cardíacos e cerebrovasculares major) em doentes em diálise ($n = 413$). A população do estudo foi dividida em 3 grupos consoante os níveis de TA-iPTH (Grupo 1: < 65 pg/mL; Grupo 2: > 65 e ≤ 300 pg/mL; e Grupo 3: > 300 pg/mL). TA-iPTH reduzido (< 65 pg/mL) associado-se significativamente a um risco aumentado de mortalidade por todas as causas (Multivariada $P = 0,023$) e MACCEs (Multivariada $P = 0,020$) em ambos os modelos de regressão de Cox não ajustados e ajustados. (52) O estudo de Lamina et al. ($n = 8817$) também reportou resultados similares, uma vez que valores de iPTH elevados ou diminuídos se associaram a uma maior mortalidade (< 239 ng/L > 710 ng/L). Adicionalmente, afirmam que caso o valor de iPTH seja inferior aos valores de risco mínimo (< 239 ng/L), um aumento está relacionado a uma melhoria da sobrevida. (53) No estudo de Wang et al, em hemodialisados, este biomarcador também foi associado à mortalidade, todavia, demonstrando influência pela função renal residual (FRR). Níveis mais reduzidos de iPTH (< 150 pg/ml) corresponderam a um maior risco de mortalidade em pacientes com menor clearance renal de ureia ($< 1,5$ ml/min/1,73m²), enquanto maiores níveis (> 300 pg/ml) demonstraram maior mortalidade em pacientes com maior clearance renal de ureia ($\geq 1,5$ ml/min/1,73m²) ($P < 0,001$). (50)

Em 522 doentes transplantados com boa função renal (TFG ≥ 60 mL/min/1,73m²), o estudo de Bleskestad et al. demonstrou que este biomarcador está relacionado com um risco aumentado de *endpoint* composto por eventos cardiovasculares, perda do enxerto e mortalidade por todas as causas. O risco relativo deste *endpoint*, no modelo ajustado foi superior nos pacientes com iPTH $> 14,4$ pM comparativamente aos que apresentavam valores de iPTH no intervalo 9,3-14,4 pM ($p = 0,03$). (54)

A esclerostina, no estudo de Jørgensen et al., não foi preditiva de eventos associados a distúrbios minerais e ósseos, nomeadamente, eventos cardiovasculares ($p = 0,15$), fratura ($p = 0,67$) ou mortalidade ($p = 0,57$). (41)

O Klotho, no estudo de Seiler et al., não se correlacionou com perda de função renal nem com mortalidade. Os seus níveis plasmáticos não diferiram entre os estádios de DRC ($P < 0,098$), não foi encontrada associação com parâmetros do metabolismo fosfocálcico e estratificando os pacientes pelos níveis plasmáticos deste marcador, a sobrevida livre de eventos não diferiu entre os grupos formados. ($P = 0,336$). (47)

A combinação de FA elevada e iPTH baixo, associou-se de forma independente à mortalidade por todas as causas ($p = 0,01$) e à mortalidade cardiovascular ($p = 0,007$) na análise ajustada, no estudo de Chen et al., em 1272 doentes em diálise peritoneal. (55)

Tabela 7. Relação entre biomarcadores e eventos adversos

	Estudo	Mortalidade	Risco TSR	Perda de enxerto	Risco eventos CV	Fratura da anca	MACCES
FGF-23	Alderson et al. (46)	X*	X		X		
	Seiler et al. (47)	X	X				
OPG	Alderson et al. (46)	X*					
FA	Regidor et al. (48)	X**					
	Maruyama et al. (49)	X**				X	
	Wang et al. (50)	X					
PTH	Fernández-Martín et al. (51)	X					
	Seiler et al. (47)	X***	X***				
iPTH	Lee et al. (52)	X					X
	Lamina et al. (53)	X					
	Bleskestad et al. (54)	X*		X	X		
	Wang et al. (50)	X					
FA + iPTH	Chen et al. (55)	X**					

Legenda: CV - cardiovascular; MACCES - “eventos cardíacos e cerebrovasculares major; TSR - terapêutica de substituição da função renal; * - mortalidade por todas as causas; ** - mortalidade por todas as causas e cardiovascular; *** - apenas na análise univariada

4.4.4. Relação entre biomarcadores e calcificações vasculares

Como referido anteriormente, as calcificações associam-se aos DMO-DRC, surgindo com a progressão desta doença, sendo vários os estudos que salientam as relações verificadas entre as calcificações e os biomarcadores.

Lee et al. demonstraram que um baixo valor de TA-iPTH (<65 pg/mL) se associou de modo significativo a um aumento das calcificações no arco aórtico (AoAC), ao longo do tempo ($p=0,028$). (52)

Relativamente à esclerostina, o estudo de Lv et al., em 95 doentes nos estadios 3-4, relatou que os níveis de esclerostina se correlacionaram de forma positiva e independente com as CV, na análise multivariada ($p=0,02$). Em comparação ao grupo de controlo, os níveis deste marcador apresentaram-se elevados nos estadios 3 e 4 da DRC ($p<0,01$) e aumentavam significativamente à medida que a TFG reduzia ($p<0,05$). A prevalência das calcificações vasculares também aumentou progressivamente ao longo dos estadios da DRC (3-4) ($p<0,05$). Ao compararem pacientes com níveis séricos mais baixos ($\leq 59,1$ pmol/L) e mais elevados ($>59,1$ pmol/L) de esclerostina, estes últimos eram propensos a possuir uma taxa de filtração glomerular (TFGe) diminuída ($p<0,05$) e uma maior proporção de CV ($p<0,05$). (56)

O estudo de Jørgensen et al. ($n=157$) apresentou resultados semelhantes. A esclerostina foi positivamente associada à presença de calcificações vasculares ao nível das artérias coronárias ($p<0,001$) e aorta torácica ($p=0,001$), em pacientes candidatos a transplante renal. Todavia, após análise ajustada, apenas as associações ao nível das artérias coronárias permaneceram significativas ($p=0,04$). (41)

No estudo de Figurek et al. ($n=88$), não foi observada nenhuma associação entre a esclerostina e a CIMT (espessura íntima-média da carótida) ou com a ocorrência de placa aterosclerótica carotídea na DRC estadio 3-5. Salientam e concluem que a ausência de correlação com a CIMT indica que este biomarcador poderá corresponder mais a um marcador de calcificação vascular na DRC do que a um processo aterosclerótico. A esclerostina apresentou correlação positiva com TFGe ($p<0,05$) e correlação negativa com o produto fosfocálcico (CaxP) ($p < 0,05$), fosfatase alcalina (FA) ($p < 0,05$), iPTH ($p < 0,05$) e creatinina sérica ($p<0,01$). (57)

Todavia, Bruzzese et al. apresentaram resultados distintos, tendo-se obtido uma associação estatisticamente significativa entre a esclerostina e a doença aterosclerótica no modelo ajustado em 21 doentes hemodialisados ($p=0,02$). (40)

4.5. Calcificações Vasculares

Ademais das relações verificadas entre calcificações e biomarcadores, este problema também demonstrou associação direta com a osteodistrofia renal, originando diversos resultados.

O estudo de Moldovan et al. (n=81 doentes hemodialisados) utilizou como métodos de investigação das calcificações vasculares (CV) a radiografia e o score de Adragão. Neste estudo ficou demonstrada a associação entre a osteodistrofia renal (ROD) e as CV, comprovada pela relação significativa entre a presença de sinais radiológicos de ROD e CV nos doentes hemodialisados ($p = 0,019$). A regressão logística utilizada reportou que a ROD corresponde a um fator preditivo para a presença de CV ($P=0,029$). Por fim, salientaram que a radiografia deve continuar a ser utilizada, uma vez que fornece informação prognóstica importante acerca da doença óssea e vascular. (58)

Já o estudo desenvolvido por Coen et al. também em doentes hemodialisados (n=58), concluiu que a extensão das calcificações vasculares não aparenta ser influenciada pelo turnover ósseo (expresso por BFR/BS) nem por parâmetros de massa trabecular. Inicialmente, foi obtida correlação negativa entre o score de Agatston cardíaco e coronário e a área de superfície trabecular ($p<0,025$ e $p<0,05$, respetivamente) e positiva com a área de separação trabecular ($p<0,035$ e $p<0,05$, respetivamente). O score de Agaston cardíaco também demonstrou correlação negativa com a taxa de formação óssea ($p<0,003$), enquanto o score coronário associação negativa com a superfície osteóide ($p<0,02$). No entanto, quando realizada uma análise multirregressiva, apenas os parâmetros idade, tempo de hemodiálise e cálcio sérico demonstraram valor significativo. (59)

No estudo de Lamarche et al. foram avaliados 178 doentes com DRC nos estadios 3 a 5 e ficou demonstrado que o score referente às calcificações arteriais coronárias (CAC) está associado a declínio acelerado da função renal aos 5 anos ($p=0,024$), menor tempo de evolução para doença renal estadio 5 (ESKD) aos 10 anos ($p=0,032$), bem como ao aumento da mortalidade por todas as causas aos 10 anos ($p=0,005$). (60)

Por último, o estudo de Sotomayor et al. (n=678 doentes transplantados) correlaciona as calcificações vasculares com a densidade mineral óssea (DMO). Na análise não ajustada, DMO mais elevada associou-se a um menor risco de calcificações da aorta abdominal (CAA) baixa ($P<0,001$) ou alta ($P=0,001$). Comparativamente aos transplantados renais com osteoporose, os doentes com DMO normal ($P<0,001$) ou com osteopenia ($P=0,01$), apresentaram um menor risco de CAA. Na análise ajustada, estes resultados mantiveram significância estatística. (61)

4.6. Tipos de Osteodistrofia Renal

Os tipos de osteodistrofia renal encontrados, na população estudada, foram especificados em 7 artigos (tabela 9) De um modo geral, 2 estudos abordaram pacientes em pré-diálise, sendo que em ambos a doença de alto turnover ósseo foi a menos representada, seguida pela osteomalacia. (20,25) Todavia, verificaram-se diferenças ao nível da mais representada, sendo que um dos estudos refere a categoria normal (seguida pela doença óssea adinâmica) (20), enquanto outro refere a osteodistrofia mista (seguida pela categoria normal). (25) Relativamente aos pacientes em hemodiálise, 6 estudos realizaram esta análise. Em 3 estudos a doença de alto turnover foi a mais prevalente (24,25,31), em 2 estudos foi a doença óssea adinâmica (11,15), e apenas 1 reportou a osteodistrofia mista (34). A osteomalacia apresenta-se como a menos frequente.

Tabela 8. Tipos de osteodistrofia renal.

Estudo	População	Participantes	DOA	HTBD	MX	OM	Normal
Bervoet et al. (20)	Pré-Diálise	84	23%	9%	18%	12%	38%
Estudo	População	Participantes	DOA	HTBD	MX	OM	Normal
Coen et al. (25)	Pré-Diálise	79	11,4%	2,5%	63,3%	10,1%	12,6%
	População	Participantes	DOA	HTBD	MX	OM	Normal
	Hemodiálise	107	11,2%	57%	28%	2,8%	0,9%
Estudo	População	Participantes	DOA	HTBD	MX	OM	LTO *
Coen et al. (31)	Hemodiálise	35	22,85%	34,29%	40%	2,86%	25,71%
Estudo	População	Participantes	DOA	HTBD	MX	OM	-
Coen et al. (34)	Hemodiálise	39	20,51%	30,77%	43,59%	5,13%	-
Estudo	População	Participantes	DOA	Osteíte fibrosa	MX	OM	“Doença leve”
Jarava et al. (24)	Hemodiálise	73	28,7%	50,6%	6,8%	2,7%	10,9%
Estudo	População	Participantes	DOA	Osteíte fibrosa	MX	-	-
Laowalert et al. (11)	Hemodiálise	22	50%	45%	5%	-	-
Estudo	População	Participantes	DOA	Osteíte Fibrosa	“Mild” HPT	Doença de alto turnover **	-
Sánchez et al. (15)	Diálise Peritoneal	57	63,2%	8,7%	28,1%	36,8%	-

Legenda: DOA – doença óssea adinâmica; HTBD – doença óssea de alto turnover; MX – osteodistrofia mista OM – osteomalacia; LTO – Baixo turnover (* Engloba DOA + OM); HPT – Hiperparatiroidismo; **Engloba Osteíte Fibrosa e “Mild” HPT

4.7. Taxa de complicações da biópsia óssea

Entre todos os artigos incluídos, apenas o estudo de Laowalert et al. (n= 22 doentes hemodialisados) abordou esta temática. Foram realizadas 22 biópsias, sendo que nenhuma apresentou complicações graves, nomeadamente hemorrágicas e infecciosas, nem reações alérgicas. Apenas 1 paciente relatou sintomas de náuseas, aliviadas através de antiemético oral.(11)

4.8. Exames de imagem

Apesar da estratégia de pesquisa ser focada na radiografia convencional como método integrante dos scores de imagem Adragão e Kaupilla, não foi possível reter nenhum artigo sobre esta temática. No entanto de entre os artigos finais incluídos verificou-se o uso de outros métodos de imagem que, pela sua potencial relevância, serão adicionalmente descritos nesta secção. Os artigos analisados tiveram como foco diferentes exames de imagem, nomeadamente, *18F-NaF PET* (Tomografia por emissão de positrões com 18F-Fluoreto de Sódio), QCT (*quantitative computed tomography*) e TBS (*trabecular bone score*). A população estudada correspondeu a pacientes em diálise.

O estudo desenvolvido por Aaltonen et al. em 26 doentes hemodialisados, demonstrou que o exame de imagem *18F-NaF PET* pode desempenhar um papel como método de diagnóstico não invasivo com o intuito de diferenciar pacientes com baixo turnover ósseo de não baixo turnover (AUC de 0,82, sensibilidade de 76%, especificidade de 78%, VPP de 87% e NPV de 64%). Inclusive, afirmam que esta capacidade foi superior à da PTH (*cutoff* <200 ng/ml) (AUC de 0,64, sensibilidade de 35% e especificidade de 78%). Já o seu papel na identificação de pacientes com alto turnover ósseo, não foi demonstrado, devido ao reduzido número de pacientes com essas características, presentes no estudo. (62) Relataram ainda uma correlação estatisticamente significativa entre a atividade do fluor (18F) e parâmetros histomorfométricos (Tabela 9), nomeadamente, taxa de formação óssea, frequência de ativação, superfície mineralizada por superfície óssea e superfícies de osteoblasto e osteoclasto, correlação avaliada ao nível da crista íliaca anterior (CIA) e da região lombar. Já o parâmetro espessura do osteóide apenas demonstrou correlação significativa, quando avaliado ao nível da CIA. Todavia, salientam que uma das limitações deste estudo foi a não realização de análise multivariada. (62)

Tabela 9. Relação entre Atividade 18F e padrões histomorfométricos, avaliado através de Spearman rank correlation test. Adaptado de Aaltonen et al. (62)

Parâmetros histomorfométricos	Atividade 18F na região lombar		Atividade 18F na CIA	
	rs	p-value	rs	p-value
BFR/BS	rs=0,63	p<0,001	rs=0,66	p<0,001
ES/BS	rs=0,57	p=0,002	rs=0,60	p=0,002
Ocs/BS	rs=0,62	p<0,001	rs=0,62	p<0,001
Obs/BS	rs=0,49	p=0,01	rs=0,58	p=0,003
MS/BS	rs=0,55	p=0,003	rs=0,57	p=0,003
Ac.f/ano	rs=0,60	p=0,002	rs=0,65	p<0,001
O.Th	----	p=0,10	rs=0,48	p=0,01
OV/BV	----	p=0,16	---	p=0,10
Mlt	----	p=0,16	---	p=0,25

Legenda: BFR/BS - taxa de formação óssea, ES/BS – superfície de erosão por superfície óssea, Oc.s/BS - superfície de osteoclasto, Ob.s/BS - superfícies de osteoblasto, MS/BS - superfície mineralizada por superfície óssea, Ac.f - frequência de ativação, O.Th - espessura do osteóide, OV/BV – volume osteóide por volume ósseo, Mlt - tempo de atraso de mineralização

Outro método estudado foi a QCT (quantitative computed tomography), Malluche et al., em 89 doentes em diálise, relataram que esta técnica demonstrou ser a mais sensível para avaliação de perda óssea na anca (reportada perda de 5,9% da DMO na anca por medidas seriadas de QCT em pacientes com DRC-5D, enquanto as medições de DXA também mostraram perda óssea em 2 anos, mas de apenas 3,1%, $p<0.001$). (38)

No estudo de Yavropoulou et al. demonstraram que a medição de TBS (trabecular bone score) na DRC estadio 5 pode ser um marcador valioso na avaliação da qualidade óssea. Comparando o grupo de pacientes em diálise (50 doentes) com o grupo de controlo (indivíduos saudáveis), a TBS foi significativamente menor em pacientes em diálise ($p < 0,001$), permanecendo significativa na análise ajustada ($p = 0,001$). Quando analisados pacientes em diálise sem osteoporose (T-score $>-2,5$) e controlos sem osteoporose, os valores de TBS e DMO-R (densidade mineral óssea, avaliada ao nível do 1/3 do rádio) foram significativamente menores no primeiro grupo ($p<0,001$). No entanto, quando aplicados vários modelos de regressão, apenas os valores de TBS permaneceram significativos ($p = 0,001$). (32)

5. Discussão

Os distúrbios minerais e ósseos associados à doença renal crónica (DMO-DRC), como inferido, são uma das principais alterações que surgem com a progressão da DRC. (1) Esta revisão pretendeu clarificar o papel dos meios complementares de diagnóstico disponíveis e seu potencial valor prognóstico, à luz da evidência atual, que está em constante evolução.

Os biomarcadores apresentaram numerosas vantagens na sua utilização com vista à melhoria do diagnóstico e prognóstico dos DMO-DRC. Em especial, e para biomarcadores específicos, foi exposta a sua potencial capacidade diagnóstica e a sua relação com eventos adversos e calcificações vasculares.

A PTH (incluindo as suas isoformas) foi o biomarcador incluído num maior número de estudos. Em doentes em diálise, 3 estudos demonstraram utilidade da PTH na diferenciação de alto e baixo turnover ósseo. (15–17) O mesmo foi verificado numa população de transplantados, provando ser eficaz na predição de alto turnover. (19) Relativamente à iPTH, em doentes em pré-diálise, demonstrou capacidade em identificar doença óssea adinâmica (20), bem como em distinguir alto turnover ósseo, em pacientes de categoria mista (21). Já em doentes em diálise, vários estudos demonstraram capacidade de identificar e distinguir o tipo de turnover ósseo (11,24,26,27), sendo importante referir o estudo de Coen et al., que ao comparar populações em pré-diálise e diálise, evidenciou melhor capacidade deste biomarcador em identificar alto turnover ósseo na população de dialisados. (25) Em relação aos fragmentos da PTH, 2 estudos que abordaram estes parâmetros não obtiveram resultados positivos, uma vez que não foi obtido benefício na utilização da razão CAP/CIP, nem na razão entre PTH₁₋₈₄ e PTH₇₋₈₄. (30,31) Todavia, são necessários mais estudos para validar estes resultados.

Sobre o biomarcador FGF-23, há ainda pouca informação, nesta revisão salienta-se o aumento dos níveis deste biomarcador em doentes hemodialisados, comparativamente à população saudável. (33)

A OPG, em hemodialisados, demonstrou capacidade em distinguir alto e baixo turnover ósseo (34), mais especificamente relataram níveis mais baixos deste biomarcador quando alto turnover (35). Aferiram inclusive, que permitiu avaliar perda óssea trabecular (28) e, em populações mistas, permitiu um diagnóstico precoce dos DMO-DRC. (36)

A osteocalcina, em doentes em pré diálise, demonstrou capacidade em identificar doença óssea adinâmica (20), enquanto em hemodialisados, níveis mais elevados associaram-se a perda de osso cortical. (37)

Relativamente à FAO, constatou-se o seu papel na identificação de doença óssea adinâmica, em doentes em pré-diálise (20), e na identificação de alto turnover ósseo em doentes com DRC no estadio 3-5. (26) Permitiu igualmente identificar alto e baixo turnover ósseo, em população de categoria mista. (21) Já em hemodialisados, provou poder na identificação de alto e baixo turnover (27) e na identificação de perda óssea cortical (38). Por último, o estudo de Haarhaus et al. demonstrou poder na determinação de baixo turnover, por parte deste biomarcador e da sua isoforma B1x. (16) No entanto, o estudo de Liangos et al. não conseguiu demonstrar a associação com alto turnover ósseo na população de hemodialisados em estudo. (26) Em relação à FAT, em doentes em pré-diálise, provou poder em distinguir o grupo de doença óssea adinâmica e osso normal relativamente aos outros tipos de ROD. (20) Já em doentes em hemodiálise, demonstrou capacidade em identificar alto turnover ósseo. (29) Em transplantados, a FA também apresentou poder na identificação de alto turnover. (19)

A esclerostina foi outro biomarcador analisado. Foi comprovado que os seus níveis se encontram mais elevados em pacientes hemodialisados, sendo que apresentaram uma diminuição após realização de diálise, o que permite inferir a sua variação com a diálise. (40) Em pacientes em pré-diálise, foram reportados níveis elevados de esclerostina à medida que a TFG diminuía (41), e em hemodialisados, valores mais elevados foram associados a perda de maior volume cortical. (38)

O biomarcador DKK1 obteve associação com a TFG, sendo que se verificaram valores mais baixos à medida que a TFG diminuía. (42)

O TRAP-5b, demonstrou, como a maioria dos biomarcadores, associação com o turnover ósseo (21), para além disso, tanto em transplantados (43) como em hemodialisados (37) evidenciou associação positiva com marcadores de reabsorção. O aumento dos valores deste biomarcador associou-se a perda mais célere de osso cortical. (37)

O CTX demonstrou, em populações mistas, relação com o turnover ósseo, distinguindo alto e baixo turnover. (21) Já o β -CTx, demonstrou correlação positiva com a reabsorção óssea, em hemodialisados (44), e foi evidenciado o seu aumento à medida que a função renal diminuía, numa população mista, podendo desempenhar papel ao nível do seguimento destes doentes. (45)

O P1NP também demonstrou relação com o turnover ósseo, permitindo identificar alto e baixo turnover, no estudo de Salam et al. com população de categoria mista. (21) Já em pacientes em diálise, apenas demonstrou associação com o elevado turnover ósseo. (27)

Nesta revisão foi possível identificar correlações entre os parâmetros histomorfométricos e os biomarcadores do *remodelling* ósseo, nomeadamente, com PTH (15,16), iPTH (21,23–25), OPG (34), FAO (16), esclerostina (23) e TRAP-5b (21). Em particular, a PTH demonstrou associação positiva com área de superfície osteoblástica, atividade osteoblástica, taxa de formação óssea, taxa de aposição mineral, superfície osteóide, espessura do osteóide, e associação negativa com o tempo de atraso de mineralização. A iPTH em doentes em pré-diálise, exibiu associação positiva com a área de superfície de osteoblastos (25), e em população de categoria mista, com a taxa de formação óssea (21). Já em pacientes em diálise, diversos estudos relataram correlações, das quais se destacam a correlação positiva com números de osteoblastos (23), taxa de formação óssea (24,25), taxa de mineralização (25), volume ósseo total e volume de osteoide (24). Em termos de correlações negativas, foram reportadas em relação ao tempo de atraso de mineralização (24) e taxa de formação óssea por osteoblastos (23). Todavia, foram encontradas algumas associações contraditórias, nomeadamente, no estudo de Jarava et al, é reportada associação negativa com a área de superfície dos osteoblastos (24), enquanto no estudo de Coen et al. esta mesma associação é reportada como positiva (25). Deste modo, são necessários mais estudos para avaliar e esclarecer estas correlações.

A OPG, no estudo de Coen et al, correlacionou-se de forma negativa com a área de superfície de reabsorção óssea, após exclusão de doentes com doença de baixo turnover. De modo mais específico, quando doentes com patologia de alto turnover ou mista e níveis de iPTH ≤ 1000 pg/ml, a OPG associou-se de forma inversa com a área de superfície de osteoblasto, a taxa de formação óssea e a espessura de osteoide. (34) A FAO correlacionou-se de forma positiva com a área de superfície osteoblástica, atividade osteoblástica, taxa de formação óssea, taxa de aposição mineral, superfície de mineralização/superfície óssea e negativamente com o tempo de atraso de mineralização. (16) A esclerostina correlacionou-se de modo negativo com parâmetros de turnover ósseo, nomeadamente, frequência de ativação, taxa de formação óssea e número de osteoblastos. Todavia, não foi associada a parâmetros de mineralização óssea. (23) O TRAP-5b apresentou correlação positiva com a taxa de formação óssea, numa população com categorias mistas. (21)

Várias associações entre biomarcadores foram verificadas. Em doentes em pré-diálise, a diferenciação de doença óssea adinâmica de outros tipos de ROD foi possível através da combinação de FA (≤ 23 U/L) e OC (≤ 41 g/L). (20) Já em doentes em diálise, várias

correlações foram reportadas, nomeadamente, iPTH e FAO (24,27), tPTH e FAO (27), esclerostina e iPTH (23), iPTH e OC (24), e entre iPTH e FAT (24), todas desempenhando um papel na diferenciação e/ou identificação de doenças de alto e baixo turnover. Especificamente, a combinação de iPTH e FAO (27) e de esclerostina e iPTH (23) permitiu identificar alto turnover ósseo enquanto a iPTH e FAT apresentaram melhores resultados na identificação de baixo turnover (27).

A capacidade prognóstica dos biomarcadores, especificamente a sua relação com os eventos adversos, foi descrita em 11 artigos. A relação mais reportada foi entre a mortalidade e os biomarcadores, nomeadamente, o FGF-23 (46,47), a OPG (46), a FA (48–50), a PTH (47,51), a iPTH (50,52–54), bem como a combinação da FA com iPTH (55). Relações mais específicas foram relatadas entre o FGF-23 e o risco de necessidade de terapêutica de substituição da função renal (TSR) (46,47) e de eventos cardiovasculares (CV) (46), entre a FA e a fratura da anca (49), entre a PTH e risco de TSR (47) e entre a iPTH e MACCES (eventos cardíacos e cerebrovasculares major) (52), perda de enxerto e risco de eventos CV. (54) De forma geral, o aumento dos valores de todos os biomarcadores mencionados aumenta o risco de ocorrência dos eventos adversos descritos (46–50), à exceção da PTH e iPTH, sendo demonstrado que tanto a sua diminuição como o seu aumento, dentro de valores especificados, contribuem para esses eventos (47,50–54). Relativamente, aos dois biomarcadores referidos em conjunto, salienta-se que corresponde à combinação de FA elevada e iPTH reduzido. (55) Estes dados carecem ainda de validação/replicação em mais estudos.

A relação entre biomarcadores e calcificações vasculares, também foi explicitada, destacando-se os dados obtidos em 3 artigos. Dois biomarcadores foram associados a este fenómeno, nomeadamente, a iPTH e a esclerostina. Relativamente à iPTH, o estudo de Lee et al. em dialisados, demonstrou que um baixo valor, estava associado a um aumento das calcificações no arco aórtico. (52) Sobre a esclerostina, dois estudos comprovaram a sua associação com as calcificações vasculares. Em pacientes entre estadios 3-4, este biomarcador correlacionou-se de forma positiva com as calcificações vasculares (56), o que também foi verificado no estudo de Jørgensen et al., com população de categoria mista (41). Salienta-se que esta relação se destaca à medida que há progressão da DRC, verificando-se sobretudo em pacientes em diálise.

Além das relações verificadas entre calcificações e biomarcadores, em hemodialisados este problema demonstrou associação com a ROD (58), e em transplantados correlação com a DMO, sendo demonstrado que DMO elevada se associa a menor risco de calcificações da aorta abdominal (61). Já em doentes com DRC nos estadios 3-5, o score referente às

calcificações arteriais coronárias (CAC) foi associado a declínio acelerado da função renal, menor tempo de evolução para doença renal estadio 5 bem como ao aumento da mortalidade por todas as causas. (60)

Os exames de imagem também demonstraram ser um pilar auxiliar fundamental, sendo abordados em 3 estudos. Especificamente, a *¹⁸F-NaF PET* demonstrou capacidade em distinguir pacientes com baixo turnover ósseo de não baixo turnover, demonstrando correlações com inúmeros parâmetros histomorfométricos (62) A QCT (tomografia computadorizada quantitativa), mostrou ser sensível na avaliação de perda óssea da anca.(38) Adicionalmente, o método TBS (*trabecular bone score*) evidenciou-se como um marcador valioso na avaliação da qualidade óssea. (32) Deste modo, todos estes fatores aliados ao facto destes métodos serem não invasivos, contribuem para melhorar a o diagnóstico dos DMO-DRC. Estes resultados estão de acordo aos mencionados no estudo de Pimentel et al. (63)

Apesar da sua potencial aplicabilidade prática, os custos associados a estes estudos e a necessidade de validação de dados em coortes de maiores dimensões põem em questão o seu uso na prática clínica.

Após análise dos dados, depreende-se a possibilidade de criação de algoritmos com vista à melhoria do diagnóstico dos DMO-DRC, e conseqüentemente, o prognóstico e melhoria da qualidade de vida dos doentes.

Tendo em vista a aplicabilidade prática, estes dados podem ser utilizados para a criação futura de algoritmos que conjuguem os scores de calcificação e os biomarcadores. Durante a análise dos resultados, comprovou-se o potencial diagnóstico de vários biomarcadores em diferenciar alto de baixo turnover ósseo. Já o estudo de Moldovan et al, demonstrou associação entre as calcificações vasculares e a osteodistrofia renal. (58) Deste modo, a associação de ambos os parâmetros irá beneficiar um diagnóstico mais preciso, podendo ter impacto na gestão terapêutica e na melhoria prognóstica. Dando como exemplo prático a doença óssea adinâmica (baixo turnover ósseo), caso não seja bem diagnosticada pode instituir-se um tratamento incorreto, que terá como consequência um agravamento da mesma. Ou seja, caso seja incorretamente diagnosticada como osteoporose, podem, por exemplo, ser iniciados bifosfonatos como medicação, o que segundo Amerling et al., é nefasto e contraindicado na doença óssea adinâmica. (64)

Com base nos resultados obtidos, em doentes em diálise, verificou-se que uma associação entre a iPTH e a FA permite inferir sobre a mortalidade por todas as causas e cardiovascular.

(55) Já a nível do diagnóstico, o uso das suas isoformas (FAO e FAT) em combinação com a iPTH permitirá identificar alto e baixo turnover, respetivamente. (27) Deste modo, este algoritmo permitiria uma gestão mais eficaz e célere na prática clínica.

Uma das limitações associadas a esta revisão sistemática foi a diferença existente entre o número de artigos referentes a cada biomarcador, como exemplo, sobre a PTH (incluindo as suas isoformas) dispomos de 25 artigos, enquanto que relativos ao klotho apenas 1. O número de artigos referentes a cada categoria de DRC também diferiu de forma significativa, a categoria diálise é abordada em 30 artigos, enquanto a de transplante em apenas 3.

Relativamente aos pontos fortes, o processo de seleção de artigos foi realizado em bases de dados com valor reconhecido, sendo avaliada a qualidade dos estudos tendo em conta recomendações internacionais, nomeadamente, a ferramenta NIH (National Heart, Lung, and Blood Institute).

6. Conclusão

Nesta revisão sistemática, foi evidenciado potencial papel diagnóstico de inúmeros biomarcadores, bem como a sua relação com eventos adversos e calcificações vasculares. Os exames de imagem corresponderam a outro pilar importante, demonstrando o seu papel como método diagnóstico não invasivo. Apesar do potencial dos meios não invasivos, a biópsia óssea mantém-se como *gold standard* na avaliação do osso.

A potencial criação de algoritmos, como acima mencionado possibilitará a aplicação concreta destes métodos na prática clínica, com vista à obtenção de um diagnóstico preciso, instituição e monitorização de tratamento adequados. No entanto, são ainda necessários mais estudos, por forma a reforçar a validade destes meios complementares e identificar os melhores critérios a utilizar ao nível de possíveis algoritmos de diagnóstico e tratamento.

Deste modo, fica comprovada a aplicabilidade prática destes meios, bem como a sua potencialidade na melhoria do diagnóstico e prognóstico dos doentes com DMO-DRC.

7. Referências Bibliográficas

1. Levin A, Stevens PE, Bilous RW, Coresh J, de Francisco ALM, de Jong PE, et al. Kidney disease: Improving global outcomes (KDIGO) CKD work group. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney International Supplements*. 2013;3(1):1–150.
2. Ferreira A, Frazão JM, Adragão T, Pimentel APN, Jorge C, Matias P. 100 perguntas-chaves na nefrologia. Diagnóstico e terapêutica da doença óssea e metabólica do doente urémico. *Permanyer Portugal*; 2019. 1–24 p.
3. Cockwell P, Fisher L. The global burden of chronic kidney disease. *The Lancet*. 2020;395(10225):662–4.
4. de Nicola L, Minutolo R. Worldwide growing epidemic of CKD: fact or fiction? *Kidney International*. 2016;90(3):482–4.
5. Lozano R, Naghavi M, Foreman K, Lim S, Shibuya K, Aboyans V, et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *The Lancet*. 2012;380(9859):2095–128.
6. Vinhas J, Aires I, Batista C, Branco P, Brandão J, Nogueira R, et al. RENA Study: Cross-Sectional Study to Evaluate CKD Prevalence in Portugal. *Nephron*. 2020;144(10):479–87.
7. Drüeke TB, Massy ZA. Changing bone patterns with progression of chronic kidney disease. *Kidney International*. 2016;89(2):289–302.
8. Belino C, Meng C, Pereira L, Carvalho C, Neto R. The role of bone biomarkers and new imaging techniques in the management of patients with CKD-MBD. *Port J Nephrol Hypert*. 2017;31(4):293–9.
9. Kuo TR, Chen CH. Bone biomarker for the clinical assessment of osteoporosis: Recent developments and future perspectives. *Biomarker Research*. 2017;5(1):18.
10. Ferreira AC, Cohen-Solal M, D’Haese PC, Ferreira A. The Role of Bone Biopsy in the Management of CKD-MBD. *Calcified Tissue International*. 2021;108(4):528–38.
11. Laowalert S, Khotavivattana T, Wattanachanya L, Luangjarmekorn P, Udomkarnjananun S, Katavetin P, et al. Bone turnover markers predict type of bone histomorphometry and bone mineral density in Asian chronic haemodialysis patients. *Nephrology*. 2020;25(2):163–71.
12. Bover J, Aguilar A, Arana C, Molina P, Lloret MJ, Ochoa J, et al. Clinical Approach to Vascular Calcification in Patients With Non-dialysis Dependent Chronic Kidney

- Disease: Mineral-Bone Disorder-Related Aspects. *Frontiers in Medicine*. 2021;8(642718).
13. Bellasi A, di Lullo L, Russo D, Ciarcia R, Magnocavallo M, Lavallo C, et al. Predictive value of measures of vascular calcification burden and progression for risk of death in incident to dialysis patients. *Journal of Clinical Medicine*. 2021;10:376.
 14. 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(Suppl 130):S1–130.
 15. Sánchez MC, Bajo MA, Selgas R, Mate A, Millán I, Martínez ME, et al. Parathormone secretion in peritoneal dialysis patients with adynamic bone disease. *American Journal of Kidney Diseases*. 2000;36(5):953–61.
 16. Haarhaus M, Monier-Faugere MC, Magnusson P, Malluche HH. Bone alkaline phosphatase isoforms in hemodialysis patients with low versus non-low bone turnover: A diagnostic test study. *American Journal of Kidney Diseases*. 2015;66(1):99–105.
 17. de Paola L, Coppolino G, Bolignano D, Buemi M, Lombardi L. Parathyroid hormone variability parameters for identifying high turnover osteodystrophy disease in hemodialysis patients: An observational retrospective cohort study. *Therapeutic Apheresis and Dialysis*. 2010;14(6):566–71.
 18. Gracioli 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 International*. 2017;91(6):1436–46.
 19. Keronen SM, Martola LAL, Finne P, Burton IS, Tong XF, Kröger HP, et al. Clinical Prediction of High-Turnover Bone Disease After Kidney Transplantation. *Calcified Tissue International*. 2022;110(3):324–33.
 20. Bervoets ARJ, Spasovski GB, Behets GJ, Dams G, Polenakovic MH, Zafirovska K, et al. Useful Biochemical Markers for Diagnosing Renal Osteodystrophy in Predialysis End-Stage Renal Failure Patients. *American Journal of Kidney Diseases*. 2003;41(5):997–1007.
 21. Salam S, Gallagher O, Gossiel F, Paggiosi M, Khwaja A, Eastell R. Diagnostic accuracy of biomarkers and imaging for bone turnover in renal osteodystrophy. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2018;29(5):1557–65.
 22. Gomes CP, Silva MIB, Duarte MEL, Dorigo D, Lemos CCS, Bregman R. Bone disease in patients with chronic kidney disease under conservative management. *Sao Paulo Med J*. 2005;123:83–7.

23. Cejka D, Herberth J, Branscum AJ, Fardo DW, Monier-Faugere MC, Diarra D, et al. Sclerostin and dickkopf-1 in renal osteodystrophy. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2011;6(4):877–82.
24. Jarava C, Armas JR, Palma A. Estudio de la osteodistrofia renal mediante biopsia ósea. La edad como factor independiente. Utilidad diagnóstica de los marcadores del remodelado óseo. *Nefrología*. 2000;20(4):362–72.
25. Coen G, Ballanti P, Bonucci E, Calabria S, Costantini S, Ferrannini M, et al. Renal Osteodystrophy in Predialysis and Hemodialysis Patients: Comparison of Histologic Patterns and Diagnostic Predictivity of Intact PTH. *Nephron*. 2002;91:103–11.
26. Liangos O, Kirchhoff S, Buchholz J, Ketteler M. Bone biopsy results in chronic kidney disease: a single-center experience. *Kidney and Blood Pressure Research*. 2018;43(4):1222–30.
27. 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. *American Journal of Kidney Diseases*. 2016;67(4):559–66.
28. Crisafulli A, Romeo A, Floccari F, Aloisi E, Atteritano M, Cincotta M, et al. Osteoprotegerin and bone mineral density in hemodiafiltration patients. *Renal Failure*. 2005;27(5):531–9.
29. Rojas González AM, Opazo Valenzuela M, Muñoz Navarro S. Diagnostic accuracy study comparing total alkaline phosphatase with intact parathyroid hormone 1-84 for the diagnosis of high turnover renal osteodystrophy in chronic renal failure on hemodialysis. *Medwave*. 2014;14(8):e6014.
30. Fehr T, Garzoni D, Staub T, Binet I, Wüthrich RP. Measurement of PTH fragments for assessment of renal bone disease in hemodialysis patients. *Kidney and Blood Pressure Research*. 2006;29(3):175–81.
31. Coen G, Bonucci E, Ballanti P, Balducci A, Calabria S, Nicolai GA, et al. PTH 1-84 and PTH “7-84” in the noninvasive diagnosis of renal bone disease. *American Journal of Kidney Diseases*. 2002;40(2):348–54.
32. Yavropoulou MP, Vaios V, Pikilidou M, Chryssogonidis I, Sachinidou M, Tournis S, et al. Bone Quality Assessment as Measured by Trabecular Bone Score in Patients With End-Stage Renal Disease on Dialysis. *Journal of Clinical Densitometry*. 2017;20(4):490–7.
33. Zhu L, Li M, Zha Q, Yang M, Yu J, Pan M, et al. Fibroblast growth factor 21 (FGF21) is a sensitive marker of osteoporosis in haemodialysis patients: a cross-sectional observational study. *BMC Nephrology*. 2021;22(1):183.

34. Coen G, Ballanti P, Balducci A, Calabria S, Fischer MS, Jankovic L, et al. Serum osteoprotegerin and renal osteodystrophy. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2002;17:233–8.
35. Haas M, Leko-Mohr Z, Roschger P, Kletzmayer J, Schwarz C, Domenig C, et al. Osteoprotegerin and parathyroid hormone as markers of high-turnover osteodystrophy and decreased bone mineralization in hemodialysis patients. *American Journal of Kidney Diseases*. 2002;39(3):580–6.
36. Jiang JQ, Lin S, Xu PC, Zheng ZF, Jia JY. Serum osteoprotegerin measurement for early diagnosis of chronic kidney disease-mineral and bone disorder. *Nephrology*. 2011;16(6):588–94.
37. Shidara K, Inaba M, Okuno S, Yamada S, Kumeda Y, Imanishi Y, et al. Serum levels of TRAP5b, a new bone resorption marker unaffected by renal dysfunction, as a useful marker of cortical bone loss in hemodialysis patients. *Calcified Tissue International*. 2008;82(4):278–87.
38. Malluche HH, Monier-Faugere MC, Blomquist G, Davenport DL. Two-year cortical and trabecular bone loss in CKD-5D: biochemical and clinical predictors. *Osteoporosis International*. 2018;29(1):125–34.
39. Cavalier E, Delanaye P, Collette J, Krzesinski JM, Chapelle JP. Evaluation of different bone markers in hemodialyzed patients. *Clinica Chimica Acta*. 2006;371(1–2):107–11.
40. Bruzzese A, Lacquaniti A, Cernaro V, Ricciardi CA, Loddo S, Romeo A, et al. Sclerostin levels in uremic patients: a link between bone and vascular disease. *Renal Failure*. 2016;38(5):759–64.
41. Jørgensen HS, Winther S, Dupont L, Bøttcher M, Rejnmark L, Hauge EM, et al. Sclerostin is not associated with cardiovascular event or fracture in kidney transplantation candidates. *Clinical Nephrology*. 2018;90(1):18–26.
42. Forster CM, White CA, Turner ME, Norman PA, Ward EC, Hopman WM, et al. Circulating Levels of Dickkopf-Related Protein 1 Decrease as Measured GFR Declines and Are Associated with PTH Levels. *American Journal of Nephrology*. 2020;51(11):871–80.
43. Małyszko J, Małyszko J, Wołczyński S, Myśliwiec M. Tartrate-resistant acid phosphatase 5b and its correlations with other markers of bone metabolism in kidney transplant recipients and dialyzed patients. *Advances in Medical Sciences*. 2006;51:69–72.
44. Okuno S, Inaba M, Kitatani K, Ishimura E, Yamakawa T, Nishizawa Y. Serum levels of C-terminal telopeptide of type I collagen: a useful new marker of cortical bone loss in hemodialysis patients. *Osteoporosis international*. 2005;16(5):501–9.

45. Oliveri B, Wittich AC, Nadal MA, Zeni SN, Médicas SO. Telopectido carboxilo terminal del colageno tipo I (β -CTX) serico y compromiso oseo en la insuficiencia renal cronica. *Medicina (Buenos Aires)*. 2005;65(4):321–8.
46. Alderson H v., Ritchie JP, Middleton R, Larsson A, Larsson TE, Kalra PA. FGF-23 and Osteoprotegerin but not Fetuin-A are associated with death and enhance risk prediction in non-dialysis chronic kidney disease stages 3–5. *Nephrology*. 2016;21(7):566–73.
47. Seiler S, Wen M, Roth HJ, Fehrenz M, Flügge F, Herath E, et al. Plasma Klotho is not related to kidney function and does not predict adverse outcome in patients with chronic kidney disease. *Kidney International*. 2013;83(1):121–8.
48. Regidor DL, Kovesdy CP, Mehrotra R, Rambod M, Jing J, McAllister CJ, et al. Serum alkaline phosphatase predicts mortality among maintenance hemodialysis patients. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2008;19(11):2193–203.
49. Maruyama Y, Taniguchi M, Kazama JJ, Yokoyama K, Hosoya T, Yokoo T, et al. A higher serum alkaline phosphatase is associated with the incidence of hip fracture and mortality among patients receiving hemodialysis in Japan. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2014;29(8):1532–8.
50. Wang M, Obi Y, Streja E, Rhee CM, Lau WL, Chen J, et al. Association of parameters of mineral bone disorder with mortality in patients on hemodialysis according to level of residual kidney function. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2017;12(7):1118–27.
51. Fernandez-Martin JL, Martinez-Cambor P, Dionisi MP, Floege J, Ketteler M, London G, et al. Improvement of mineral and bone metabolism markers is associated with better survival in haemodialysis patients: The COSMOS study. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2015;30(9):1542–51.
52. Lee SA, Lee MJ, Ryu GW, Jhee JH, Kim HW, Park S, et al. Low serum intact parathyroid hormone level is an independent risk factor for overall mortality and major adverse cardiac and cerebrovascular events in incident dialysis patients. *Osteoporosis International*. 2016;27(9):2717–26.
53. Lamina C, Kronenberg F, Stenvinkel P, Froissart M, Forer L, Schönherr S, et al. Association of changes in bone mineral parameters with mortality in haemodialysis patients: Insights from the ARO cohort. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2020;35(3):478–87.
54. Bleskestad IH, Bergrem H, Leivestad T, Hartmann A, Gøransson LG. Parathyroid hormone and clinical outcome in kidney transplant patients with optimal transplant function. *Clinical Transplantation*. 2014;28(4):479–86.

55. Chen Z, Zhang X, Han F, Xie X, Hua Z, Huang X, et al. High alkaline phosphatase and low intact parathyroid hormone associate with worse clinical outcome in peritoneal dialysis patients. *Peritoneal Dialysis International*. 2021;41(2):236–43.
56. Lv W, Guan L, Zhang Y, Yu S, Cao B, Ji Y. Sclerostin as a new key factor in vascular calcification in chronic kidney disease stages 3 and 4. *International Urology and Nephrology*. 2016;48(12):2043–50.
57. Figurek A, Spasovski G. Is serum sclerostin a marker of atherosclerosis in patients with chronic kidney disease–mineral and bone disorder? *International Urology and Nephrology*. 2018;50(10):1863–70.
58. Moldovan D, Moldovan I, Rusu C, Racasan S, Patiu IM, Brumboiu A, et al. Vascular calcifications and renal osteodystrophy in chronic hemodialysis patients: What is the relationship between them? *International Urology and Nephrology*. 2011;43(4):1179–86.
59. Coen G, Ballanti P, Mantella D, Manni M, Lippi B, Pierantozzi A, et al. Bone turnover, osteopenia and vascular calcifications in hemodialysis patients: A histomorphometric and multislice CT study. *American Journal of Nephrology*. 2009;29(3):145–52.
60. Lamarche MC, Hopman WM, Garland JS, White CA, Holden RM. Relationship of coronary artery calcification with renal function decline and mortality in predialysis chronic kidney disease patients. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2019;34(10):1715–22.
61. Sotomayor CG, Benjamens S, Gomes-Neto AW, Pol RA, Groothof D, te Velde-Keyzer CA, et al. Bone Mineral Density and Aortic Calcification: Evidence for a Bone-vascular Axis after Kidney Transplantation. *Transplantation*. 2021;105(1):231–9.
62. Aaltonen L, Koivuviita N, Seppänen M, Tong X, Kröger H, Löyttyniemi E, et al. Correlation between ¹⁸F-Sodium Fluoride positron emission tomography and bone histomorphometry in dialysis patients. *Bone*. 2020;134:115267
63. Pimentel A, Bover J, Elder G, Cohen-Solal M, Ureña-Torres PA. The use of imaging techniques in chronic kidney disease-mineral and bone disorders (CKD-MBD)—A systematic review. *Diagnostics*. 2021;11(5):772
64. Amerling R, Harbord NB, Pullman J, Feinfeld DA. Bisphosphonate use in chronic kidney disease: Association with adynamic bone disease in a bone histology series. *Blood Purification*. 2010;29(3):293–9.

8. Apêndices

Apêndice 1

Tabela 10. Critérios para definição de DRC (Adaptada de KDIGO (1))

Presença de marcadores de dano renal	Albuminúria (RAC ≥ 30 mg/g ou ≥ 3 mg/mmol)
	Anormalidades do sedimento urinário
	Distúrbios eletrolíticos devido a doenças tubulares
	Anormalidades detetadas por histologia
	Anormalidades estruturais detetadas por exames de imagem
	História de transplante renal
Diminuição da TFG	< 60 ml/min/1.73 m ² (G3a-G5)

Legenda: RAC - Relação Albumina-Creatinina; TFG – Taxa de filtração glomerular;

Apêndice 2

Estratégia de Pesquisa na Base de Dados Pubmed

("Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder"[MeSH Terms] OR "Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder"[Title/Abstract]) AND ("bone biomarkers"[Title/Abstract] OR "osteocalcin"[MeSH Terms] OR "osteocalcin"[Title/Abstract] OR "parathyroid hormone"[Title/Abstract] OR "parathyroid hormone"[MeSH Terms] OR "PTH"[Title/Abstract] OR "bALP"[Title/Abstract] OR "bone-specific alkaline phosphatase"[Title/Abstract] OR "P1NP"[Title/Abstract] OR "Amino-terminal propeptide of type I procollagen"[Title/Abstract] OR "Sclerostin"[Title/Abstract] OR "Dickkopf-related protein 1"[Title/Abstract] OR "DKK1"[Title/Abstract] OR "Tartrate-resistant acid phosphatase 5b"[Title/Abstract] OR "TRAP5b"[Title/Abstract] OR "Fibroblast growth factor 23"[Title/Abstract] OR "FGF23"[Title/Abstract] OR "Soluble α -Klotho"[Title/Abstract] OR "Dentin matrix protein"[Title/Abstract] OR "DMP1"[Title/Abstract] OR "MEPE"[Title/Abstract] OR "Matrix extracellular phosphoglycoprotein"[Title/Abstract] OR "Osteoprotegerin"[Title/Abstract] OR "OGP"[Title/Abstract] OR "PHTR1"[Title/Abstract] OR "Parathyroid hormone Type 1 receptor"[Title/Abstract] OR "Receptor Activator of Nuclear Factor-kappa B"[MeSH Terms] OR "Receptor Activator of Nuclear Factor-kappa B"[Title/Abstract] OR "RANK"[Title/Abstract] OR "rank ligand"[MeSH Terms] OR "rank ligand"[Title/Abstract] OR "Receptor activator of nuclear factor-kB ligand"[Title/Abstract] OR "RANKL"[Title/Abstract] OR "carboxy-terminal telopeptide of type I-collagen"[Title/Abstract] OR "carboxy-terminal collagen crosslinks"[Title/Abstract] OR "CTX"[Title/Abstract] OR "Bone Biopsy"[Title/Abstract] OR "vascular calcification"[MeSH Terms] OR "vascular calcification"[Title/Abstract] OR "adragao score"[Title/Abstract] OR "kauppila score"[Title/Abstract]) AND ("diagnosis"[MeSH Terms] OR "diagnosis"[Title/Abstract] OR "prognosis"[MeSH Terms] OR "prognosis"[Title/Abstract])

Apêndice 3

Tabela 11. Caracterização dos estudos incluídos.

Autor	Data da Publicação	Tipo de estudo	Número de Participantes	Categoria de DRC	Parâmetro Estudado	Resultado
Aaltonen et al. (62)	2020	Cross-sectional	26	Diálise	Exames de imagem (¹⁸ F-NaF PET)	Diagnóstico
Alderson et al. (46)	2016	Coorte Prospetivo	463	Estadio 3-5	Biomarcadores (FGF-23 e OPG)	Prognóstico
Bervoet et al. (20)	2003	Coorte Prospetivo	84	Pré-Diálise	Biomarcadores (OC, FAO, FAT, iPTH)	Diagnóstico
Bleskestad et al. (54)	2014	Observacional, Retrospectivo	522	Transplantados	Biomarcadores (iPTH)	Prognóstico
Bruzzese et al. (40)	2016	Coorte	21	Hemodiálise	Biomarcadores (Esclerostina)	Diagnóstico e Prognóstico
Cavalier et al. (39)	2006	Transversal	73	Hemodiálise	Biomarcadores (FAO e P1NP)	Diagnóstico
Cejka et al. (23)	2011	Cross-sectional	60	Hemodiálise	Biomarcadores (Esclerostina, Dkk-1, iPTH)	Diagnóstico
Chen et al. (55)	2021	Coorte Longitudinal	1276	Diálise Peritoneal	Biomarcadores (FA e iPTH)	Prognóstico
Coen et al. (31)	2002	Série de Casos	35	Hemodiálise	Biomarcadores (PTH 1-84 e PTH 7-84)	Diagnóstico
Coen et al. (25)	2002	Cross-sectional	186	Mista (pré-diálise e hemodiálise)	Biomarcadores (iPTH)	Diagnóstico
Coen et al. (34)	2002	Coorte	39	Hemodiálise	Biomarcadores (OPG)	Diagnóstico
Coen et al. (59)	2009	Cross-sectional	32	Hemodiálise	Calcificações	Diagnóstico
Crisafulli et al. (28)	2005	Case Control	36	Hemodiálise	Biomarcadores (OPG e iPTH)	Diagnóstico
De Paola et al. (17)	2010	Coorte Retrospectivo	90	Hemodiálise	Biomarcadores (PTH)	Diagnóstico
Fehr et al. (30)	2006	Cross-sectional	54	Hemodiálise	Biomarcadores (PTH – fragmentos)	Diagnóstico

Autor	Data da Publicação	Tipo de estudo	Número de Participantes	Categoria de DRC	Parâmetro Estudado	Resultado
Fernández-Martín et al. (51)	2015	Coorte Prospetiva	6797	Hemodiálise	Biomarcadores (PTH)	Prognóstico
Figurek et al. (57)	2018	Coorte	88	Estadio 1-5	Biomarcador (Esclerostina)	Prognóstico
Forster et al. (42)	2020	Coorte Prospetiva	90	Estadio 1-5	Biomarcador (Dkk-1 e esclerostina)	Diagnóstico
Gomes et al. (22)	2005	Série de Casos	131	Estadio 3-5	Biomarcador (iPTH)	Diagnóstico
Gracioli et al. (18)	2017	Coorte	148	Mista (estadio 2-4 e diálise 5D)	Biomarcadores (PTH, FAT, FGF-23 E OPG)	Diagnóstico
Haarhaus et al. (16)	2015	Cross-sectional	40	Hemodiálise	Biomarcadores (FAO e isoforma B1x e PTH)	Diagnóstico
Haas et al. (35)	2002	Cross-sectional	26	Hemodiálise	Biomarcadores (OPG e iPTH)	Diagnóstico
Jarava et al. (24)	2000	Cross-sectional	73	Hemodiálise	Biomarcadores (iPTH)	Diagnóstico
Jiang et al. (36)	2011	Cross-sectional	78	Mista (Estadio 1-5 e hemodiálise)	Biomarcadores (OPG)	Diagnóstico
Jørgensen et al. (41)	2018	Coorte Prospetivo	157	Mista (Pré-Diálise e Hemodiálise)	Biomarcadores (Esclerostina)	Prognóstico
Keronen et al. (19)	2022	Retrospectivo	114	Transplantados	Biomarcadores (PTH e FA)	Diagnóstico
Lamarche et al. (60)	2019	Coorte Prospetiva	178	Estadio 3-5	Calcificações vasculares	Prognóstico
Lamina et al. (53)	2020	Coorte Prospetivo	8817	Hemodiálise	Biomarcadores (iPTH)	Prognóstico
Laowalert et al. (11)	2020	Coorte	22	Hemodiálise	Biomarcadores (iPTH)	Diagnóstico
Lee et al. (52)	2016	Coorte Observacional	413	Diálise	Biomarcadores (iPTH)	Prognóstico

Autor	Data da Publicação	Tipo de estudo	Número de Participantes	Categoria de DRC	Parâmetro Estudado	Resultado
Liangos et al. (26)	2018	Retrospectivo	105	Mista (função renal normal, estadio 3-5 e diálise)	Biomarcadores (iPTH e FAO)	Diagnóstico
Lv et al. (56)	2016	Cross-sectional	95	Estadio 3-4	Biomarcadores (esclerostina) e calcificações vasculares	Diagnóstico e Prognóstico
Malluche et al. (38)	2018	Prospetivo	89	Hemodiálise	Biomarcadores (FAO e esclerostina) e Exames de Imagem (QCT)	Diagnóstico
Maruyama et al. (49)	2014	Coorte	185277	Hemodiálise	Biomarcadores (FA)	Prognóstico
Małyszko et al. (43)	2006	Coorte	115	Mista (transplantados e dialisados - hemodialisados e diálise peritoneal)	Biomarcadores (TRAP 5b)	Diagnóstico
Moldovan et al. (58)	2011	Cross-sectional	81	Hemodiálise	Calcificações vasculares	Diagnóstico
Okuno et al. (44)	2005	Série de Casos	160	Hemodiálise	Biomarcadores (CTx)	Diagnóstico
Oliveri et al. (45)	2005	Caso-Controlo	92	Mista (pré-diálise e hemodiálise)	Biomarcadores (CTx)	Diagnóstico
Regidor et al. (48)	2008	Coorte	73960	Hemodiálise	Biomarcadores (FA)	Prognóstico
Rojas González et al. (29)	2014	Retrospectivo	188	Hemodiálise	Biomarcadores (tFA e iPTH 1-84)	Diagnóstico
Salam et al. (21)	2018	Cross-sectional	69	Mista (Estadio 4-5 e diálise)	Biomarcadores (iPTH, TRAP5b, CTX, tP1NP, iP1NP, FAO e FAT)	Diagnóstico
Sánchez et al (15)	2000	Cross-sectional	57	Diálise Peritoneal	Biomarcadores (PTH)	Diagnóstico
Seiler et al. (47)	2013	Coorte	312	Estadio 2-4	Biomarcadores (klotho, FGF-23 e PTH)	Prognóstico
Shidara et al. (37)	2008	Coorte	58	Hemodiálise	Biomarcadores (OC e TRAP 5b)	Diagnóstico

Autor	Data da Publicação	Tipo de estudo	Número de Participantes	Categoria de DRC	Parâmetro Estudado	Resultado
Sotomayor et al. (61)	2021	Cross-sectional	678	Transplantados	Calcificações	Diagnóstico
Sprague et al. (27)	2016	Cross-sectional	492	Hemodiálise	Biomarcadores (iPTH, tPTH, FAO, P1NP)	Diagnóstico
Wang et al. (50)	2017	Coorte	35114	Hemodiálise	Biomarcadores (FA e iPTH)	Prognóstico
Yavropoulou et al. (32)	2017	Caso controlo	50	Hemodiálise	Biomarcadores (FGF-23) e Exames de Imagem (trabecular bone score)	Diagnóstico
Zhu et al. (33)	2021	Cross-sectional	339	Hemodiálise	Biomarcadores (FGF-21 e FGF-23)	Diagnóstico

Legenda: CTX - C-Telopéptido do colagénio tipo 1; DKK1 - Proteína 1 relacionada com Dickkopf; FA – fosfatase alcalina; FAO - Fosfatase alcalina óssea; FAT - Fosfatase alcalina total; FGF-23 - Fator 23 de crescimento do fibroblasto; iPTH - Paratormona intacta; OC – Osteocalcina; OPG – Osteoprotegerina; P1NP - Propeptídeo amino-terminal do procologénio tipo 1; PTH – Paratormona; QCT - quantitative computed tomography; TRAP-5b - Fosfatase ácida resistente ao ácido tartárico; ¹⁸F-NaF PET - tomografia por emissão de positrões com ¹⁸F-Fluoreto de Sódio

Apêndice 4

Tabela 12. Avaliação da qualidade dos estudos incluídos

Estudo	Tipo de estudo	Qualidade	Estudo	Tipo de estudo	Qualidade
Aaltonen et al. 2020 (62)	Cross-Sectional	Suficiente	Keronen et al. 2022 (19)	Retrospectivo	Suficiente
Alderson et al. 2016 (46)	Coorte	Alta	Lamarche et al. 2019 (60)	Coorte	Suficiente
Bervoet et al. 2003 (20)	Coorte	Suficiente	Lamina et al. 2020 (53)	Coorte	Suficiente
Bleskestad et al. 2014 (54)	Retrospectivo	Suficiente	Laowalert et al. 2020 (11)	Coorte	Suficiente
Bruzzese et al. 2016 (40)	Coorte	Suficiente	Lee et al. 2016 (52)	Coorte	Suficiente
Cavalier et al. 2006 (39)	Transversal	Suficiente	Liangos et al. 2018 (26)	Retrospectivo	Suficiente
Cejka et al. 2011 (23)	Cross-Sectional	Suficiente	Lv et al. 2016 (56)	Cross-Sectional	Suficiente
Chen et al. 2021 (55)	Coorte	Suficiente	Malluche et al. 2018 (38)	Prospetivo	Suficiente
Coen et al. 2002 (31)	Série de Casos	Suficiente	Maruyama et al. 2014 (49)	Coorte	Alta
Coen et al. 2002 (25)	Cross-Sectional	Suficiente	Małyszko et al. 2006 (43)	Coorte	Suficiente
Coen et al. 2002 (34)	Coorte	Suficiente	Moldovan et al. 2011 (58)	Cross-Sectional	Suficiente
Coen et al. 2009 (59)	Cross-Sectional	Suficiente	Okuno et al. 2005 (44)	Série de Casos	Suficiente
Crisafulli et al. 2005 (28)	Caso Controlo	Suficiente	Oliveri et al. 2005 (45)	Caso Controlo	Suficiente
De Paola et al. 2010 (17)	Coorte	Suficiente	Regidor et al. 2008 (48)	Coorte	Suficiente
Fehr et al. 2006 (30)	Cross-Sectional	Suficiente	Rojas González et al. 2014 (29)	Retrospectivo	Suficiente
Fernández-Martín et al. 2015 (51)	Coorte	Suficiente	Salam et al. 2018 (21)	Cross-Sectional	Suficiente
Figurek et al. 2018 (57)	Coorte	Suficiente	Sánchez et al. 2000 (15)	Cross-Sectional	Suficiente
Forster et al. 2020 (42)	Coorte	Suficiente	Seiler et al. 2013 (47)	Coorte	Suficiente
Gomes et al. 2005 (22)	Série de Casos	Suficiente	Shidara et al. 2008 (37)	Coorte	Suficiente
Gracioli et al. 2017 (18)	Coorte	Suficiente	Sotomayor et al. 2021 (61)	Cross-Sectional	Suficiente
Haarhaus et al. 2015 (16)	Cross-Sectional	Suficiente	Sprague et al. 2016 (27)	Cross-Sectional	Suficiente
Haas et al. 2002 (35)	Cross-Sectional	Suficiente	Wang et al. 2017 (50)	Coorte	Suficiente
Jarava et al. 2000 (24)	Cross-Sectional	Suficiente	Yavropoulou et al. 2017 (32)	Caso controlo	Suficiente
Jiang et al. 2011 (36)	Cross-Sectional	Suficiente	Zhu et al. 2021 (33)	Cross-Sectional	Suficiente
Jørgensen et al. 2018 (41)	Coorte	Suficiente			