

ESCOLA SUPERIOR DE CIÊNCIAS DA SANTA CASA DE MISERICÓRDIA DE
VITÓRIA – EMESCAM

BRUNA FERREIRA GALONE ANDOLPHI
BRUNNA VILA COUTINHO FERREIRA
DANIELLE CRISTINA FILGUEIRA ALVES BATISTA

**APLICABILIDADE CLÍNICA DOS BIOMARCADORES DE OSTEOPOROSE:
UMA REVISÃO BIBLIOGRÁFICA**

VITÓRIA

2013

BRUNA FERREIRA GALONE ANDOLPHI

BRUNNA VILA COUTINHO FERREIRA

DANIELLE CRISTINA FILGUEIRA ALVES BATISTA

**APLICABILIDADE CLÍNICA DOS BIOMARCADORES DE OSTEOPOROSE:
UMA REVISÃO BIBLIOGRÁFICA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao curso de graduação em Medicina da Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória (EMESCAM), como requisito parcial para obtenção do grau de médico sob a orientação do Professor Hebert Wilson Santos Cabral.

VITÓRIA

2013

BRUNA FERREIRA GALONE ANDOLPHI

BRUNNA VILA COUTINHO FERREIRA

DANIELLE CRISTINA FILGUEIRA ALVES BATISTA

**APLICABILIDADE CLÍNICA DOS BIOMARCADORES DE OSTEOPOROSE:
UMA REVISÃO BIBLIOGRÁFICA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao curso de graduação em Medicina da Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória (EMESCAM), como requisito parcial para obtenção do grau de médico.

Aprovado em _____ de _____ de 20_____.

BANCA EXAMINADORA

Professor Hebert Wilson Santos Cabral
Escola Superior de Ciências da Santa Casa de

Misericórdia de Vitória (EMESCAM)

Professor Antônio Chambô Filho
Escola Superior de Ciências da Santa Casa de
Misericórdia de Vitória (EMESCAM)

Professor Renato Lírio Morelato
Escola Superior de Ciências da Santa Casa de
Misericórdia de Vitória – (EMESCAM)

Dedicamos aos nossos pacientes, fonte
eterna de toda inspiração.

AGRADECIMENTOS

À Deus, por ter nos permitido chegar até aqui. Sem Ele, todo esforço seria em vão!
Ao Prof. Dr. Hebert Cabral, por nos ensinar o real sentido da palavra 'orientador'. Nosso 'muito obrigada' nunca será suficiente!
À Tereza Celina, pela disponibilidade em nos auxiliar no desenvolvimento deste trabalho.
Aos Doutores Antônio Chambô e Renato Morelato, por prontamente aceitarem o convite para integrar a banca examinadora.
Aos familiares e amigos, pela compreensão e incentivo incondicional.

“Que os vossos esforços desafiem as impossibilidades, lembrai-vos de que as grandes coisas do homem foram conquistadas do que parecia impossível”

Charles Chaplin

RESUMO

A osteoporose é uma doença de carácter crescente na população mundial, nesse contexto, os biomarcadores ósseos vêm sendo estudados para auxiliar no diagnóstico e acompanhamento desses pacientes. Este trabalho objetiva revisar ensaios clínicos em base de dados que abordem os biomarcadores de formação e degradação óssea, buscando verificar ou não sua aplicabilidade clínica. Uma revisão bibliográfica foi realizada por meio do levantamento dos artigos publicados nos últimos 5 anos, a fim de determinarmos estatisticamente a aplicabilidade clínica dos biomarcadores ao longo do tempo. Notou-se que a maioria dos artigos estudados são recentes, e neles constatou-se que, dentre os marcadores, os mais citados foram o C-telopeptídeo do colágeno (CTX), a Fosfatase alcalina específica do osso (BAP), o Propeptídeo do colágeno tipo I grupo amino terminal (PINP), soma-se a isso, o fato de que, um número representativo de publicações - 80,3%, com significância estatística ($p < 0,001$), apresentava aplicabilidade clínica, principalmente para o seguimento do tratamento. Pode-se observar que o estudo dos biomarcadores de remodelação óssea deve ser aprofundado, uma vez que

pode se tornar no futuro uma forma manejo clínico de pacientes osteoporóticos.

Palavras chave: Osteoporose; Remodelação Óssea e Marcadores Bioquímicos.

ABSTRACT

Osteoporosis is a disease character growing in the world population, in this context, the bone biomarkers have been studied to assist in the diagnosis and monitoring of patients. This paper aims to review clinical trials in databases that address the biomarkers of bone formation and degradation, seeking to verify or not its clinical applicability. A literature review was conducted through survey of articles published in the last five years in order to statistically determine the clinical applicability of biomarkers over time. It was noted that the most recent articles are studied, and in them it was found that among the markers, the most cited were the C-telopeptide of collagen (CTX), a bone-specific alkaline phosphatase (BAP), the propeptide of collagen type I amino terminal (PINP), adds to this the fact that a representative number of publications, 80.3%, with statistical significance ($p < 0.001$), had clinical applicability, especially in the follow-treatment. It can be observed that the study of biomarkers of bone remodeling must be deepened, since it may in the future become a shape clinical management of osteoporosis.

Keywords: Osteoporosis, Bone Remodeling, and Biochemical Markers.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Número e percentual de artigos selecionados, que abordam a temática dos biomarcadores de osteoporose:	33
Tabela 2 - Principais achados relativos aos biomarcadores de formação óssea:	34
Tabela 3 - Principais achados relativos aos biomarcadores de degradação óssea:	35
Tabela 4 - Principais achados relativos aos biomarcadores de formação e degradação óssea:	37
Tabela 5 - Principais achados relativos aos biomarcadores não classificáveis em formação ou degradação:	41
Tabela 6 - Principais achados relativos aos biomarcadores não classificáveis, marcadores de formação e marcadores de degradação:	42
Tabela 7 - Número médio de pacientes estudados nos artigos selecionados:	45
Tabela 8 – Tempo de acompanhamento dos pacientes:	46
Tabela 9 - Aplicabilidade dos artigos de acordo com o tipo de biomarcador utilizado:	47
Tabela 10 - Aplicabilidade dos biomarcadores de formação óssea na prática clínica:	48
Tabela 11 - Aplicabilidade dos biomarcadores de degradação óssea na prática clínica:	48
Tabela 12 - Aplicabilidade de acordo com os tipos de biomarcadores classificados	

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

Alfa-TNF	Fator de necrose tumoral Alfa
BAP	Fosfatase alcalina específica do osso
BMD	<i>Bone mineral density</i> / Densidade mineral óssea
BTM	<i>Biochemical markers of bone turnover</i> / Biomarcadores ósseos
CTX	C-telopectídeo do colágeno
DMO	Densidade mineral óssea
DPD	Deoxipiridinolina
DEXA	Densitometria óssea
DP	Desvio Padrão
DRESS	<i>Drug Rash With Eosinophilia and Systemic Symptoms</i>
ELISA	<i>Enzyme-linked immunosorbent assay</i>
EGF	<i>Epidermal growth factor</i>
EMAS	<i>European Male Ageing Study</i>
EUA	Estados Unidos da América
FAL	Fosfatase alcalina sérica
FGF	<i>Fibroblast growth factor</i>
GLA	Ácido γ -carboxiglutâmico
HPLC	<i>High-performance liquid chromatography</i>
IFCC	Federação Internacional de Química Clínica e Medicina Laboratorial
IGF	<i>Insulin-like growth factor</i>
IMC	Índice de Massa Corporal
IOF	Fundação internacional de Osteoporose
LAP	Isoenzima hepática
M-CSF	<i>Macrophage colony-stimulating factor</i>
NTX	N-telopectídeo do colágeno
OC	Osteocalcina
OMS	Organização Mundial de Saúde
OP	Osteoporose
OPG	Osteoprotegerina
OPN	Osteopontin
PDGF	<i>Platelet-derived growth factor</i>
PTH	Paratormônio
PYD	Piridinolina
P1NP	Propeptídeo do colágeno tipo I grupo amino terminal
P1PC	Propeptídeo do colágeno tipo I grupo carboxi terminal
RANK	Receptor ativador do fator nuclear kappa B
RANKL	Receptor ativador do fator nuclear kappa B ligante
RIA	Radioimmunoassay
SPSS	<i>Statistical Package for Social Science for Windows</i>
TC	Tomografia computadorizada
TRAP	Fosfatase ácida resistente ao tartarato

LISTA DE QUADRO, FIGURAS E GRÁFICOS

Quadro 1 - Critérios da Densitometria óssea	22
Figura 1 - Esquema de osteoclastogênese por intervenção direta dos osteoblastos através do sistema RANKL/RANK/OPG	20
Figura 2 – Estrutura da Osteocalcina	25
Figura 3 – Estrutura dos pro peptídeos do colágeno tipo I	26
Gráfico 1 – Tipos de biomarcadores ósseos e sua aplicabilidade clínica	43
Gráfico 2 - Análise do número de estudos, agrupados segundo o tipo de biomarcador analisado, publicados no período:	44
Gráfico 3 – Aplicabilidade clínica geral dos biomarcadores ósseos	47

SUMÁRIO

<u>1</u>	<u>INTRODUÇÃO</u>	13	
<u>1.1.</u>	<u>OBJETIVOS</u>		15
<u>1.1.1</u>	<u>Objetivo Geral</u>	15	
<u>1.1.2</u>	<u>Objetivos Específicos</u>	15	
<u>1.2</u>	<u>JUSTIFICATIVA</u>		16
<u>2</u>	<u>FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA</u>	17	
<u>2.1</u>	<u>CONCEITO</u>		17
<u>2.2</u>	<u>EPIDEMIOLOGIA</u>		17
<u>2.3.</u>	<u>FISIOPATOLOGIA DA OSTEOPOROSE</u>		19
<u>2.4</u>	<u>MÉTODO DIAGNÓSTICO E DE SEGUIMENTO</u>		21
<u>2.5</u>	<u>BIOMARCADORES ÓSSEOS</u>		23
<u>2.5.1</u>	<u>Marcadores de formação óssea</u>	24	
<u>2.5.1.1</u>	<u>Fosfatase alcalina (FAL) e fosfatase alcalina específica do osso (BAP)</u>		24
<u>2.5.1.2</u>	<u>Osteocalcina</u>		25
<u>2.5.1.3</u>	<u>Pro peptídeos do colágeno tipo I (PINP e PICP)</u>		25
<u>2.5.2</u>	<u>Marcadores de degradação óssea</u>	26	
<u>2.5.2.1</u>	<u>Piridinolina (PYD) e deoxipiridinolina (DPD)</u>		26
<u>2.5.2.2</u>	<u>Fosfatase ácida resistente ao tartarato (TRAP)</u>		27
<u>2.5.2.3</u>	<u>Telo-peptídeos reticulados do colágeno tipo I (CTX E NTX)</u>		27
<u>2.5.2.4</u>	<u>Hidroxiprolina</u>		28
<u>2.5.3.</u>	<u>Marcadores não classificáveis</u>	28	
<u>2.5.3.1</u>	<u>Osteoprotegenina, RANKL e RANK</u>		28
<u>2.6.</u>	<u>TRATAMENTO</u>		28
<u>3</u>	<u>METODOLOGIA DA PESQUISA</u>	30	

<u>3.1</u>	<u>MÉTODO</u>	30
<u>3.1.1</u>	<u>Definição dos descritores</u> 30	
<u>3.1.2</u>	<u>Seleção e Pesquisa dos artigos pelos descritores</u> 30	
<u>3.1.3</u>	<u>Triagem dos Ensaio s Clínicos e Fichamento dos Resumos</u> 30	
<u>3.2.</u>	<u>COLETA DE DADOS</u>	31
<u>3.2.1</u>	<u>Nome do Biomarcador</u> 31	
<u>3.2.2</u>	<u>Classificação dos Biomarcadores</u> 31	
<u>3.2.3</u>	<u>Data de Publicação</u> 32	
<u>3.2.4</u>	<u>Número de Autores</u> 32	
<u>3.2.5</u>	<u>Número de Participantes</u> 32	
<u>3.2.6</u>	<u>Tempo de Estudo</u> 32	
<u>3.3</u>	<u>ANÁLISE DE DADOS</u>	32
<u>4</u>	<u>RESULTADOS</u> 33	
<u>4.1</u>	<u>PERCENTUAIS DE ARTIGOS SELECIONADOS</u>	33
<u>4.2</u>	<u>DESCRIÇÃO DOS PRINCIPAIS ACHADOS E CONCLUSÕES DOS ARTIGOS SELECIONADOS</u>	34
<u>4.2.1</u>	<u>De formação óssea</u> 34	
<u>4.2.2.</u>	<u>De degradação óssea</u> 35	
<u>4.2.3</u>	<u>De formação e degradação óssea</u> 37	
<u>4.2.4</u>	<u>Outros</u> 41	
<u>4.2.5</u>	<u>Biomarcadores não classificáveis, marcadores de formação e marcadores de degradação</u> 42	
<u>4.3</u>	<u>PRINCIPAIS TIPOS DE BIOMARCADORES CITADOS NOS ARTIGOS SELECIONADOS</u>	43
<u>4.3.1</u>	<u>De formação óssea, degradação óssea e outros</u> 43	
<u>4.4</u>	<u>EVOLUÇÃO DO PERCENTUAL DE ARTIGOS SE PUBLICADOS NOS ÚLTIMOS 5 ANOS</u>	43
<u>4.5</u>	<u>NÚMERO MÉDIO DE PACIENTES ESTUDADOS NOS ARTIGOS SELECIONADOS</u>	44
<u>4.6</u>	<u>TEMPO DE ACOMPANHAMENTO DOS PACIENTES ESTUDADOS NOS ARTIGOS SELECIONADOS</u>	45
<u>4.7</u>	<u>APLICABILIDADE CLÍNICA DA UTILIZAÇÃO DE BIOMARCADORES NOS ARTIGOS SELECIONADOS</u>	46
<u>4.7.1</u>	<u>Da aplicabilidade geral dos biomarcadores na prática clínica</u> 46	
<u>4.7.2</u>	<u>Aplicabilidade dos biomarcadores de degradação óssea na prática clínica</u> 48	
<u>5.</u>	<u>DISCUSSÕES</u> 49	
<u>5.1</u>	<u>PERCENTUAIS DE ARTIGOS SELECIONADOS</u>	49
<u>5.3</u>	<u>PRINCIPAIS TIPOS DE BIOMARCADORES CITADOS NOS ARTIGOS SELECIONADOS</u>	50
<u>5.4</u>	<u>EVOLUÇÃO DO PERCENTUAL DE ARTIGOS SE PUBLICADOS NOS ÚLTIMOS CINCO ANOS</u>	50
<u>5.5</u>	<u>NÚMERO MÉDIO DE PACIENTES ESTUDADOS NOS ARTIGOS SELECIONADOS</u>	51
<u>5.6</u>	<u>TEMPO DE ACOMPANHAMENTO DOS PACIENTES ESTUDADOS NOS ARTIGOS SELECIONADOS</u>	51
<u>5.7</u>	<u>APLICABILIDADE CLÍNICA DA UTILIZAÇÃO DE BIOMARCADORES NOS ARTIGOS SELECIONADOS</u>	52

<u>6</u>	<u>CONCLUSÕES</u>	56
-----------------	--------------------------	-----------

<u>7</u>	<u>REFERÊNCIAS</u>	57
-----------------	---------------------------	-----------

<u>APÊNDICES</u>	66
-------------------------	-----------

1 INTRODUÇÃO

A osteoporose (OP) é uma doença esquelética sistêmica caracterizada por diminuição da massa óssea e deterioração microarquitetural do tecido ósseo, com consequente aumento da fragilidade óssea e susceptibilidade à fratura, o que aumenta o risco de mortalidade da população idosa e interfere diretamente da qualidade de vida na idade avançada de acordo com o relatório da Conferência de Desenvolvimento Consensus, 1993 (*apud* RENNÓ *et al*, 2001).

Segundo dados da Organização Mundial de Saúde (OMS), a OP afeta mais de 75 milhões de pessoas nos Estados Unidos da América (EUA), Europa e Japão, sendo responsável por mais de 8,9 milhões de fraturas anualmente em todo o mundo, mais de 4,5 milhões ocorrem nas Américas e na Europa. De acordo com projeções do Departamento de Saúde e Serviços Humanos dos EUA, a doença afetará mais de 10 milhões de mulheres em 2020 (WHO, 2003). No Brasil, segundo dados do Ministério da Saúde, não existem dados sobre a incidência da osteoporose no país, mas estima-se que 10 milhões de pessoas sofram da doença, em sua maioria estão aqueles acima de 60 anos (BRASIL, 2009).

Diante disso, sabe-se que a OP representa um grande impacto socioeconômico mundial. Em 1995, foram computados cerca de US\$ 13,8 bilhões em gastos anuais de saúde. Os custos médicos diretos associados a fraturas de quadril entre homens e mulheres foram estimados em US\$ 5,4 bilhões e 7,4 milhões de dólares, respectivamente. Com o incremento na população de idosos em todo o mundo, prevê-se que os custos com fraturas de quadril poderão ultrapassar US\$ 62 bilhões de dólares, nos EUA no ano de 2020 (SCHUILING *et al*, 2011).

No que diz respeito às estimativas de gastos brasileiros, no ano de 2007, R\$ 51,8 milhões foram aplicados em 32.657 internações, o Ministério da Saúde admite ainda que a cada ano crescem os gastos com tratamentos de fraturas em pessoas idosas. Vale ressaltar que dados relacionados a esses gastos no Brasil merecem destaque, pois se trata de uma população com desigualdades sociais e econômicas marcantes e com políticas públicas falhas, que deveriam atuar na prevenção de inúmeras doenças como, por exemplo, a osteoporose. Provavelmente, os impactos no âmbito do Brasil serão cada vez maiores, principalmente, pelo o envelhecimento crescente da população, o que reforça a necessidade de desenvolvimento e inovação por meio de intervenções precoces na abordagem da osteoporose (BRASIL, 2009).

Estudos verificaram que tal doença possui características epidemiológicas peculiares, acometendo geralmente mulheres a partir dos 45 anos de idade, dado relacionado à significativa perda de massa óssea após a menopausa e com o avançar da idade (RIGGS *et al*, 1986, *apud* COSTA PAIVA *et al*, 2003), dessa forma, por possuírem menor densidade mineral os ossos tornam-se mais finos, mais leves e sujeitos a fraturas com maior frequência. Em contrapartida, indivíduos da raça negra possuem maior pico de massa óssea e, portanto, são menos predispostos a sofrerem de osteoporose que brancos e asiáticos.

A literatura contemporânea propõe diversos tratamentos eficazes, os bifosfonatos permanecem como tratamento farmacológico mais popular e amplamente utilizado para a osteoporose. Exceto quando estes são contraindicados ou causam efeitos secundários graves, dispõe-se de novos tratamentos e formas farmacológicas alternativas (SCHUILING *et al*, 2011). No entanto, verifica-se grande dificuldade na avaliação da resposta ao tratamento, visto que a Densitometria Óssea (DEXA), ainda é considerada o padrão-ouro tanto no diagnóstico quanto no acompanhamento desses pacientes e há grande limitação de acesso a este método diagnóstico nos serviços de atenção básica a saúde (SOUZA, 2003).

A respeito da DEXA, embora seja a melhor forma de se medir a densidade mineral óssea (DMO), de realizar comparações (escore Z e escore T), mudanças detectáveis por este exame são pequenas ao longo dos anos e, portanto, são necessárias medições pareadas e, alterações compatíveis com a resposta positiva ao tratamento, geralmente, só poderão ser verificadas após um a dois anos da introdução do mesmo (RADOMINSKI *et al*, 2002).

A literatura cita uma alternativa ao uso da DEXA no seguimento clínico de pacientes em tratamento para OP: os biomarcadores de formação e reabsorção óssea. A dosagem desses biomarcadores seria útil no monitoramento da terapia para esta doença. Enquanto a DEXA evidenciaria resposta positiva ao tratamento com aumento da DMO, um a dois anos após, aumento dos biomarcadores de formação e diminuição daqueles relacionados à reabsorção óssea já poderiam ser detectados três a seis meses a partir da introdução dos medicamentos. Entretanto, existem limitações a utilização destes últimos, necessitando-se de estudos mais amplos e detalhados sobre sua aplicação na prática (LEE E VASIKARAN, 2012).

Dentre os biomarcadores de formação óssea, Bergman *et al* (2008), destacou a fosfatase Alcalina específica do Osso (BAP), a osteocalcina (OC) e os Peptídeos derivados do Colágeno (P1NP E P1CP). No que diz respeito aos biomarcadores de reabsorção óssea, aqueles de maior importância clínica são a fosfatase Alcalina Sérica (FAL) e os telopeptídeos do colágeno tipo I (CTX e NTX).

De acordo com Singer e Eyre (2008) a aplicabilidade clínica dos biomarcadores ósseos na OP está ligada à avaliação do risco de fratura, à análise da resposta ao tratamento com bifosfonatos e à indicação de quando reintroduzir estes últimos. Dessa forma, os biomarcadores ósseos representariam uma possibilidade de redução nos frequentes testes de densidade óssea, o que refletiria menor custo no seguimento terapêutico desses pacientes, visto que seriam quantificados a partir de dosagens séricas e urinárias. No entanto, a utilização prática desses biomarcadores ainda é tema de discussão, pois não existe na literatura

contemporânea um consenso que norteie a utilização rotineira dos mesmos.

1.1. OBJETIVOS

1.1.1 Objetivo Geral

Revisar em base de dados, artigos publicados nos últimos cinco anos, que abordem os biomarcadores de formação e degradação óssea, buscando verificar ou não sua aplicabilidade clínica.

1.1.2 Objetivos Específicos

- Apresentar o número e frequência de artigos;
- Descrever os principais achados e conclusões dos artigos;
- Citar quais são os principais biomarcadores mencionados nos artigos;
- Descrever a evolução temporal do número de artigos publicados por ano;
- Calcular o número médio de pacientes estudados nos artigos selecionados;
- Descrever o tempo de acompanhamento dos pacientes estudados nos artigos selecionados;
- Verificar a aplicabilidade clínica ou não do uso de biomarcadores de formação e degradação óssea, buscando verificar quais os tipos mais referenciados pelos artigos selecionados.

1.2 JUSTIFICATIVA

A OP é uma doença de alta prevalência na população idosa mundial e, portanto, implica em importante impacto econômico na saúde pública. Pesquisas com novos métodos que auxiliem o manejo desta comorbidade tornam-se extremamente necessárias, nesse contexto, o estudo aprofundado dos biomarcadores ósseos, a fim de definir sua aplicabilidade clínica torna-se uma nova janela para o acompanhamento desses pacientes, em menor tempo e sem exposição à

radiação.

2 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

2.1 CONCEITO

A osteoporose é uma doença óssea metabólica e sistêmica cuja patogênese envolvida é complexa e multifatorial. Caracteriza-se pela diminuição progressiva da massa e da densidade mineral óssea, redução da força dos ossos e aumento do risco de fraturas. Deste modo representa uma importante causa de morbidade em pacientes idosos, podendo ainda ser associada com um aumento da taxa de mortalidade desta população, gerando, portanto, impacto negativo significativo sobre a qualidade de vida e deficiência funcional dos pacientes afetados (PANICO *et al*, 2011).

Pela definição operacional da Organização Mundial de Saúde (OMS), a osteoporose é sinônimo de Densidade Mineral Óssea (DMO) diminuída, pode decorrer de múltiplas causas, sendo classificada como primária quando não há uma patologia subjacente que justifique sua ocorrência ou secundária, quando um distúrbio alimentar ou o uso de uma medicação desencadeiam seu surgimento.

2.2 EPIDEMIOLOGIA

O predomínio crescente de idosos na população mundial traz consigo a elevação nos casos de doenças crônicas, como a osteoporose. O ônus social e econômico dessa morbidade tem aumentado constantemente devido a esse padrão global. (CUMMINGS E MELTON, 2002).

Nos Estados Unidos, segundo a Fundação Nacional de Osteoporose, a OP afeta atualmente mais de dez milhões de pessoas e é projetada para impactar aproximadamente 14 milhões de adultos com idade acima dos 50 anos até o ano

de 2020. Em todo o mundo, aproximadamente 200 milhões de mulheres têm osteoporose. Embora a probabilidade de desenvolver essa moléstia, atualmente, seja maior na América do Norte e na Europa, há uma tendência de aumento nos países em desenvolvimento, com incremento da longevidade local.

A incidência anual de fraturas osteoporóticas nos Estados Unidos chega a 1,5 milhões (NOF, 2002) As fraturas de quadril foram projetadas para aumentar em 1,7 milhões em 1990 e 6,3 milhões até o ano de 2050 (CUMMINGS E MELTON, 2002). Foi observado que uma a cada cinco pessoas morrem durante o primeiro ano após a fratura de quadril, e menos de um terço recuperam o seu nível físico pré-fratura. (NIH, 2000) Fraturas vertebrais também estão associadas com um aumento da incidência de morbidade, incluindo dor nas costas, perda de altura, deformidade (cifose) e incapacidade (MIYAKOSHI *et al*, 2003).

Além disso, múltiplas fraturas torácicas podem resultar em doença pulmonar restritiva e a alteração da anatomia abdominal causada por fraturas lombares pode levar à constipação, dor abdominal, distensão, redução do apetite e saciedade precoce. A dor, limitações físicas, de estilo de vida e mudanças estéticas causadas por fraturas osteoporóticas podem ter efeitos psicológicos importantes, incluindo depressão, perda de autoestima, ansiedade, medo e as relações interpessoais (ADACHI *et al*, 2002; JOHNELL E KANIS, 2005).

Fraturas osteoporóticas custam ao sistema de saúde dos EUA aproximadamente US \$17 bilhões por ano, com um custo anual projetado para chegar a US \$50 bilhões até o ano de 2040. Tais custos médicos representam uma carga maior do que gastos com acidente vascular cerebral, câncer de mama, diabetes ou doença pulmonar crônica (MILLER, 1999).

Quando aplicados à realidade brasileira, segundo o Ministério da Saúde, a cada ano, o Sistema Único de Saúde (SUS) tem gastos crescentes com tratamentos de fraturas em pessoas idosas. Em 2009, foram R\$ 57,61 milhões gastos com internações (até outubro) e R\$ 24,77 milhões com medicamentos para tratamento da osteoporose (BRASIL, 2009).

A raça é um fator determinante da DMO e o risco de fratura. As taxas de incidência obtidos a partir de estudos entre os grupos raciais e étnicos diferentes demonstram que, as mulheres têm taxas de fratura mais elevadas em comparação com os homens em geral, com algumas exceções, por exemplo, em indivíduos brancos e asiáticos, as mulheres apresentaram taxas mais elevadas para todas as faixas etárias acima de 50 anos, já os latino-americanos com idades entre 50 e 59 anos, os homens tem uma taxa mais elevada do que as mulheres, mas essa relação de gênero é revertida após os 60 anos. Para ambos os sexos, todas as raças e grupos étnicos, as taxas aumentaram acentuadamente após a idade de quarenta e cinco anos (VILLA E NELSON, 1996).

Claramente, as consequências clínicas e econômicas da osteoporose exigem um esforço para avaliar pacientes em risco e permitir a prevenção e intervenção precoce, quando apropriado.

2.3. FISIOPATOLOGIA DA OSTEOPOROSE

Apesar de seu aspecto aparentemente imóvel, os ossos são estruturas altamente dinâmicas. Por meio do processo de remodelação óssea, traduzidos por degradação e formação, permite-se que o reparo da arquitetura óssea seja efetuado, reestruturando a arquitetura óssea existente (FERNÁNDEZ-TRESGUERRES-HERNÁNDEZ-GIL *et al*, 2006). Tais atividades são atribuíveis, em especial, a duas linhagens de células denominadas osteoclastos e osteoblastos (JUDAS *et al*, 2012).

Os osteoblastos, células derivadas de linhagens mesenquimais, são responsáveis pela formação do novo osso, ou seja, pela síntese de matriz e sua mineralização subsequente (AMADEI *et al*, 2006). Entre as substâncias produzidas por ele, podemos mencionar a osteocalcina (OC, também conhecida como proteína GLA), fosfatase alcalina (FA), colágeno do tipo I e outras proteínas da matriz óssea (GRACIOLLI, 2006).

Já os osteoclastos são células gigantes, de bordos irregulares, multinucleadas, formadas a partir de células precursoras (pré-osteoclastos). Eles se localizam ligados à superfície do osso e sua principal função é atuar na reabsorção óssea (CORSETTI, 2005).

Para a ativação dos pré-osteoclastos é necessário que os mesmos desenvolvam em sua superfície um receptor transmembrana denominado receptor ativador do fator nuclear kappa B (RANK).

Ainda no processo de diferenciação, os osteoblastos também expressam uma proteína transmembrana conhecida por Receptor ativador do fator nuclear kappa B ligante (RANKL), parte fundamental no processo de indução da osteoclastogênese.

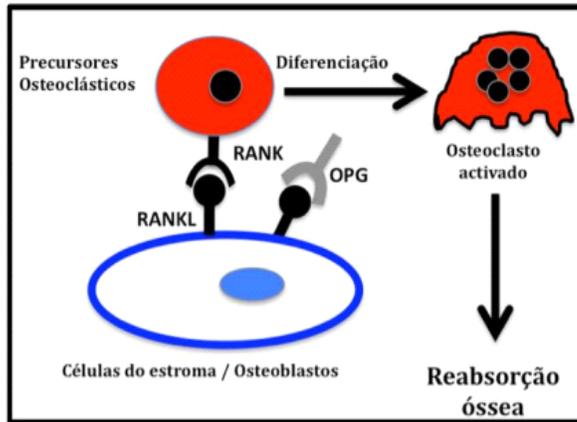
A interação do RANKL com o RANK, por meio do contato entre células da linha osteoblástica e osteoclástica, constitui um pré-requisito necessário para a maturação e ativação dos osteoclastos, permitindo assim o início efetivo do processo de reabsorção óssea (JUDAS *et al*, 2012).

Atuando como parte importante no processo de remodelação óssea, a osteoprotegerina (OPG), sintetizada pelos osteoblastos, merece destaque. Essa proteína, pertencente à família dos fatores de necrose tumoral, por ter alta afinidade para o RANKL, se liga ao mesmo, impedindo a ligação do RANKL ao seu receptor e bloqueando assim o processo de diferenciação do pré-osteoclasto. Por meio deste mecanismo de regulação da população funcional dos osteoclastos, a OPG, ao se ligar com o RANKL, limita a reabsorção óssea osteoclastica, impedindo que ela ocorra de forma excessiva (BOYCE E XING, 2007).

Em síntese, os mecanismos descritos acima, constituintes do “sistema RANKL/RANK/OPG”, constituem um eixo fundamental na regulação da massa

óssea, uma vez que o equilíbrio entre formação e reabsorção óssea é regulado por ele.

Figura - Esquema de osteoclastogênese por intervenção direta dos osteoblastos através do sistema RANKL/RANK/OPG



Fonte: JUDAS *et al* (2006)

Sabendo que a atividade das células supracitadas é influenciada por diversos fatores, a aceleração do *turnover* ósseo pode ocorrer de duas formas (UDDO, 2012): através do estímulo da proliferação dos precursores osteoblásticos, como por exemplos: o fator de crescimento derivado das plaquetas (PGDF) e o fator de crescimento semelhante à insulina (IGF) e/ou modulação da formação da matriz óssea, como exemplos: insulina, hormônio do crescimento, esteróides sexuais, hormônios tireoidianos, entre outros (LINDSAY, 1993; LIPS, 2006).

Por volta da quarta década de vida se inicia um processo inexorável associado ao envelhecimento. Tal alteração é resultante do desbalanço do metabolismo ósseo, uma vez que, como o avançar da idade, a quantidade de osso formada pelos osteoblastos diminui progressivamente, desfazendo o equilíbrio até então vigente entre formação e reabsorção (DARBY E MEUNIER, 1981). Esse acontecimento se trata de um fenômeno universal, não patológico em si, mas por culminar na diminuição da DMO, constitui um substrato para o desenvolvimento da OP (RAMALHO E LAZARETTI-CASTRO, 1999), uma síndrome multifatorial e sistêmica do esqueleto (BORTOLON, 2010).

O conhecimento de todo processo de modelação e remodelação óssea, bem como dos fatores endocrinometabólicos, pode auxiliar no desenvolvimento de metodologias de diagnóstico e seguimento de pacientes portadores de OP.

2.4 MÉTODO DIAGNÓSTICO E DE SEGUIMENTO

O início do tratamento para a OP é uma decisão clínica relativamente simples no que se refere a sua indicação ou não. Em contrapartida, determinar a resposta do paciente ao tratamento proposto é um tema extremamente complexo que ainda carece de discussões e lacunas do conhecimento.

A absorciometria por *raios-X* de dupla energia (DEXA), utilizada para medir a densidade mineral óssea (DMO) na coluna e no quadril, tem um papel importante na avaliação de indivíduos em risco de osteoporose. Comparado com técnicas alternativas de densitometria óssea, a DEXA apresenta uma série de vantagens ao fornecer três dados principais: valores absolutos de DMO, utilizados para monitorar as mudanças da DMO ao longo do tempo; T-Score, calculado em desvios-padrão (DP), tomando como referência a DMO média do pico da massa óssea em adultos jovens; Z-Score, calculado em desvios-padrão (DP), tomando como referência a DMO média esperada para indivíduos da mesma idade, etnia e sexo (BLAKE; FOGELMAN, 2007).

Quanto ao T-score, principal dado fornecido pela DEXA, pode ser explicado como sendo um índice que compara a massa óssea atual do indivíduo com a massa óssea da população de adultos jovens. De acordo com a OMS, diz que há osteoporose quando o T-score for inferior a -2,5 DP e osteopenia quando este índice se situar entre -1 e -2,5 DP, valores superiores a -1 são considerados normais (SAMPAIO NETO *et al*, 2007).

Em 1994, a OMS definiu os critérios utilizados mundialmente para interpretação da densitometria óssea, baseados no T-score. Os critérios estão listados no Quadro 1 abaixo.

Quadro - Critérios da Densitometria óssea

DEFINIÇÃO	VALOR DA DMO (T-SCORE)
Normal	Até -1 DP da média do adulto jovem
Osteopenia	Entre -1 e -2,5 DP
Osteoporose	Abaixo de -2,5 DP
Osteoporose Estabelecida	Abaixo de -2,5 DP, na presença de fratura por fragilidade.

Fonte: PINTO NETO *et al*, 2002.

No entanto, é necessário cautela na escolha de dados de referência para o cálculo dos valores de T-score. Para manter a consistência, muitas orientações sobre o tratamento do paciente recomendam o uso do terceiro *National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES III), banco de dados de referência para o T-score (BLAKE; FOGELMAN, 2007).

Apesar das evidências supracitas, não há estudos que demonstram se o monitoramento da terapia com repetição DEXA realmente reduz fraturas. Se um resultado da DEXA tem valor extremo em uma primeira medida, ela tenderá a ter um valor mais próximo da média em uma segunda medida subsequente, ainda que sem qualquer alteração no tratamento. Tal fenômeno estatístico é denominado 'regressão à média' e, a partir dele, podemos conjecturar que, repetindo DEXA em menos de dois anos, é improvável que seu resultado seja clinicamente útil no monitoramento da resposta à terapêutica aplicada.

Segundo estudo de Bell *et al* (2009) publicado em 2009, a terapia de acompanhamento durante os três primeiros anos de terapia com bifosfonatos é desnecessária e talvez enganosa. Ainda acerca de tal temática, dados publicados no Canadá têm desafiado a necessidade de repetir a DEXA em menos de cinco anos, uma vez que o risco de fratura diminui logo após o início da terapia, mesmo antes de uma melhoria mensurável na DMO. Isso se deve ao fato de alterações na microarquitetura óssea induzidas pelo início do tratamento antifratura necessitam de um período de tempo considerável para serem traduzidas em alterações mensuráveis ao exame de imagem (MUNCIE; LEBLANC, 2010).

Soma-se às fragilidades da DEXA, o fato de que inúmeras condições podem atuar como fonte de equívoco no diagnóstico de osteoporose quando empregada tal técnica. Entre elas estão: osteomalácia; osteoartrite; calcificação de tecidos moles (especialmente calcificação da aorta); fratura anterior (coluna, quadril e pulso); escoliose grave; obesidade extrema ou ascite; deformidades vertebrais atribuíveis a osteoartrite; intervalos de referência inadequados; procedimentos operacionais inadequados, por exemplo, calibragem, seleção de região, o modo de aquisição, posicionamento (BERGER *et al*, 2008).

Além disso, deve-se ressaltar a dificuldade de acesso a este método diagnóstico nos serviços de atenção básica a saúde no Brasil, fato que determina muitas vezes falha no seguimento terapêutico do paciente. Diante de tal contexto, a literatura apresenta os biomarcadores do metabolismo ósseo como uma alternativa na busca por novas estratégias para avaliação da DMO.

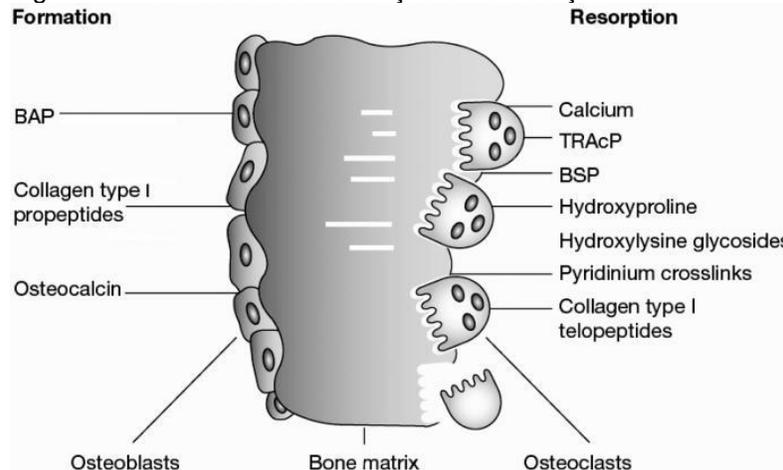
2.5 BIOMARCADORES ÓSSEOS

Em situações fisiológicas, a reabsorção e a formação são fenômenos conjuntos, e o predomínio de um sobre o outro pode resultar na alteração da massa óssea. É esta capacidade de avaliação dinâmica que se atribui a um marcador de remodelação óssea. Os marcadores são considerados indispensáveis nas avaliações de efetividade de uma nova droga para tratamento da osteoporose,

além de terem trazido grandes contribuições científicas sobre fisiologia e fisiopatologia do tecido ósseo (SARAIVA; LAZARETTI-CASTRO, 2002).

Podemos dividir de forma didática e a fim de facilitar as análises e interpretações do presente estudo, os marcadores como representantes do processo de formação e reabsorção óssea, e ainda os marcadores que não são classificáveis (Figura 1). Os marcadores descritos até o momento, incluem enzimas e péptidos não-enzimáticos derivados de compartimentos celulares e não celulares do osso. Índices bioquímicos da reabsorção óssea geralmente são produtos da degradação do colágeno, como a hidroxiprolina e os telo péptidos. Outros marcadores de reabsorção óssea incluem proteínas da matriz não-colagenosa, ou enzimas específicas de osteoclastos, como a fosfatase ácida resistente ao tartarato. Já os marcadores de formação óssea constituem subprodutos da síntese de colágeno, (pró-péptidos de colágeno do tipo I), ou proteínas relacionadas com osteoblastos tais como osteocalcina (OC) e fosfatase alcalina (AP) - (SEIBEL, 2005).

Figura 2 - Marcadores de Formação e Reabsorção



Fonte: SEIBEL (2005)

2.5.1 Marcadores de formação óssea

São produtos da atividade de osteoblastos expressos durante diferentes fases de seu desenvolvimento. Todos os marcadores de formação óssea são medidos no soro ou plasma (SEIBEL, 2005). Na sequência destacaremos os principais:

2.5.1.1 Fosfatase alcalina (FAL) e fosfatase alcalina específica do osso (BAP)

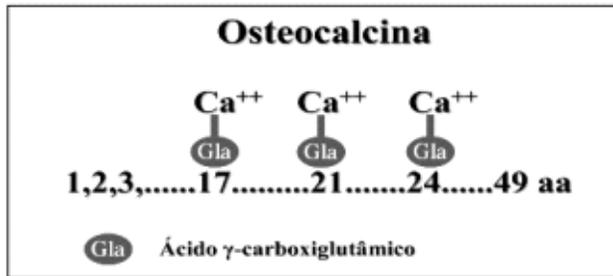
A fosfatase alcalina está presente em alguns tecidos corporais, como, ossos, fígado, intestino e rins. Quatro diferentes tipos de genes codificam suas isoenzimas. (WATTS, 1999). Na OP, contudo, os valores de FAL estão geralmente dentro da normalidade, valores elevados podem ocorrer por presença de fraturas ou outra doença óssea concomitante. Justamente por este método não ser tecido-específico, a existência de uma produção extra óssea, frequentemente hepática, não pode ser afastada, daí a necessidade da dosagem de subtipo mais específico no acompanhamento da OP (BIKLE, 1997).

Aproximadamente metade da fosfatase alcalina presente no soro advém do osso. A BAP se encontra na superfície dos osteoblastos e é liberada no processo de formação óssea (CALVO *et al*, 1996). Alguns testes mostram até 20% de reatividade cruzada com isoenzima hepática (LAP). Pode ser mensurada por teste EIA (Imunoensaio enzimático), precipitação e eletroforese (SEIBEL, 2006).

2.5.1.2 Osteocalcina

A OC é uma proteína secretada por osteoblastos maduros, condrócitos hipertrofiados e odontoblastos. É considerado um marcador específico da função dos osteoblastos. Constituída por uma sequência de 49 aminoácidos em que as posições 17, 21 e 24 (Figura 2) são ocupadas pelo ácido γ -carboxiglutâmico (Gla), responsável pela fixação do cálcio e da hidroxiapatita na matriz extracelular, ou seja, é responsável pela efetiva mineralização no tecido ósseo.

Figura – Estrutura da Osteocalcina



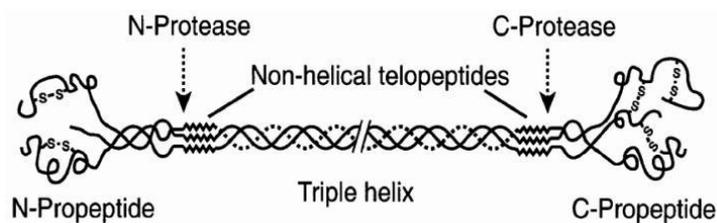
Fonte: SEIBEL (2005)

Estima-se que, imediatamente após a sua liberação a partir de osteoblastos, a maior parte da proteína sintetizada é novamente incorporada a matriz óssea extracelular, onde constitui aproximadamente 15% da proteína não colagenosa fração. Uma fração menor é libertada na circulação onde podem ser detectados por imunoenaios. É importante observar que sua liberação está condicionada a um ciclo circadiano fazendo com que a reabsorção seja maior durante a noite com pico às quatro horas e queda às 17 horas com uma diferença de aproximadamente 15% (SEIBEL, 2005; AVOLIO *et al*, 2008).

2.5.1.3 Pro peptídeos do colágeno tipo I (PINP e PICP)

Os PINP e PICP são derivados de colágeno do tipo I, a forma mais abundante de colágeno no osso, porém, estão presentes também em outros tecidos, como pele, tendões e fibrocartilagem. No osso, o colágeno é sintetizado por osteoblastos, sob a forma de pré pro colágeno. Tais moléculas precursoras são características de curtas extensões de peptídeos terminais: o grupo amino (N) terminal e o carboxi-terminal (Figura 3) - (MELKKO *et al*, 1990).

Figura – Estrutura dos pro peptídeos do colágeno tipo I



Fonte: Clin Biochem Rev. novembro de 2005, 26 (4) 97-122

Estudos comparativos revelam que os níveis de PINP apresentam uma boa correlação com os níveis de PICP. Estão descritas duas técnicas para sua dosagem: RIA (radioimunoensaio) e ELISA (Ensaio de Imunoabsorção ligado a Enzima). (VARGAS, 1997). Em relação ao RIA, um estudo avaliou o desempenho do teste para dosagem do PINP, foi detectado que o mesmo é preciso e suficientemente sensível para detectar alterações nos níveis do marcador (GARNERO *et al*, 2007).

2.5.2 Marcadores de degradação óssea

A grande maioria dos marcadores de reabsorção óssea são produtos de degradação de colágeno de osso (exceto a fosfatase ácida resistente ao tartarato). Os marcadores podem ser medidos no soro ou na urina. Os marcadores presentes na urina também mostram um ritmo circadiano com pico matinal e queda ao entardecer. A diferença de aproximadamente 100% dos valores entre

estes dois pontos mostra a importância da padronização de coleta (pela manhã). Não sofrem influência da dieta. (GARNERO E DELMAS, 1998).

2.5.2.1 Piridinolina (PYD) e deoxipiridinolina (DPD)

São formados a partir de ligações originadas no espaço extracelular entre a porção não helicoidal (telopeptídeo) de uma molécula de colágeno depositada na matriz e resíduos específicos da hélice da molécula vizinha, produtos de ligações covalentes geradas entre resíduos de lisina e hidroxilisina e são específicos para colágeno e elastina maduros. Estas formações propiciam a estabilização das moléculas de colágeno da matriz óssea. Durante a reabsorção, pela ação de proteases, são liberadas na circulação nas formas livres (20%) e ligadas ainda a fragmentos terminais (telopeptídeos) do colágeno (80%). Parte destes telopeptídeos é metabolizado no rim, aumentando a proporção de formas livres na urina para 40%. A PYD difere da DPD apenas pela presença de um grupo hidroxila, sendo que a primeira tem distribuição tecidual ampla, enquanto a segunda é mais específica do tecido ósseo (SARAIVA; LAZARETTI-CASTRO, 2002).

2.5.2.2 Fosfatase ácida resistente ao tartarato (TRAP)

A fosfatase ácida resistente ao tartarato (TRAP) é uma enzima lisossômica pertence à família das fosfatases ácidas, das quais ao menos cinco diferentes isoformas são conhecidas, sendo a óssea tartarato resistente. Presentes primariamente no osso, próstata, plaquetas, eritrócitos e baço. Reflete de maneira mais fidedigna o número do que a atividade dos osteoclastos. Existem ensaios para sua determinação no plasma e soro, sendo os níveis séricos usualmente mais altos que os plasmáticos devido à liberação da fosfatase ácida dos eritrócitos durante a coagulação. (BLUMSOHN E EASTELL, 1997).

2.5.2.3 Telopeptídeos reticulados do colágeno tipo I (CTX E NTX)

O CTX e NTX correspondem respectivamente aos fragmentos C-terminal e N-terminal, da molécula de colágeno tipo I que se elevam na destruição da matriz óssea. O CTX tem sua dosagem sanguínea e utiliza anticorpos dirigidos contra a sequência que contém C-terminais. É específico para o processo de reabsorção óssea, reflete bem a dinâmica do osso. É, habitualmente, dosado no sangue. O NTX É um marcador bastante específico do tecido ósseo e, como é relativamente pequeno, atravessa o glomérulo renal, sendo eliminado na urina. A sua dosagem é semelhante ao CTX, sendo feita através de anticorpos que reconhecem as sequências N-terminais. É habitualmente dosado em amostra de urina, devendo ser coletada a segunda urina da manhã, a fim de excluir a participação do conteúdo vesical noturno que refletiria a maior reabsorção óssea nesse período (BONNICK E SHULMAN, 2006).

2.5.2.4 Hidroxiprolina

A molécula de colágeno possui grande quantidade de prolina, que sofre hidroxilação à hidroxiprolina. Grande parte da mesma é liberada do osso e metabolizada no fígado, sendo aproximadamente 10%, disposta em pequenas cadeias de polipeptídeos que são excretadas na urina. Usualmente é mensurada por método colorimétrico, contudo, sua dosagem possui menor especificidade que as dosagens de piridinolinas e do N-Telopeptídeo (DESSAUER, 1997).

2.5.3. Marcadores não classificáveis

São biomarcadores empregados que não se adequam à classificação utilizada no presente estudo, ou seja, não podem ser considerados como de formação ou degradação óssea (KHOSLA, 2001).

2.5.3.1 Osteoprotegenina, RANKL e RANK

A identificação do sistema OPG/RANKL/RANK como mediador final da osteoclastogênese representa um grande avanço na biologia óssea.

A osteoprotegenina (OPG) é secretada por osteoblastos, fibroblastos, células endoteliais e tecido adiposo humano (WITASP *et al*, 2011) É um dos membros da família do fator de necrose tumoral (TNF) e tem efeitos sobre o metabolismo ósseo, bem como na função endócrina. Tem sua ação óssea ao se ligar com o receptor ativador do fator nuclear kappa B ligante (RANKL) e agir competindo com a interação RANKL e seu receptor RANK, posteriormente, inibindo a produção e diferenciação dos osteoclastos, inibindo assim a reabsorção óssea (BOYLE; SIMONET E LACEY, 2003; BOYCE E XING, 2007).

2.6. TRATAMENTO

É consenso na literatura que algumas medidas gerais são necessárias no tratamento de todos os pacientes com osteoporose: ingestão adequada de cálcio e vitamina D, prática regular de exercícios com carga, adoção de medidas para prevenção de quedas, cessação do tabagismo e redução da ingestão alcoólica, estão entre os fatores essenciais para o sucesso da terapia. Os bifosfonatos, grupo de drogas que agem inibindo a reabsorção óssea mediada por osteoclastos, constituem a primeira linha de tratamento para a OP, devido à sua eficácia e boa tolerabilidade para a maioria dos pacientes, além de seu baixo custo financeiro. Reduções de até 40% na incidência de fraturas vertebrais já foram verificadas com o uso adequado dos bifosfonatos, no entanto, diversos estudos associaram a utilização dessa classe de medicamentos a efeitos indesejados, tais como distúrbios gastrointestinais, fraturas atípicas do fêmur e necrose asséptica da mandíbula. Dessa forma, outras classes de medicamentos estão sendo cada vez mais estudadas a fim de serem aplicadas na vigência de contraindicação ao uso dos bifosfonatos (LEMS E HEIJER, 2013).

Outra opção terapêutica é o ranelato de estrôncio que possui efeitos antirreabsorção e anabolizante, uma vez que combina estimulação da formação e a inibição da reabsorção óssea. Recentemente, foi demonstrado que o ranelato de estrôncio promove redução da progressão radiológica e da dor em pacientes com OP e osteoartrite de joelho, sendo sua utilização de grande valia quando essas patologias estão associadas. Uma limitação ao seu uso seria a possibilidade de indução da Síndrome DRESS com diversos casos já documentados na literatura (LIPPUNER, 2012).

A Teriparatida, por outro lado, possui efeitos principalmente anabolizantes uma vez que age aumentando o número de osteoblastos, resultando num aumento na percentagem de superfícies formadoras de osso, com pouco efeito sobre os osteoclastos e a reabsorção óssea (LEMS E HEIJER, 2013).

Os inibidores de catepsina K e os anticorpos monoclonais contra o sclerostin são drogas ainda em desenvolvimento, os primeiros agem bloqueando a catepsina K, protease que induz a degradação da matriz óssea pelos osteoclastos e têm seu emprego restrito devido a alterações dermatológicas graves já observadas a partir do seu uso. Os últimos representam uma alternativa promissora de tratamento, sobretudo nos casos de OP mais graves. Estudos recentes demonstraram aumentos acentuados nos marcadores de formação óssea e DMO após o uso de uma única injeção da droga, no entanto, o esquema terapêutico ideal e a dose adequada ainda precisam ser mais bem investigados (LEMS E HEIJER, 2013).

3 METODOLOGIA DA PESQUISA

Foi realizada uma revisão bibliográfica por meio de pesquisa de artigos em base de dados publicados nos últimos cinco anos a fim de determinar a aplicabilidade clínica dos biomarcadores ao longo dos anos e na atualidade.

3.1 MÉTODO

3.1.1 Definição dos descritores

Com o intuito de definir os descritores a serem utilizados na pesquisa, foi realizada busca no banco de dados PubMed utilizando o termo “*biomarker osteoporosis*”, fazendo uso dos seguintes filtros: artigos de revisão, texto completo disponível, publicado nos últimos cinco anos, em seres humanos e ordenados em ordem decrescente de data de publicação.

A partir desses, foram eleitos os descritores com maior número de citações, sendo esses: “*bone turnover markers*”; “*bone mineral density osteoporosis*”; “*biochemical bone markers*”; “*bone remodelling*”, “*osteometabolic diseases*”; “*osteoporosis*”; “*bone formation and resorption markers*”.

3.1.2 Seleção e Pesquisa dos artigos pelos descritores

A começar dos descritores supracitados, foi realizada uma nova busca on-line no mesmo banco de dados, com os consecutivos filtros: texto completo gratuito disponível, ensaios clínicos, publicados nos últimos cinco anos, em seres humanos. A pesquisa foi distribuída a três pesquisadores, de tal forma que os achados correspondentes aos três primeiros descritores mencionados foram avaliados pelo Pesquisador A, os dois descritores seguintes pelo Pesquisador B e

os dois últimos, a cargo do Pesquisador C.

3.1.3 Triagem dos Ensaio Clínicos e Fichamento dos Resumos

Em seguida, após fichamento de todos os resumos dos artigos localizados, foi realizada uma nova triagem por meio dos seguintes critérios de exclusão: artigos de revisão, artigos que citavam os biomarcadores, porém sem discutir sua aplicabilidade, e artigos cuja temática principal não incluía biomarcadores de osteoporose, a fim de cumprir o objetivo do estudo.

Por fim, foram selecionados os artigos que discutiam o uso clínico dos biomarcadores de osteoporose ou apresentavam evidências de sua alteração em vigência de condições clínicas associadas à doença. O último acesso pelos pesquisadores ao banco de dados foi em dois de junho de 2013 às vinte horas.

A Figura do apêndice B apresenta o fluxograma que resume a metodologia do presente trabalho.

3.2. COLETA DE DADOS

Dos artigos selecionados, foram extraídos os seguintes itens: nome do(s) biomarcador(es) analisado(s) na publicação, classificação do(s) mesmo(s) quanto a atuação em determinada fase do metabolismo ósseo; data de publicação do artigo; número de autores; número de participantes e tempo de estudo. Os dados coletados foram tabulados em planilha do Excel 7.0, sendo posteriormente avaliada e descrita a aplicabilidade clínica de cada biomarcador ósseo.

3.2.1 Nome do Biomarcador

Os marcadores ósseos foram listados de acordo com sua descrição no artigo, em

conformidade com abreviatura correspondente.

3.2.2 Classificação dos Biomarcadores

Quanto o(s) tipo(s) de biomarcador(es) avaliado(s) nos Ensaio(s) Clínicos, os mesmos foram agrupados nas seguintes categorias:

- Formação: enzimas ou produtos procedidos da gênese da matriz óssea que, quando dosados, têm a função de marcadores da formação óssea (WATTS, 1999);
- Degradação: proteínas ou os seus fragmentos, ou enzimas liberadas durante processo de degradação do osso (LENORA, 2009) que, quando dosadas, funcionam como biomarcadores da reabsorção óssea;
- Ambos (quando tanto marcadores de formação quanto de reabsorção foram citados no mesmo artigo);
- Outros (referente à biomarcadores empregados, porém que não se adequam à classificação utilizada no presente estudo, ou seja, não podem ser considerados como de formação ou degradação óssea);
- Associados (quando o artigo aborda um ou mais biomarcadores não classificáveis – denominados “outros” no presente estudo - agregados à dosagem de marcadores de formação e reabsorção óssea).

3.2.3 Data de Publicação

Após triagem selecionando os artigos publicados nos últimos cinco anos, os mesmos foram divididos em duas categorias: publicações feitas nos últimos 2,5 anos e artigos publicados há mais de 2,5 anos.

3.2.4 Número de Autores

Foram agrupados em duas categorias: até três autores e mais que três autores.

3.2.5 Número de Participantes

Estiveram descritos em forma de variável contínua.

3.2.6 Tempo de Estudo

Os artigos foram repartidos em quatro grupos, quanto ao tempo de estudo: até um ano; dois a cinco anos; cinco a dez anos; e superior a dez anos.

3.3 ANÁLISE DE DADOS

Nas análises dos dados, foram utilizadas a estatística descritiva (número, frequências simples, média e desvios padrões); elaboração de tabelas, seguidas de testes *qui-quadrado* (para comparação das frequências simples) e teste *t de student* (para comparação das médias dos parâmetros). Para análise estatística, foi utilizado o *software Statistical Package for Social Science for Windows* (SPSS) 17.0. Adotado o valor $p < 0,05$ e índice de confiança de 95%.

4 RESULTADOS

No que se refere à busca, em base de dados, seguindo a metodologia empregada descrita anteriormente foram localizados 7996 artigos referentes aos seguintes descritores: “osteoporosis” (2729), “bone formation and resorption markers” (152), “osteometabolic diseases” (7), “bone remodelling” (1788), “bone turnover markers” (1753), “biochemical bone markers” (172), “bone mineral density” (1395).

Para cumprimento dos objetivos, foram utilizados 66 artigos que preencheram os critérios de inclusão neste estudo. Os resultados apresentados a seguir, relacionaram os biomarcadores de formação e degradação óssea com: número/percentual de artigos selecionados; descritiva dos principais achados e conclusões; principais tipos; evolução do número de publicações; número médio de participantes nos estudos, tempo de acompanhamento dos trabalhos e, por fim, sua aplicabilidade clínica.

4.1 PERCENTUAIS DE ARTIGOS SELECIONADOS

Os 66 artigos selecionados, na fase de coleta de dados, foram categorizados de acordo com o(s) tipo(s) de biomarcador(s) avaliado(s): formação, degradação óssea, ambos (citações de ambos no artigo), outros (referente a biomarcadores que não se aplicam à classificação utilizada no presente estudo) e associados (artigos que abordaram biomarcadores de formação e degradação juntamente com os não classificáveis) - (Tabela 1):

Tabela - Número e percentual de artigos selecionados, que abordam a temática dos biomarcadores de osteoporose:

Tipo de biomarcador	Frequência (N)	Percentual (%)
Formação	9	13,6
Degradação	13	19,7

Ambos	35	53,0
Outros	5	7,6
Associados	4	6,1

Legenda:

Formação: substâncias presentes na gênese da matriz óssea;

Degradação: substâncias liberadas durante o processo de degradação óssea;

Ambos: citações de biomarcadores de formação e degradação no mesmo artigo;

Outros: citações de biomarcadores que não se enquadram como de formação ou de degradação;

Associados: citações de biomarcadores de formação e degradação juntamente com os não classificáveis (outros).

Através da tabela acima, observa-se que mais da metade dos artigos abordam os biomarcadores de formação e degradação conjuntamente, totalizando 53% dos textos analisados. Em contrapartida, a análise de biomarcadores não classificáveis não teve mostra expressiva, com 7,6% quando analisado de forma isolada e 6,1% em associação aos biomarcadores de formação e degradação.

O teste quiquadrado se mostrou significativo ($p < 0,05$), porém, como o número de biomarcadores denominados “outros” e “associados” foi reduzido, o resultado deve ser cuidadosamente avaliado. De qualquer forma, o mesmo demonstra com significância que a maior parte dos artigos do tipo ensaio clínico abordam biomarcadores de formação e degradação ósseos concomitantemente.

4.2 DESCRIÇÃO DOS PRINCIPAIS ACHADOS E CONCLUSÕES DOS ARTIGOS SELECIONADOS

Os achados e conclusões serão expressos nos tópicos apresentados na sequência, com o objetivo de apresentar os achados mais relevantes de cada artigo.

4.2.1 De formação óssea

Os principais achados dos ensaios clínicos que abordavam biomarcadores de formação óssea estão mencionados na Tabela 2.

Tabela - Principais achados relativos aos biomarcadores de formação óssea:

Autor	Ano	Título	Principais achados e conclusões
Bone <i>et al</i>	2011	Effects of Denosumab Treatment and Discontinuation on Bone Mineral Density and Bone Turnover Markers in Postmenopausal Women with Low Bone Mass	Demonstrou que após dois anos da descontinuidade do uso do Denosumab houve reversão das alterações do metabolismo ósseo, visualizadas na densitometria e na dosagem sérica dos biomarcadores de formação óssea.
Luchavova <i>et al</i>	2011	The effect of timing of teriparatide treatment on the circadian rhythm of bone turnover in postmenopausal osteoporosis.	O tempo de administração de Teriparatida pode alterar significativamente a variação em 24 horas de marcadores de formação óssea.
Eekman <i>et al</i>	2011	Bone turnover is adequately suppressed in osteoporotic patients treated with bisphosphonates in daily practice	O monitoramento do tratamento anti reabsorção usando biomarcadores na prática clínica é viável e pode ser uma importante ferramenta no monitoramento do efeito precoce do tratamento.
Blumsohn <i>et al</i>	2011	Early changes in biochemical markers of bone turnover and their relationship with bone mineral density changes after 24 months of treatment with teriparatide.	O PINP parece ser o marcador ósseo mais sensível para avaliar a resposta terapêutica a Teriparatida .
Panico <i>et al</i>	2011	Teriparatide vs. Alendronate as a treatment for osteoporosis: Changes in biochemical markers of bone turnover, BMD and quality of life.	O uso da Teriparatida em pacientes com osteoporose severa oferece maior proteção contra fraturas e melhora a qualidade de vida de mais quando comparada aos bifosfonatos. Com o uso da mesma, houve aumento dos biomarcadores de formação óssea
Payne <i>et al</i>	2011	Serum bone biomarkers and Oral/Systemic bone loss in Humans.	Evidenciou que existe relação entre dosagem de biomarcadores ósseos e densidade mineral óssea comprovada pela DEXA .
Ahmadi <i>et al</i>	2013	Relationship between serum leptin levels and bone mineral density and bone metabolic markers in patients on hemodialysis	Não houve relação entre nível de BAP e DMO do colo do fêmur e da coluna lombar avaliada pela densitometria óssea.
Shirazi <i>et al</i>	2012	Bone Density and Bone Metabolism in Patients with Inflammatory Bowel Disease	Na avaliação da correlação entre marcadores bioquímicos e BMD, uma correlação inversa foi observada entre T-score e BAP apenas em pacientes com retocolite ulcerativa.
Atalay <i>et al</i>	2012	Diagnostic Utility of Osteocalcin, Undercarboxylated Osteocalcin, and Alkaline Phosphatase for Osteoporosis in Premenopausal and Postmenopausal Women	As observações deste estudo sugerem que medir a concentração de osteocalcina sérica pode ser útil para monitorar o acompanhamento mudanças que atualmente não podem ser avaliados com a DEXA

Legenda: palavras-chave em negrito.

Visualiza-se na Tabela 2, que um maior número de estudos confirma a efetividade dos biomarcadores de formação, principalmente, na monitorização da resposta ao tratamento. Ainda convém ressaltar que a teripatida vem sendo objeto de diversos estudos de formas de tratamento para osteoporose.

4.2.2. De degradação óssea

Os principais achados dos ensaios clínicos que abordavam biomarcadores de degradação óssea estão mencionados na tabela 3.

Tabela - Principais achados relativos aos biomarcadores de degradação óssea:

Autor	Ano	Título	Principais achados e conclusões
Kraenzlin <i>et al</i>	2008	Automated HPLC assay for urinary collagen cross-links: effect of age, menopause, and metabolic bone diseases.	A medição das concentrações de DPD e PYD tem valor clínico já que permite a identificação do aumento da reabsorção óssea em doenças ósseas metabólicas.
Qin <i>et al</i>	2008	Age-related changes of serum tartrate-resistant acid phosphatase 5b and the relationship with bone mineral density in Chinese women.	Altos níveis de TRAP foram correlacionados com baixa densidade mineral óssea na coluna lombar e do fêmur proximal, ou seja, altos níveis de soro desse biomarcador pode ser um preditor de T-score baixo .
Vosse <i>et al</i>	2008	Association of markers of bone- and cartilage-degradation with radiological changes at baseline and after 2 years follow-up in patients with ankylosing spondylitis	O CTX reflete a degradação do osso, nesse estudo, não parece estar associado com danos ou radiológico ou progressão da espondilite anquilosante .
Zhang <i>et al</i>	2009	A randomized, multicenter controlled trial to compare the efficacy of recombinant human parathyroid hormone (1-34) with elcatonin in postmenopausal women with osteoporosis in China	A administração única diária de teriparatida aumentou a DMO da coluna lombar, e mostrou efeitos anabólicos significativos no osso. Quanto aos biomarcadores ósseos NTX houve relação significativa .
Chung <i>et al</i>	2009	Comparison of monthly ibandronate versus weekly risedronate in preference, convenience, and bone turnover markers in Korean postmenopausal osteoporotic women.	Não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos bifosfonatos mensais e semanais na linha de base e os níveis de 3 meses CTX sérico.
Swanberg <i>et al</i>	2010	Polymorphisms in the macrophage migration inhibitory factor gene and bone loss in postmenopausal women.	TRAP e CTX estão associados ao aumento do risco de fratura por até uma década nas mulheres idosas.
Eastell <i>et al</i>	2011	Effect of Stopping Risedronate after Long-Term Treatment on Bone	Não há conclusão se o efeito do risedronato em NTX e BMD está

		Turnover	associada a qualquer mudança no risco de fratura.
Irie <i>et al</i>	2011	Suitability of tartrate-resistant acid phosphatase type 5b as a screening marker for bone mineral density in community-dwelling elderly individuals.	O nível sérico de TRAP elevado é correlacionado com a redução da DMO em mulheres , mas não em homens.
Khalil <i>et al</i>	2011	Menopausal bone changes and incident fractures in diabetic women: a cohort study	Não se observou uma diferença na NTX , um biomarcador da reabsorção óssea, em mulheres DM versus não-DM .
Takada <i>et al</i>	2012	Correlation between a bone resorption marker and structural geometry of the proximal femur in osteoporotic women treated with raloxifene	Redução do NTX indicou redução na reabsorção óssea e correlacionou-se com menor risco de fratura .
Palacios <i>et al</i>	2012	Reduction of urinary levels of N-telopeptide correlates with treatment compliance in women with postmenopausal osteoporosis receiving alendronate.	O tratamento com alendronato em mulher pós-menopausa com osteoporose reduz eficazmente ao excreção urinária de NTX .
Takakuwa <i>et al</i>	2012	Elcatonin in combination with risedronate is more effective than risedronate alone for relieving back pain in postmenopausal women with osteoporosis.	Não mostra diferenças significativas no NTX urinário ou DMO lombar em 8 semanas de tratamento .
Bonjour <i>et al</i>	2012	Consumption of Vitamin D-and Calcium-Fortified Soft White Cheese Lowers the Biochemical Marker of Bone Resorption TRAP 5b in Postmenopausal Women at Moderate Risk of Osteoporosis Fracture	O TRAP parece ser um fator bioquímico sensível que pode ser usado em intervenções nutricionais destinados a atenuar o processo de osteoporose .

Legenda – palavras chave em negrito.

Mantendo a tendência dos artigos que abordaram biomarcadores de formação, na tabela acima podemos observar que quase a totalidade dos estudos evidenciou efetividade no uso dos biomarcadores para acompanhamentos dos pacientes em tratamento contra perda óssea.

4.2.3 De formação e degradação óssea

Os principais achados dos ensaios clínicos que abordavam biomarcadores de formação e degradação óssea de maneira conjunta estão mencionados na Tabela

4:

Tabela - Principais achados relativos aos biomarcadores de formação e degradação óssea:

Autor	Ano	Título	Principais achados e conclusões
Fitzpatrick <i>et al</i>	2011	The effects of ronacaleret, a calcium-sensing receptor antagonist, on bone mineral density and biochemical markers of bone turnover in postmenopausal women with low bone mineral density	Ausência de uma janela anabólica sobre os marcadores de formação óssea, e o benefício mínimo na avaliação da DMO .
Miller <i>et al</i>	2011	Effect of denosumab on bone mineral density and biochemical markers of bone turnover: six-year results of a phase 2 clinical trial.	Todos os indivíduos responderam ao denosumab com reduções nos biomarcadores ósseos, independente das atribuições de tratamentos anteriores
Huang <i>et al</i>	2009	A double-blinded, randomized controlled trial of zoledronate therapy for HIV-associated osteopenia and osteoporosis.	Marcadores de reabsorção óssea diminuíram significativamente durante o período de estudo nos receptores Zoledronato , em comparação com os controles placebo .
Cheung <i>et al</i>	2008	Vitamin K supplementation in postmenopausal women with osteopenia (ECKO trial): a randomized controlled trial.	A suplementação de vitamina K1 no estudo não resultou numa diminuição da reabsorção óssea. Os níveis médios de biomarcadores ósseos séricos foram semelhantes entre os dois grupos em todos os momentos.
Spector <i>et al</i>	2008	Choline-stabilized orthosilicic acid supplementation as an adjunct to calcium/vitamin D3 stimulates markers of bone formation in osteopenic females: a randomized, placebo-controlled trial.	Mudanças nos valores de marcadores PINP , BAP e OC em comparação aos valores basais após a suplementação de 6 e 12 meses.
Ivaska <i>et al</i>	2008	Serial assessment of serum bone metabolism markers identifies women with the highest rate of bone loss and osteoporosis risk.	Avaliação seriada de remodelação óssea, através de biomarcadores melhora a identificação das mulheres com a maior taxa de perda óssea e o risco de osteoporose.
Garnero <i>et al</i>	2008	Effects of PTH and alendronate on type I collagen isomerization in postmenopausal women with osteoporosis: the PaTH study.	Durante o primeiro ano, não houve mudança significativa na relação CTX com PTH ou Alendronato .
Miller <i>et al</i>	2008	Early responsiveness of women with osteoporosis to teriparatide after therapy with alendronate or risedronate.	Observou-se diferenças na base marcadores de turnover ósseo entre os grupos terapêuticos prévios, mas não conseguiu identificar qualquer influência desses biomarcadores sobre a capacidade de resposta após a teriparatida .
Hozuki <i>et al</i>	2010	Response of serum carboxylated and undercarboxylated osteocalcin to risedronate monotherapy and	Os resultados indicam que as concentrações séricas de OC se tornaram consistentemente baixas

		combined therapy with vitamin K(2) in corticosteroid-treated patients: a pilot study.	durante a administração de corticosteroides , preditor de osteoporose .
Lapauw <i>et al</i>	2009	Anthropometric and skeletal phenotype in men with idiopathic osteoporosis and their sons is consistent with deficient estrogen action during maturation.	Apesar de marcadores de remodelação óssea fornecem apenas estimativas brutas em comparação com histomorfometria , níveis mais baixos de PINP , refletem a formação óssea, sem diferenças na reabsorção óssea marcador CTX em comparação com os controles, confirmando relatos anteriores.
Collete <i>et al</i>	2010	Vertebral anti-fracture efficacy of strontium ranelate according to pre-treatment bone turnover	Sugeriu que o turnover ósseo elevado (o que pode ser determinado pela dosagem de biomarcadores) é um fator de risco para fratura .
Cleemann <i>et al</i>	2009	Long-term hormone replacement therapy preserves bone mineral density in Turner syndrome	Indica que os pacientes com a diminuição mais pronunciada da reabsorção óssea tinha o maior aumento de massa óssea durante o período de observação de 5,9 anos.
Bahlous <i>et al</i>	2009	Effects of risedronate on bone turnover markers in osteoporotic postmenopausal women: comparison of two protocols of treatment.	O tratamento com o risedronato uma vez por semana de 35 mg é capaz de diminuir a CTX e ALP óssea em comparação com 5 mg de risedronato, uma vez por dia, em mulheres pós-menopáusicas com fraturas osteoporóticas.
Saag <i>et al</i>	2009	Effects of teriparatide versus alendronate for treating glucocorticoid-induced osteoporosis: thirty-six-month results of a randomized, double-blind, controlled trial.	Alterações nos marcadores de formação óssea foram associadas com aumentos significativos na DMO da coluna lombar, o que indica que os ganhos de DMO com a administração diária de teriparatida continuou, apesar de haver um declínio nos níveis de marcadores de remodelação óssea.
Cosman <i>et al</i>	2010	Effect of transdermal teriparatide administration on bone mineral density in postmenopausal women	As alterações nos marcadores bioquímicos formação e reabsorção óssea foram mais baixos com teriparatida vs. teriparatida-I. Ambos adesivo e injeção aumentou o nível dos marcadores de remodelação óssea, PINP e CTX .
Abou-Raya <i>et al</i>	2009	Bone and mineral metabolism in older adults with Parkinson's disease.	Mostraram que a DMO em pacientes com Parkinson está associada com a duração da doença, a severidade , o cálcio ionizado, os níveis de vitamina D , e os níveis de NTX e BAP .
Iwamoto <i>et al</i>	2009	Comparison of the effects of alendronate and alfacalcidol on hip	O estudo confirmou também a maior eficácia do alendronato para

		bone mineral density and bone turnover in Japanese men having osteoporosis or osteopenia with clinical risk factors for fractures.	umentar a DMO do quadril e reduzindo o turnover ósseo em homens japoneses com osteoporose ou osteopenia com fatores clínicos de risco para fraturas.
Cosman <i>et al</i>	2009	Effects of teriparatide in postmenopausal women with osteoporosis on prior alendronate or raloxifene: differences between stopping and continuing the antiresorptive agent	Em mulheres com osteoporose tratados com drogas anti-reabsorção , maior turnover ósseo foi atingido ao mudar para teriparatida , enquanto que maiores aumentos BMD foram alcançadas pela adição de teriparatida.
Aonuma <i>et al</i>	2009	Low serum levels of undercarboxylated osteocalcin in postmenopausal osteoporotic women receiving an inhibitor of bone resorption.	Estes resultados sugerem que baixos níveis séricos de OC podem refletir a supressão da remodelação óssea.
Burnett-Bowie <i>et al</i>	2009	Prediction of changes in bone mineral density in postmenopausal women treated with once-weekly bisphosphonates.	Alterações na BTM em 3-6 meses foram associadas a alterações na DMO em 24 meses .
Bauer <i>et al</i>	2009	Biochemical markers of bone turnover, hip bone loss, and fracture in older men: the MrOS study.	Os níveis de linha de base mais altos de BTM foram associados a uma maior perda de DMO .
Finkelstein <i>et al</i>	2010	Effects of teriparatide, alendronate, or both in women with postmenopausal osteoporosis.	OC sérica, PINP e PICP aumentaram mais com teriparatida sozinha do que com tratamento combinado (alendronato+teriparatida).
Golub <i>et al</i>	2010	Doxycycline Effects on Serum Bone Biomarkers in Post-menopausal Women	Os níveis séricos elevados CTX foram associados com a perda de densidade óssea da coluna lombar mineral
Ichhou <i>et al</i>	2010	Relationship between spine osteoarthritis, bone mineral density and bone turn over markers in post-menopausal women	O estreitamento interdiscal na coluna lombar (não osteófitos), está fortemente associada com o aumento da degradação CTX , independentemente da idade e IMC.
Papapoulos <i>et al</i>	2012	Five Years of Cenosumab Exposure in Women With Postmenopausal Osteoporosis: Results From the First Two Years of the FREEDOM Extension	BTMs são os principais marcadores intermediários associados com a eficácia anti-fratura de drogas anti-reabsorção para o tratamento da osteoporose.
Grey <i>et al</i>	2012	Low-Dose Zoledronate in Osteopenic Postmenopausal Women: A Randomized Controlled Trial	Cada um dos marcadores de metabolismo do osso foi inferior em pelo menos 40% em cada um dos grupos zoledronato que o grupo placebo durante o estudo ($P < 0,001$ vs placebo para cada marcador para cada dose). Não havia evidência de um efeito dose-dependente do zoledronato em cada um dos marcadores

			($P < 0.001$). BTM e BMD são as principais medidas de eficácia intermediários que estão associados com a eficácia anti-fratura de drogas anti-reabsorção para o tratamento da osteoporose.
Moore <i>et al</i>	2012	Changes observed in radionuclide bone scans during and after teriparatide treatment for osteoporosis	As participantes tiveram aumentos estatisticamente significativos nas concentrações de soro BAP , PINP e relação NTX / creatinina urinária e, depois de seis meses fora de terapia , todos os marcadores diminuíram para linha de base.
Boonen <i>et al</i>	2011	Influence of bone remodelling rate on quantitative ultrasound parameters at the calcaneus and DEXA BMDa of the hip and spine in middle-aged and elderly European men: the European Male Ageing Study (EMAS).	Em conclusão, Estradiol , globulina de ligação de hormônio sexual , IGF1 e PTH contribuir significativamente e independentemente de remodelação óssea em homens europeus de meia-idade e mais velhos. Taxas mais elevadas de remodelação óssea estão associados negativamente com a saúde masculina osso independentemente da idade, fatores de estilo de vida e exposição hormonal.
Payne <i>et al</i>	2011	Serum Bone Biomarkers and Oral/Systemic Bone Loss in Humans	Assim, mostramos que biomarcadores ósseos séricos estão associados não só com a perda de BMD sistêmica, mas com a perda óssea alveolar também.
Letavernier <i>et al</i>	2011	Determinants of osteopenia in male renal-stone-disease patients with idiopathic hypercalciuria.	Não foi identificado qualquer um deles como um marcador diagnóstico útil em nossa população. No entanto, estes resultados não impedir o seu uso potencial em mulheres pós-menopáusicas. Eles também podem ser relevantes para o follow-up ou para melhor caracterizar o mecanismo patológico em jogo: alta <i>contra</i> baixo remodelação óssea da matriz extracelular.
Arends <i>et al</i>	2011	The relation between bone mineral density, bone turnover markers, and vitamin D status in ankylosing spondylitis patients with active disease: a cross-sectional analysis	O CTX e OC parecem ser marcadores valiosos para detectar a perda óssea em espondilite anquilosante ; PINP não mostrou aplicabilidade.
Moen <i>et al</i>	2012	Bone Turnover and Metabolism in Patients with Early Multiple Sclerosis and Prevalent Bone Mass Deficit: A Population-Based Case-Control Study	Os marcadores de remodelação óssea e metabolismo não se correlacionaram significativamente com a densidade da massa óssea , ou relacionado com a presença de osteoporose ou osteopenia dentro

			ou entre os grupos de controle e pacientes.
Hagino <i>et al</i>	H, 2012	Three years of treatment with minodronate in patients with postmenopausal osteoporosis	Os efeitos positivos sobre os biomarcadores de turnover ósseo foram semelhantes quando o tratamento foi iniciado no grupo placebo e no grupo minodronate
Santos <i>et al</i>	2012	Changes in bone metabolism markers in women after Roux-en-Y gastric bypass	Verificamos alta frequência de deficiência de vitamina D , hiperparatireoidismo secundário e elevação nos marcadores de remodelação óssea, no entanto, ainda sem alteração na densidade mineral óssea.
Li J, <i>et al</i>	2012	Beneficial effects of non-matched allogeneic cord blood mononuclear cells upon patients with idiopathic osteoporosis.	As diferenças de BAP e NTX na urina não foram significativas a 3 ou 12 meses.

Legenda: Palavras-chave em negrito.

Evidencia-se na Tabela 4 que maior parte das publicações abordaram os biomarcadores de formação e degradação de maneira conjunta, e foi observado um artigo de autoria brasileira que afirma haver elevação de biomarcadores de remodelação óssea sem que, no entanto, exista concomitantemente alteração da densidade mineral óssea, em mulheres pós-gastrectomia em Y de Roux, e ainda descreve alta frequência de hipovitaminose D e hiperparatireoidismo secundário associados (SANTOS *et al*, 2012).

4.2.4 Outros

Os principais achados dos ensaios clínicos que abordavam biomarcadores não classificáveis como de formação ou de degradação estão mencionados na Tabela 5.

Tabela - Principais achados relativos aos biomarcadores não classificáveis em formação ou degradação:

Autor	Data	Título	Principais achados e conclusões
González-Calvin <i>et al</i>	2009	Bone mineral density and serum levels of soluble tumor necrosis factors, estradiol, and osteoprotegerin in postmenopausal women with	As concentrações de estradiol e de OPG séricas elevadas podem contribuir para a prevenção da perda óssea associada com cirrose viral na pós-menopausa das mulheres.

		cirrhosis after viral hepatitis.	
Zupan J, <i>et al</i>	2012	The relationship between osteoclastogenic and anti-osteoclastogenic pro-inflammatory cytokines differs in human osteoporotic and osteoarthritic bone tissues	Demonstrou que os níveis séricos de OPG foram significativamente maiores no osteoporose quando comparado aos pacientes com osteoartrite .
Gurban CV, <i>et al</i>	2011	The OPG/RANKL system and zinc ions are promoters of bone remodeling by osteoblast proliferation in postmenopausal osteoporosis	Evidenciou redução da OPG e aumento do RANK e RANKL , na pós-menopausa , ocorre devido a menor formação óssea e maior reabsorção óssea.
Chen YH, <i>et al</i>	2012	Relationship between Bone Mineral Density and Serum Osteoprotegerin in Patients with Chronic Heart Failure	Demonstrou uma associação inversa entre o OPG soro e DMO trocantérica em pacientes com Insuficiência Cardíaca . OPG pode ser um preditor de DMO e uma alternativa para densitometria óssea para a identificação de pacientes com insuficiência cardíaca e risco para a osteoporose
Panuccio, <i>et al</i>	2012	Pro-inflammatory cytokines and bone fractures in CKD patients. An exploratory single centre study	Neste estudo foi visto que TNF-α foi significativamente associada com fraturas incidentes .

Legenda – Palavras-chave em negrito.

Podemos ressaltar que os estudos envolvendo biomarcadores não classificáveis são recentes, sendo o artigo mais antigo de 2009 e o maior número cita a OPG em suas conclusões como biomarcador útil na monitorização do metabolismo ósseo.

4.2.5 Biomarcadores não classificáveis, marcadores de formação e marcadores de degradação

Os principais achados dos ensaios clínicos que abordavam biomarcadores associados (biomarcadores não classificáveis, marcadores de formação e marcadores de degradação) estão mencionados na Tabela 6:

Tabela - Principais achados relativos aos biomarcadores não classificáveis, marcadores de formação e marcadores de degradação:

Autor	Data	Título	Principais achados e conclusões
Duckers <i>et al</i>	2011	Low bone mineral density in men with chronic obstructive pulmonary disease	OPG foi o maior em pacientes com osteoporose do que em não-osteoporóticos . Outros marcadores

		ósseos não foram diferentes entre os pacientes com osteoporose e não osteoporótica.
Focà <i>et al</i>	2012 Prospective evaluation of bone markers, parathormone and 1,25-(OH) ₂ vitamin D in HIV-positive patients after the initiation of tenofovir/emtricitabine with atazanavir/ritonavir or efavirenz	Estes dados demonstram aumento CTX (reabsorção óssea) correspondente ao aumento de OC (marcador de formação óssea) cedo após iniciação do tratamento anti retroviral .
Taylan <i>et al</i>	2012 Biomarkers and cytokines of bone turnover:extensive evaluation in a cohort of patients with ankylosing spondylitis	Apenas os níveis de OPG foram significativamente menores nos pacientes com espondilite anquilosante em comparação com indivíduos saudáveis.
Al-Daghr <i>i et al</i>	2012 Effect of Gender, Season, and Vitamin D Status on Bone Biochemical Markers in Saudi Diabetes Patients	O estudo demonstra que alterações nos marcadores de remodelação óssea são afetados por temporada, sexo , e, possivelmente, o status da vitamina D .

Legenda: Palavras-chave em negrito.

4.3 PRINCIPAIS TIPOS DE BIOMARCADORES CITADOS NOS ARTIGOS SELECIONADOS

4.3.1 De formação óssea, degradação óssea e outros

Nos textos selecionados foram encontrados treze tipos diferentes de biomarcadores, conforme exposto no Apêndice A, que evidencia de forma pontual cada tipo de biomarcador citado por cada um dos ensaios clínicos selecionados. Em contrapartida, o Gráfico 1, mostra a frequência total de citações de biomarcadores e sua aplicabilidade geral. Nota-se que os biomarcadores mais utilizados foram o PINP, BAP (formação óssea) e CTX (degradação óssea).

Gráfico – Tipos de biomarcadores ósseos e sua aplicabilidade clínica

Fonte: Arquivo do Autor.

É importante ressaltar que um número considerável de cada biomarcador tem aplicabilidade clínica confirmada, a exemplo do biomarcador de degradação CTX que foi citado por 35 artigos com aplicabilidade confirmada por 25 destes. Quanto aos biomarcadores de formação, o PINP foi citado por 25 ensaios clínicos, com aplicabilidade prática verificada em 18 artigos.

4.4 EVOLUÇÃO DO PERCENTUAL DE ARTIGOS SE PUBLICADOS NOS ÚLTIMOS 5 ANOS

Avaliando a totalidade dos trabalhos selecionados, tem-se que 57,8% foram publicados nos últimos cinco anos, observando-se que no período compreendido entre abril de 2011 a março de 2012 houve grande incremento do número de publicações realizadas.

Por outro lado, um menor número de artigos foi publicado no período de abril de 2010 a março de 2011 conforme observado no Gráfico 2:

Gráfico - Análise do número de estudos, agrupados segundo o tipo de biomarcador analisado, publicados no período

Fonte: Arquivo do Autor.

Legenda:

Formação: substâncias presentes na gênese da matriz óssea;

Degradação: substâncias liberadas durante o processo de degradação óssea;

Ambos: citações de biomarcadores de formação e degradação no mesmo artigo;

Outros: citações de biomarcadores que não se enquadram como de formação ou de degradação;

Associados: citações de biomarcadores de formação e degradação juntamente com os não classificáveis (outros).

Quanto aos tipos de biomarcadores, é notório o aumento da variabilidade estudada, uma vez que, nos estudos publicados entre abril de 2008 e março de 2009, encontram-se apenas dois subtipos de artigos, os que abordavam apenas biomarcadores de formação e aqueles que abordavam biomarcadores de formação e degradação de forma conjunta, ao passo que, nas publicações no período entre abril de 2012 e abril de 2013, cinco subtipos foram analisados, biomarcadores de formação, degradação, ambos, outros e associados.

4.5 NÚMERO MÉDIO DE PACIENTES ESTUDADOS NOS ARTIGOS SELECIONADOS

Evidenciou-se número demasiadamente variável de participantes na avaliação, sendo a maior população de 9846 pessoas e a menor de 8. Os artigos que fizeram uso da classe de biomarcadores classificados como 'ambos', obtiveram a maior média de participantes, com 713,46, e também maior Desvio Padrão, sendo este de 1824,63. Já os artigos que abordaram a categoria biomarcadores 'associados', obtiveram os menores valores para Média e DP, sendo esses 44 e 29,73 respectivamente (Tabela 7):

Tabela - Número médio de pacientes estudados nos artigos selecionados:

Biomarcador	Média	DVP
Formação	150,89	133,07
Degradação	354,85	386,41
Ambos	713,46	1824,63
Outros	72,40	42,04
Associados	44,00	29,73

Legenda:

Formação: substâncias presentes na gênese da matriz óssea;

Degradação: substâncias liberadas durante o processo de degradação óssea;

Ambos: citações de biomarcadores de formação e degradação no mesmo artigo;

Outros: citações de biomarcadores que não se enquadram como de formação ou de degradação; Associados: citações de biomarcadores de formação e degradação juntamente com os não classificáveis (outros).

As análises estatísticas utilizadas para comparação das médias (*Teste T de Student*) demonstraram significância estatística, no entanto, a alta variabilidade da amostra (amostra reduzida?), representada pelo elevado desvio padrão em algumas variáveis e a forte probabilidade das distribuições não assumirem a normalidade, fazem com que o Teste T não tenha sido uma escolha correta, por isso, os resultados sugerem que as comparações sejam feitas por testes não paramétricos neste tipo de análise.

4.6 TEMPO DE ACOMPANHAMENTO DOS PACIENTES ESTUDADOS NOS ARTIGOS SELECIONADOS

Observa-se que o período de estudo dos pacientes manteve-se semelhante, de modo que 31,8% deles teve duração de dois a cinco anos (Tabela 8). É importante ressaltar que 30,3% dos artigos não informaram o período avaliado, representando um viés nesta avaliação. Não foram observados muitos estudos com longos períodos, sendo que aqueles realizados por mais seis anos representaram apenas 9,1% da amostra.

Tabela – Tempo de acompanhamento dos pacientes:

Biomarcador	Número (N)				Percentual (%)			
	A	B	C	D	A	B	C	D
Formação	2	4	0	3	22,2	44,4	0	33,3
Degradação	5	3	1	4	38,5	23,1	7,7	30,8
Ambos	9	14	4	8	25,7	40	11,4	22,9
Outros	2	0	1	2	40	0	20	40
Associados	1	0	0	3	25	0	0	75
TOTAL	19	21	6	20	28,8	31,8	9,1	30,3

Legenda:

A: até um ano de estudo

B: 2 a 5 anos

C: 6 a 10 anos

D: período não informado pelo estudo.

Na tabela 8, comparações múltiplas por qui-quadrado demonstraram significância ($p < 0,05$) entre alguns itens, porém como alguns subitens estavam zerados e vários com números menores que cinco, o qui-quadrado não pôde ser considerado válido.

4.7 APLICABILIDADE CLÍNICA DA UTILIZAÇÃO DE BIOMARCADORES NOS ARTIGOS SELECIONADOS

A avaliação da aplicabilidade dos biomarcadores de formação, reabsorção óssea, ambos, não classificáveis e associados, observados nos artigos selecionados, serão expressos nos tópicos em sequência.

4.7.1 Da aplicabilidade geral dos biomarcadores na prática clínica

Dos textos avaliados, 80,3% evidenciaram que os biomarcadores tiveram aplicabilidade clínica em suas avaliações (Gráfico 3), com elevada significância estatística pelo teste quiquadrado ($p < 0,001$).

Gráfico – Aplicabilidade clínica geral dos biomarcadores ósseos

Fonte: Arquivo do autor.

Nas Tabelas 9, 10, 11 e 12 a subdivisão em itens num universo de 66 artigos, limitou as comparações pelo qui-quadrado pelos motivos já citados anteriormente.

Os biomarcadores alocados como outros e associados, em menor número, obtiveram 100% de aplicabilidade, já o grupo definido como ambos, possuidor de maior número de publicações, obtiveram 77,1% de aplicabilidade, ambos seguindo a tendência global do trabalho (Tabela 9).

Tabela - Aplicabilidade dos artigos de acordo com o tipo de biomarcador utilizado:

Aplicabilidade Biomarcador	Sim		Não	
	Número	Percentual	Número	Percentual
Formação	8	88,9%	1	11,1%
Degradação	9	69,2%	4	30,8%
Ambos	27	77,1%	8	22,9%
Outros	5	100%	0	0%
Associados	4	100%	0	0%

Legenda:

Formação: substâncias presentes na gênese da matriz óssea;

Degradação: substâncias liberadas durante o processo de degradação óssea;

Ambos: citações de biomarcadores de formação e degradação no mesmo artigo;

Outros: citações de biomarcadores que não se enquadram como de formação ou de degradação;

Associados: citações de biomarcadores de formação e degradação juntamente com os não

classificáveis (outros).

Quando analisado cada biomarcador individualmente temos que, em relação aos de formação, o PICP apresentou 100% de aplicabilidade, porém, é citado somente por dois artigos (Tabela 10):

Tabela - Aplicabilidade dos biomarcadores de formação óssea na prática clínica:

Aplicabilidade	Sim		Não		Total de citações
	Número	Percentual	Número	Percentual	
OC	14	61%	09	39%	23
FAL	2	67%	1	33%	3
BAP	14	54%	12	46%	26
P1CP	2	100%	0	0%	2
P1NP	18	72%	7	28%	25

Em contrapartida, o BAP, citado com maior frequência, teve sua aplicabilidade clínica confirmada por apenas 54% das publicações.

4.7.2 Aplicabilidade dos biomarcadores de degradação óssea na prática clínica

Levando-se em consideração somente marcadores de degradação óssea temos que a PYD apresentou maior aplicabilidade, porém, o mesmo foi avaliado em apenas um artigo, já o CTX, mais citado, apresentou aplicabilidade de 71%, conforme exposto na Tabela 11.

Tabela - Aplicabilidade dos biomarcadores de degradação óssea na prática clínica:

Aplicabilidade	Sim		Não		Total de citações
	Número	Percentual	Número	Percentual	
CTX	25	71%	10	29%	35
NTX	13	62%	8	38%	21

DPD	2	50%	2	50%	4
PYD	1	100%	0	0%	1
TRAP	5	83%	1	17%	6

A seguir, na Tabela 12, observa-se que a OPG, biomarcador citado com maior frequência dentro do grupo dos biomarcadores não classificáveis, apresentou aplicabilidade de 100%. Os resultados acerca dos marcadores Alfa-TNF e RANKL devem ser cuidadosamente interpretados pela reduzida amostra.

Tabela - Aplicabilidade de acordo com os tipos de biomarcadores classificados como 'outros':

Aplicabilidade	Sim		Não		Total de citações
	Número	Percentual	Número	Percentual	
OPG	8	100%	0	0%	8
RANKL	2	67%	1	33%	3
ALFA-TNF	1	100%	0	0%	1
OPN	1	100%	0	0%	1

5. DISCUSSÕES

Devido à sua importante prevalência no mundo, a osteoporose é considerada uma 'epidemia silenciosa' associada à incapacidade e dor, constituindo assim um grave problema de saúde pública (PINTO NETO *et al*, 2002).

Diante desta conjuntura, vários estudos vêm sendo desenvolvidos no intuito de aprimorar métodos de triagem, diagnóstico e acompanhamento. Neste contexto, surgem os biomarcadores ósseos, componentes celulares e extracelulares da matriz esquelética que refletem a formação ou reabsorção do osso (SEIBEL, 2005).

Na sequência apresentaremos a discussão no que se refere a cada tópico de resultados:

5.1 PERCENTUAIS DE ARTIGOS SELECIONADOS

No presente estudo, dos 66 artigos selecionados, observou-se predominância dos que abordavam tanto marcadores de formação como os de degradação (53%). Tal fato pode ser justificado pelo conhecimento prévio de que os processos de formação e degradação óssea são acoplados e dependentes, necessitando, portanto, de serem analisados de forma conjunta com intuito de avaliar o metabolismo ósseo de forma mais ampla e adequada (HEANEY, 1998; CHESNUT *et al*, 1997).

5.2 PRINCIPAIS ACHADOS E CONCLUSÕES DOS ARTIGOS SELECIONADOS

Quanto aos principais achados e conclusões das publicações selecionadas, observou-se a predominância da aplicação dos biomarcadores com a finalidade de monitorização do tratamento da osteoporose, como demonstrado no estudo de Grey *et al* (2012), que concluiu que os marcadores do metabolismo ósseo foram inferiores em 40% nos pacientes tratados com zolendronato em relação ao grupo placebo.

Ainda quanto aos achados, vale ressaltar o uso frequente da teriparatida, droga osteoanabólica utilizada no tratamento da osteoporose, como objeto de estudo. Artigos publicados recentemente sugerem que tal droga pode ser eficaz na aceleração da cicatrização de fratura, bem como no estímulo ao processo de cura em doentes cuja cicatrização é tardia (BORGES; FREITAS E BILEZKIAN 2013). O estudo de Jakob *et al* (2012) corrobora tal informação ao concluir que mulheres após a menopausa com osteoporose grave se beneficiaram do uso de teriparatida mesmo após dezoito meses de interrupção da terapia.

5.3 PRINCIPAIS TIPOS DE BIOMARCADORES CITADOS NOS ARTIGOS SELECIONADOS

Quando enfocamos os principais tipos de biomarcadores, notou-se que, dentre os marcadores de formação, PINP e BAP foram os mais prevalentes, enquanto o CTX foi aplicado maior número de vezes dentre os marcadores de reabsorção. Tais achados estão em concordância com a literatura atual, prova disso foi o documento lançado pelo Grupo de Trabalho de Padrões de Marcadores Ósseos, uma junta formada pela Fundação internacional de Osteoporose (IOF) e a Federação Internacional de Química Clínica e Medicina Laboratorial (IFCC), que propõe o uso PINP e CTX como marcadores de formação e reabsorção óssea, respectivamente, nos ensaios clínicos e estudos observacionais (VASIKARAN *et al*, 2011).

Embora se reconheça que não há nenhum marcador ideal, os padrões de referência foram escolhidos com base em critérios como a caracterização adequada e clara definição do marcador, sua especificidade ao osso, desempenho nos estudos clínicos, a variabilidade biológica, a facilidade de análise e disponibilidade do método em laboratórios de rotina e o meio de aferição (soro ou urina), entre outros (VASIKARAN; COOPER E KANIS, 2011).

5.4 EVOLUÇÃO DO PERCENTUAL DE ARTIGOS SE PUBLICADOS NOS ÚLTIMOS CINCO ANOS

Dos artigos selecionados, divulgados nos últimos cinco anos, 57,6% foram publicados no período compreendido entre Abril de 2011 a Abril de 2013, isto é, nos últimos 2,5 anos. O incremento gradual no número de publicações acerca dessa temática pode ser justificado pelos avanços crescentes no isolamento e caracterização das células e dos componentes extracelulares da matriz óssea, resultando no desenvolvimento de métodos para a medida sérica ou urinária de novos marcadores bioquímicos do metabolismo ósseo (VIEIRA, 2007).

Além disso, o progresso da biologia molecular, no que se refere aos mecanismos envolvidos na fisiopatologia da osteoporose, contribuiu para o surgimento de

novos estudos sobre o assunto. Certamente uma das adições mais importantes na lista dos acontecimentos nesse processo foi à identificação e distinção do sistema OPG/RANKL/RANK (KHOSLA, 2001).

5.5 NÚMERO MÉDIO DE PACIENTES ESTUDADOS NOS ARTIGOS SELECIONADOS

A média das amostras populacionais introduzidas neste estudo foi de 476,9 participantes, enquanto o DP foi de 1357,6. Isso pode ser explicado pela grande variabilidade de número de pacientes incluídos nos artigos selecionados, tendo em vista que os mesmos variaram de 8 a 9846 participantes. A falta de padronização, o emprego de conceitos diferentes e as diferenças metodológicas podem justificar tamanha variação. Vale ainda ressaltar que parte dos artigos selecionados avaliavam respostas a drogas terapêuticas e, neste tipo particular de estudo, as diferenças quanto ao tamanho das amostras são consideravelmente amplas (KUNO; ROQUETTI E GOUVEIA, 2010).

5.6 TEMPO DE ACOMPANHAMENTO DOS PACIENTES ESTUDADOS NOS ARTIGOS SELECIONADOS

Quanto ao tempo de acompanhamento, não houve grande disparidade entre os estudos, sendo que, os que tiveram duração de dois a cinco anos (31,8%), apresentaram uma discreta predominância sobre os demais.

A cerca do período necessário para alteração dos biomarcadores, Vieira (1999) em uma revisão publicada em 1999, afirma que o acompanhamento da eficácia terapêutica específica no tratamento da osteoporose, quando feito por meio da dosagem de biomarcadores ósseos, podem ser mensurados a partir de um a três meses do início da intervenção, fato também observado no presente estudo, o que pode sugerir que o tempo de tratamento apesar da não padronização pode vir a

servir como base para outros estudos, enquanto que, quando utilizada a densitometria óssea, alterações são observadas somente após um a dois anos. Tal fato pode ser explicado quando lembramos que o emprego de técnicas de absorção de raios-X, quer qualitativas (raios-X simples), quer quantitativas (densitometria óssea ou tomografia quantitativa), propiciam o exame da estrutura óssea por meio da detecção de cristais radiopacos. No entanto, os fenômenos metabólicos, fisiológicos ou patológicos que podem atingir o tecido ósseo, só afetam significativamente sua estrutura radiopaca após um período de tempo considerável. Isto torna o emprego destas técnicas limitado para o estudo mais dinâmico e em curto prazo, do metabolismo ósseo. Daí o interesse sobre metodologias que possam quantificar substâncias que poderiam representar os processos metabólicos em curso no tecido (VIEIRA, 1999).

5.7 APLICABILIDADE CLÍNICA DA UTILIZAÇÃO DE BIOMARCADORES NOS ARTIGOS SELECIONADOS

Dos textos avaliados, 80,3% concluíram que os biomarcadores apresentaram aplicabilidade clínica, apresentando significância estatística ($p < 0,001$). Confirmando tal fato, inúmeras publicações revelam potencial de uso dos biomarcadores ósseos na prática clínica. As indicações mais citadas são: controle da eficácia terapêutica, prever a resposta e adesão ao tratamento e predição de risco de fratura. Soma-se a estas, outras possibilidades ainda discutidas, como previsão da perda óssea e seleção de pacientes para tratamento (VASIKARAN; GLENDENNING E MORRIS, 2006).

Quanto o controle da eficácia terapêutica, acredita-se que esta consiste na principal aplicação clínica. A maioria dos estudos recentes mostra uma correlação positiva entre as alterações precoces dos biomarcadores em pacientes em tratamento para osteoporose e alterações estruturais subsequentes, tal como demonstrado por Dobnig e cols., que avaliou 1.637 mulheres pós-menopáusicas tomando teriparatida ou placebo. Eles demonstraram que o aumento de BAL e

PINP no primeiro mês teve uma correlação com os índices histomorfométricos por microtomografia computadorizada $\frac{1}{4}$ (TC) após 22 meses de tratamento (SINGE *et al*, 2008; DOBNIG *et al*, 2005).

No que se refere à adesão ao tratamento, marcadores bioquímicos de remodelação óssea têm sido empregados para facilitar o acompanhamento dos pacientes que receberam terapêuticas anti-reabsorção. Como os marcadores de remodelação óssea diminuem rapidamente após o início do tratamento (aproximadamente em 36 meses), eles podem representar marcadores substitutos úteis para monitorar a adesão do paciente. No entanto, apenas alguns dados estão disponíveis para apoiar esta abordagem teórica. Uma alteração significativa é traduzida como uma redução entre 40% e 70% nos marcadores de reabsorção óssea (CTX no soro e NTX na urina) quando se utiliza um potente medicamento anti-reabsorção (como bifosfonatos), ou redução de 30 a 40% quando empregado catabólicos menos energéticos (raloxifeno, por exemplo). Assim, a ausência de tais reduções indica fraca aderência ao tratamento por parte do paciente ou pela administração inadequada do fármaco (GARNERO *et al*, 1994).

No que se refere à predição do risco de fraturas, a BMD medida pelo DEXA continua sendo a melhor escolha. Entretanto, é válido ponderar que a DMO não explica tudo e deve levar em conta outras variáveis, incluindo a taxa de remodelação óssea (GARNERO, 2008).

Os resultados do estudo EPIDOS foram consistentes com este fato: nas mulheres mais velhas, aumento de marcadores de reabsorção óssea na urina (CTX) foram associados, após o ajuste para BMD, com um aumento do risco de fratura de quadril. Isto sugere que uma abordagem combinada, usando marcadores bioquímicos de remodelação óssea e DEXA, poderia melhorar a previsão do risco de fraturas em mulheres na pós-menopausa (ROBBINS *et al*, 2005).

Outra utilização relevante destes biomarcadores é a possibilidade de identificar as

mulheres que irão apresentar uma elevada taxa de perda de massa óssea durante os anos seguintes à menopausa, a fim de iniciar uma estratégia de prevenção de osteoporose. Como é sabido a DEXA é um importante preditor de risco de fratura, mas uma única medida isolada não vaticina a taxa de perda óssea (LESLIE *et al*, 2012).

Vários estudos têm mostrado que os marcadores de formação óssea podem ser úteis na determinação da taxa de perda de massa óssea, com marcadores de reabsorção proporcionando maior poder preditivo do que os de formação (ROSS E KNOWLTON, 1998; DELMAS *et al*, 2000).

Uma revisão recente analisou a associação dos biomarcadores com perda de massa óssea em diferentes locais do esqueleto. A relação mais consistente foi detectada no raio distal e calcâneo. No quadril, a relação é mais modesta, ao passo que, na coluna lombar, é negligenciável. A última constatação pode ser devido à elevada prevalência da osteoartrite vertebral em idosos. Em resumo, os marcadores de renovação óssea, juntamente com outras variáveis demográficas, poderiam prever 30% a 40% da variação da perda óssea em mulheres na pós-menopausa não tratadas. No entanto, o limite de remodelação óssea a partir dos quais é necessário intervir, a fim de evitar a perda de osso, ainda não foi estabelecido (VASIKARAN 2008).

Quanto à seleção de pacientes para tratamento, tem-se sugerido que aqueles com maior incremento nos marcadores do metabolismo ósseo respondem melhor à terapia antirreabsorção. Em um estudo prospectivo de dois anos em mulheres com terapia de reposição hormonal, os pacientes colocados em quartis superiores para a excreção urinária de NTX apresentaram um ganho ósseo maior quando comparados àqueles com níveis inferiores do biomarcador em questão. Sendo assim, teoricamente os níveis de referência de biomarcadores podem ser usados para guiar decisões de tratamento de forma mais racional.

No entanto, a maioria dos estudos clínicos demonstrou que a eficácia antifratura do tratamento empregado não tem correlação da linha de base dos marcadores de remodelação óssea. Portanto, na atualidade, a seleção de tratamento baseado em marcadores ósseos ainda não é considerada como clinicamente útil. Por fim, após observar as várias aplicações dos marcadores de remodelação óssea na prática médica, não se pode ignorar o fato de que estes mostram uma acentuada variabilidade, tanto analítica quanto biológica, e que seu conhecimento é essencial para a correta interpretação dos valores obtidos (CHESNUT *et al*, 1997; SEIBEL *et al*, 2004).

Dentre as causas de variabilidade, destacam-se: idade, sexo, etnia, função renal e hepática, outras doenças associadas, dieta, exercício, ritmo circadiano, mudanças sazonais e assim por diante. Todas essas não podem ser controladas para minimizar o seu efeito, sendo assim, seria necessário a utilização de valores de referência apropriados para cada circunstância, algo muito difícil na prática clínica. Existe ainda a variabilidade metrológica, ou seja, que depende do método de aferição utilizado. A automatização destas técnicas tem melhorado a sua reprodutibilidade. Portanto, sabendo disso, é importante determinar o tempo de coleta da amostra de acordo com o ritmo circadiano de cada marcador.

Sabemos ainda que a dosagem de alguns marcadores, em particular, é fortemente influenciada pelos alimentos, como é o caso do CTX no soro, enquanto a determinação deste mesmo biomarcador na urina requer ajuste dos resultados de acordo com a excreção de creatinina. É útil ainda saber que a maioria dos marcadores de remodelação óssea foi positivamente correlacionada com a idade, de tal forma que o médico deve conhecer os valores de referência correspondentes a cada faixa etária. Em geral, estima-se que a variabilidade dos marcadores medidos na urina é de 20% a 30%, e medidos no soro é de 10% a 15% (VESPER *et al*, 2002; MILLER *et al*, 1999).

Em suma, é evidente que os marcadores bioquímicos de remodelação óssea têm

contribuído para uma melhor compreensão da fisiologia óssea e patogênese de doenças ósseas metabólicas. Apesar de atualmente não serem considerados adequados para o diagnóstico de osteoporose, os mesmos pode fornecer informações adicionais importantes, complementando os dados fornecidos por meio da DEXA no estudo dos pacientes portadores de tal patologia (SMALL, 2005).

Por fim, cabe elencar algumas considerações sobre as limitações do presente trabalho. O fato da pesquisa abranger apenas textos completos disponíveis gratuitamente pode ter funcionado como um entrave na seleção de trabalhos. Além disso, a avaliação exclusivamente de ensaios clínicos também pode ser fator limitante a pesquisa (HSIN-SHAN *et al*, 1997).

As limitações supracitadas podem ainda justificar o pequeno número de amostras incluídas neste trabalho. Apesar do vasto número de artigos revisados (7.996 publicações), podendo isso ter influenciado na implementação de análises estatísticas que nem sempre são necessárias nestes estudos.

Soma-se ainda o reduzido número de publicações na literatura nacional e estudos comparando a aplicabilidade dos biomarcadores ósseos em relação aos demais métodos atualmente empregados, dificultando assim a discussão de tal temática.

6 CONCLUSÕES

- Mais da metade dos artigos abordam os biomarcadores de degradação e de formação óssea de forma conjunta.
- Os achados indicam e confirmam a aplicabilidade clínica da dosagem de biomarcadores ósseos na monitorização dos pacientes em tratamento para osteoporose.
- Os biomarcadores de formação mais citados foram o P1NP e o BAP. O CTX foi o biomarcador de degradação mais citado pelos ensaios clínicos.
- Observou-se que no período entre abril de 2011 e março de 2012 houve grande incremento no número de publicações realizadas.
- Não existiu um padrão no número de participantes em cada estudo analisado, fato que pode ser explicado pela falta de consenso entre os biomarcadores, corroborando com os dados da literatura.
- A maioria dos trabalhos teve duração de 2 a 5 anos, no entanto, 30,3% não informaram o período de sua realização, representando um fator confusional para a análise, também explicado pela falta de consenso sobre a utilização de biomarcadores.
- Houve confirmação da utilização prática dos biomarcadores ósseos por 80,3% dos artigos.
- Os biomarcadores de formação e degradação ósseos são de fato uma

alternativa fidedigna, com futuro promissor no acompanhamento terapêutico dos pacientes com osteoporose.

7 REFERÊNCIAS

ABOU-RAYA, S.; HELMII, M.; ABOU-RAYA, A. Bone and mineral metabolism in older adults with Parkinson's disease. In: **Age and Ageing**. V. 38, Issue 6, p. 675-680. Nov. 2009.

ADACHI, Jonathan D. *et al.* The impact of incident vertebral and non-vertebral fractures on health related quality of life in postmeno-pausal women. In: **BMC Musculoskeletal Disorders**. V. 3, Issue 11. 2002.

AHMADI, F. *et al.* Relationship between serum leptin levels and bone mineal density and bone metabolic markersin patients on hemodialysis. In: **Saudi Journal of Kidney Diseases Transplantation**. V. 24, p. 41-47. Saudi Arabia: jan, 2013.

AL-DAGHRI, N. M. *et al.* Effect of Gender, Season, and Vitamin D Status on Bone Biochemical Markers in Saudi Diabetes Patients. In: **Molecules: a journal of synthetic chemistry and natural product chemistry**. V.17, Issue 7, p. 8408-8418. Saudi Arabia: jul. 2012.

AMADEI, Susana Ungaro *et al.* A influência da deficiência estrogênica no processo de remodelação e reparação óssea. In: **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**. V. 42, n. 1. Rio de Janeiro: fev. 2006.

AONUMA, H. *et al.* Low serum levels of undercarboxylated osteocalcin in postmenopausal osteoporotic women receiving an inhibitor of bone resorption. In: **The Tohoku journal of experimental medicine**. V. 218, Issue 3, p. 201-205. Akita, japan: jul. 2009.

ARENDS, S. *et al.* The relation between bone mineral density, bone turnover markers, and vitamin D status in ankylosing spondylitis patients with active disease: a cross-sectional analysis. In: **Osteoporosis International**. V. 22, Issue 5, p.1431-1439. London: may. 2011.

ATALAY, S. *et al.* Diagnostic Utility of Osteocalcin, Undercarboxylated Osteocalcin, and Alkaline Phosphatase for Osteoporosis in Premenopausal and Postmenopausal Women. In: **Annals of Laboratory Medicine**. V. 32, issue 1, p. 23-30. Seoul: jan. 2012.

AVOLIO, Glacio; BRANDÃO, Cyntia M. A.; OLIVEIRA, Jefferson Xavier; COSTA, Claudio; ALONSO, Gilberto. O Papel da vitamina D3 e da osteocalcina no metabolismo ósseo: uma análise necessária para se otimizar a ósseo integração. In: **Revista do Instituto de Ciências de Saúde**. V. 26, n. 3, p. 347-350. São Paulo: 2008.

BAHLOUS, A. *et al.* Effects of risedronate on bone turnover markers in osteoporotic postmenopausal women: comparison of two protocols of treatment. In: **La Tunisie Médicale**. V. 87, Issue 6, p. 380-381. Tunis: jun. 2009.

BAUER, D. C. *et al.* Biochemical markers of bone turnover, hip bone loss, and fracture in older men: the MrOS study. **Journal of bone and mineral research**. V. 24, Issue 12, p. 2032-2038. California, EUA: dec. 2009.

BELL, Kate J.; HAYEN, A.; MACASKILL, P. *et al.* Value of routine monitoring of bone mineral density after starting bisphosphonate treatment: secondary analysis of trial data. In: **BMJ**. V. 338. 2009.

BERGER, C; LANGSETMO, L.; JOSEPH, L. *et al.* Change in bone mineral density as a function of age in women and men and association with the use of antiresorptive agents. Canadian Multicentre Osteoporosis Study Research Group. In: **Canadian Medical Associated Journal**. V. 178, issue 13, p. 1660–1668. Montreal: jun. 2008.

BERGMAN, P. *et al.* Evidence-based guidelines for the use of biochemical markers of bone turnover in the selection and monitoring of bisphosphonate treatment in osteoporosis: a consensus document of the Belgian Bone Club. In: **The International Journal of Clinical Practice**. V. 63, p. 19-26. Bruxelles: jan. 2009.

BIKLE, D. D. Biochemical Markers in the Assessment of Bone Disease. In: **The American Journal of Medicine**. V. 103, Issue 5, p. 427-436. San Francisco: nov. 1997.

BLAKE, Glen M.; FOGELMAN, Ignac. The role of DEXA bone density scans in the diagnosis and treatment of osteoporosis. In: **Postgraduate Medical Journal**. V. 83, n. 983, p. 509-517. Aug. 2007.

BLUMSOHN, A. *et al.* Early changes in biochemical markers of bone turnover and their relationship with bone mineral density changes after 24 months of treatment with teriparatide. In: **Osteoporos Int**. V. 22(6), p.1935-46. London: jun. 2011.

BLUMSOHN, A; EASTELL, R. The performance and utility of biochemical markers of bone turnover: do we know enough to use them in clinical practice? In: **Annals of Clinical Biochemistry**. V. 34, p. 449-459. United Kingdom: sep. 1997.

BONE, H. G. *et al.* Effects of Denosumab Treatment and Discontinuation on Bone Mineral Density and Bone Turnover Markers in Postmenopausal Women with Low Bone Mass. In: **The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**. V. 96, Issue 4, p. 972-980. Springfield: apr. 2011.

BONJOUR, J. P. *et al.* Consumption of Vitamin D-and Calcium-Fortified Soft White Cheese Lowers the Biochemical Marker of Bone Resorption TRAP 5b in Postmenopausal Women at Moderate Risk of Osteoporosis Fracture. In: **The Journal of Nutrition**. V. 142, Issue 4, p. 698-703. Springfield: apr. 2012.

BONNICK, S. L.; SHULMAN, L. Monitoring osteoporosis therapy: bone mineral density, bone turnover markers, or both? In: **The American Journal of Medicine**. V. 119, Issue 4, p. 25-31. Texas, EUA: 2006.

BOONEN, S. *et al.* Influence of bone remodelling rate on quantitative ultrasound parameters at the calcaneus and DEXA BMDa of the hip and spine in middle-aged and elderly European men: the European Male Ageing Study (EMAS). In: **European Journal of Endocrinology**. V.165, p. 977-986. Dec. 2011.

BORGES, João Lindolfo C.; FREITAS, Anderson; BILEZIKIAN, John P. Accelerated fracture healing with teriparatide. In: **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia**. V. 57, n. 2, p. 153-156. Brasília, DF: mar. 2013.

BORTOLON, Paula Chagas. **Envelhecimento e osteoporose senil: descrição do atendimento hospitalar para fratura de fêmur no SUS**. Dissertação (Mestrado). Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca. Fundação Oswaldo Cruz. Rio de Janeiro: FGV, 2010.

BOYCE, Brendan F.; XING, Lianping. Biology of RANK, RANKL, and osteoprotegerin. In: **Arthritis Research & Therapy**. V. 9, n. 1. New York: 29 jun. 2007.

BOYLE, W. J.; SIMONET, W. S.; LACEY, D. L. Osteoclast differentiation and activation. In: **Nature**. V. 423, Issue 6937, p. 337-342. California, EUA: may 2003.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Quedas de Idosos**. SUS gasta quase R\$ 81 milhões com fraturas em idosos em 2009. Seção: Principal: acesso a informação. Brasília, DF: 2009. Disponível em: <http://portal.saude.gov.br/portal/saude/visualizar_texto.cfm?idtxt=33674&janela=1>. Acesso em: 13 jun. 2013.

BURNETT-BOWIE, S. M. *et al.* Prediction of changes in bone mineral density in postmenopausal women treated with once-weekly bisphosphonates. In: **The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**. V. 94, Issue 4, p. 1097-1103. Apr. 2009

CALVO, M. S.; EYRE, D. R.; GUNDBERG, C. M. Molecular basis and clinical application of biological markers of bone turnover. In: **Endocrine Reviews**. V. 17, Issue 4, p. 333-368. Washington: 1996.

CHEN, Y. H. *et al.* Relationship between bone mineral density and sérum osteoprotegerin in patients with chronic heart failure. In: **Public Library of Science**. V. 7, p. 1-7. San Francisco: ago, 2012.

CHESNUT, C. H. *et al.* Hormone replacement therapy in postmenopausal women: urinary n-telopeptide of type I collagen monitors therapeutic effect and predicts response of bone mineral density. In: **The American Journal of Medicine**. V. 102, Issue 1, p. 29-37. Seattle, Washington: 1997.

CHEUNG, A.M. *et al.* Vitamin K supplementation in postmenopausal women with osteopenia (ECKO trial): a randomized controlled trial. In: **Public Library of Science Medicine**. V. 5, Issue 10, p. 1-12. Oct. 2008.

CHUNG, Y. S. *et al.* Comparison of monthly ibandronate versus weekly risedronate in preference, convenience, and bone turnover markers in Korean postmenopausal osteoporotic women. In: **Calcified Tissue Research**. V. 85, Issue 5, p. 389-397. Nov. 2009.

CLEEMANN, L. *et al.* Long-term hormone replacement therapy preserves bone mineral density in Turner syndrome. In: **European Journal of Endocrinology**. V. 161, Issue 2, p. 251-257. Oslo: aug. 2009.

CORSETTI, Adriana. **Avaliação do reparo ósseo em fêmures de ratos apos implante de blocos de cimento de fosfato de cálcio e enxerto ósseo autógeno**. (Dissertação) Mestrado da Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Porto Alegre: UFRS, 2005.

COSMAN, F. *et al.* Effects of teriparatide in postmenopausal women with osteoporosis on prior alendronate or raloxifene: differences between stopping and continuing the antiresorptive agente. In: **The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**. V. 94, Issue 10, p. 3772-3780. Oct. 2009.

COSTA-PAIVA, L.; HOROWITZ, A. P.; SANTOS, A.O.; FONSECHI-CARVASAN, G.A.; PINTO-NETO, A. A. Prevalência de osteoporose em mulheres na pós-menopausa e associação com fatores clínicos e reprodutivos. In: **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**. V. 25, p. 507-512. Rio de Janeiro: 2003.

CUMMINGS, S. R.; MELTON, L. J. Epidemiology and outcomes of osteoporotic fractures. In: **The Lancet**. V. 18, Issue 359, p. 1761-1767. California, USA: may 2002.

DARBY, A. J.; MEUNIER, P. J. Mean wall thickness and formation periods of trabecular bone packets in idiopathic osteoporosis. In: **Calcified Tissue International**. V. 33, Issue 3, p. 199-204. EUA: 1981.

DELMAS, P. D. Committee of Scientific Advisors of the International. Osteoporosis Foundation. The use of biochemical markers of bone turnover in osteoporosis. In: **Osteoporosis International**. V. 11, Suppl. 6, p. 2-17. Lyon, France: 2000.

DOBNIG, H. *et al.* Early changes in biochemical markers of bone formation correlate with improvements in bone structure during teriparatide therapy. In: **The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**. V. 90, Issue 7, p. 3970-3977. Austria: apr. 2005.

DUCKERS, J. M. *et al.* Low bone mineral density in men with chronic obstructive pulmonary disease. In: **Respiratory Research**. V. 12, Issue 1, p. 101. Aug. 2011.

EASTELL, R. *et al.* Effect of Stopping Risedronate after Long-Term Treatment on Bone Turnover. In: **The Journal of clinical endocrinology and metabolism**. V. 96, Issue 11, p. 3367-3373. Springfield: nov, 2011.

EKMAN, D. A. *et al.* Bone turnover is adequately suppressed in osteoporotic patients treated with bisphosphonates in daily practice. In: **BMC musculoskeletal disorders**. V. 21, p. 12-167. London: jul, 2011.

FERNÁNDEZ-TRESGUERRES-HERNÁNDEZ-GIL, Isabel; ALOBERA-GRACIA, M. A.; DEL CANTO-PINGARRÓN, M.; BLANCO-JEREZ, L. Physiological bases of bone regeneration II. The remodeling process. In: **Medical Oral, Patología Oral y Cirugía Bucal**. V. 11, Issue 1, p. 47-51. Alcorcón, Spain: jan. 2006.

FINKELSTEIN, J. S. *et al.* Effects of teriparatide, alendronate, or both in women with postmenopausal osteoporosis. In: **The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**. V. 95, Issue 4, p.1838-1845. Springfield: apr. 2010.

FITZPATRICK, L. A. *et al.* The effects of ronacaleret, a calcium-sensing receptor antagonist, on bone mineral density and biochemical markers of bone turnover in postmenopausal women with low bone mineral density. In: **The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**. V. 96, Issue 8, p. 2441-2449. Springfield: aug. 2011.

FOCÀ, Emanuelle *et al.* Prospective evaluation of bone markers, parathormone and 1,25-(OH)₂ vitamin D in HIV-positive patients after the initiation of tenofovir/emtricitabine with atazanavir/ritonavir or efavirenz. In: **BMC Infectious Diseases**. V. 12, Issue 38, p. 1-8. London: feb. 2012.

GARNERO, Patrick. Biomarkers for osteoporosis management: utility in diagnosis, fracture risk prediction and therapy monitoring. In: **Molecular Diagnosis & Therapy**. V. 12, Issue 3, p. 157-170. Lyon, France: 2008.

GARNERO, Patrick *et al.* Effects of PTH and Alendronate on Type I Collagen Isomerization in Postmenopausal Women With Osteoporosis: The PaTH Study. In: **Journal of Bone and Mineral Research**. V. 23, Issue 9, p. 1442-1448. Sep. 2008.

GARNERO, Patrick; VERGNAUD, [Philippe](#); HOYLE, [Nicholas](#). Evaluation of a Fully Automated Serum Assay for Total N-Terminal Propeptide of Type I Collagen in Postmenopausal Osteoporosis. In: **Clinical Chemistry**. V. 54, Issue 1, p. 188-196. EUA: 2007.

GARNERO, Patrick; DELMAS, Pierre D. Biochemical markers of bone turnover - Applications for Osteoporosis. In: **Endocrinology Metabolism Clinics North America**. V. 27, Issue 2, p. 303-323. EUA: 1998.

GARNERO, Patrick; SHIH, W. J.; GINEYTS, E. *et al.* Comparison of new biochemical markers of bone turnover in late postmenopausal osteoporotic women in response to alendronate treatment.

In: **The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**. V. 79, Issue 6, p. 1693-1700. Lyon, France: dec. 1994.

GOLUB, L. M. *et al.* Doxycycline Effects on Serum Bone Biomarkers in Post-menopausal Women. In: **Journal of Dental Research**. V. 89, Issue 6, p. 644-649. Chicago: jun. 2010.

GONZÁLEZ-CALVIN, J. L. *et al.* Bone mineral density and serum levels of soluble tumor necrosis factors, estradiol, and osteoprotegerin in postmenopausal women with cirrhosis after viral hepatitis. **The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**. V. 94, Issue 12, p. 4844-4850. Dec. 2009.

GRACIOLLI, Fabiana Georgeti. **Proteínas ósseas na calcificação vascular de ratos urêmicos, paratireoidectomizados, alimentados com dieta rica e pobre em fósforo associada à infusão fixa de paratormônio**. Tese (doutorado). Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. São Paulo: 2006.

GREY, A. *et al.* Low-Dose Zoledronate in Osteopenic Postmenopausal Women: A Randomized Controlled Trial. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**. V. 97, Issue 1, p. 286-292. Auckland: jan. 2012.

GURBAN, C. V.; MEDERLE, O. The OPG/RANKL system and zinc ions are promoters of bone remodeling by osteoblast proliferation in postmenopausal osteoporosis. In: **Rom J Morphol Embryol**. V. 19, p. 1-10. Romania: nov. 2011.

HEANEY, Robert P. Pathophysiology of Osteoporosis. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*. In: **Elsevier Science**. V. 27, Issue 2, p. 255-265. jun. 1998.

HOZUKI, T. *et al.* Response of serum carboxylated and undercarboxylated osteocalcin to risedronate monotherapy and combined therapy with vitamin K(2) in corticosteroid-treated patients: a pilot study. In: **Internal Medicine**. V. 49, Issue 5, p. 371-376. Mar. 2010.

HSIN-SHAN J. Ju *et al.* Comparison of analytical performance and biological variability of three bone resorption assays. In: **Clinical Chemistry**. V. 43, Issue 9, p. 1570-1576. California, USA: sep. 1997.

HUANG, J. *et al.* A double-blinded, randomized controlled trial of zoledronate therapy for HIV-associated osteopenia and osteoporosis. In: **Official Journal of the International AIDS Society**. V. 23, Issue 1, p. 51-57. Jan. 2009

ICHCHOU, Linda *et al.* Relationship between spine osteoarthritis, bone mineral density and bone turn over markers in postmenopausal women. In: **BMC Women's Health**. Bio Med Central. V. 10, Issue 25. United Kingdom: aug. 2010.

IRIE, S. *et al.* Suitability of tartrate-resistant acid phosphatase type 5b as a screening marker for bone mineral density in community-dwelling elderly individuals. In: **Tohoku J Exp Med**. V. 224, Issue 2, p.105-110. Sendai: apr. 2011.

IVASKA, K.K. *et al.* Serial assessment of serum bone metabolism markers identifies women with the highest rate of bone loss and osteoporosis risk. In: **The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**. V. 93, Issue 7, p. 2622-2632. Jul. 2008.

IWAMOTO, J. *et al.* Comparison of the Effects of Alendronate and Alfacalcidol on Hip Bone Mineral Density and Bone Turnover in Japanese Men Having Osteoporosis or Osteopenia with Clinical Risk Factors for Fractures. In: **Yonsei Medical Journal**. V. 50, Issue 4, p. 474-481. Aug. 2009.

DESSAUER, A. Analytical requirements for biochemical bone marker. In: **Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation**. Supplementum. V. 227, p. 84-89. Germany: 1997.

JAKOB, F. *et al.* Effects of teriparatide in postmenopausal women with osteoporosis pre-treated with bisphosphonates: 36-month results from the European Forsteo Observational Study. In: **European Journal of Endocrinology**. V. 166, Issue 1, p. 87-97. Germany: jan. 2012.

JOHNELL O; KANIS J. Epidemiology of osteoporotic fractures. In: **Osteoporosis International**. V. 16, Issue 2, p. 3-7. Sweden: mar. 2005.

JUDAS, Fernando *et al.* Estrutura e dinâmica do tecido ósseo. Clínica Universitária de Ortopedia dos HUC-CHUC. Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra. Texto de apoio para os alunos do Mestrado Integrado em Medicina. Portugal: Ministério da Saúde, mar. 2012.

KHALIL, N.; SUTTON-TYRRELL, K.; STROTMAYER, E. S.; GREENDALE, G. A.; VUGA, M.; SELZER, F.; CRANDALL, C. J.; CAULEY, J. A. Menopausal bone changes and incident fractures in diabetic women: a cohort study. In: **Osteoporosis International**. V. 22, Issue 5, p. 1367-1376. Ohio, EUA: May 2011.

KHOSLA, Sundeep. Minireview: the OPG/RANKL/RANK system. In: **Endocrinology**. V. 142, Issue 12, p. 5050-5055. Minnesota, EUA: 2001.

KRAENZLIN, M. E. *et al.* Automated HPLC assay for urinary collagen cross-links: effect of age, menopause, and metabolic bone diseases. In: **Clinical Chemistry**. V. 54, Issue 9, p. 1546-1553. Sep. 2008.

KUNO, Rubia; ROQUETTI, Maria Helena; GOUVEIA, Nelson. Concepts and determination of reference values for human biomonitoring of environmental contaminants. In: **Revista Panamericana de Salud Pública**. V. 27, n. 1, p. 74-79. Washington: jan. 2010.

LAPAUW, B. *et al.* Anthropometric and skeletal phenotype in men with idiopathic osteoporosis and their sons is consistent with deficient estrogen action during maturation. In: **The Journal of clinical**

endocrinology and metabolism. V. 94, Issue 11, p. 4300-4308. Sep. 2009.

LEE, Jehoon; VASIKARAN, Samuel. Current Recommendations for Laboratory Testing and Use of Bone Turnover Markers in Management of Osteoporosis. In: **Annals of Laboratory Medicin**. V. 32, p. 105-112. Australia: jan. 2012.

LEMS, W. F.; HEIJER, M. D. Established and forthcoming drugs for the treatment of osteoporosis. **Netherlands Journal of Medicine**. V. 71, p. 188-193. may 2013.

LENORA, Janaka. **Bone turnover markers and prediction of bone loss in elderly women**. Lunds Universitet. Clinical and Molecular Osteoporosis Research Unit. Department of Clinical Sciences. Malmö University Hospital. Malmö, Sweden: Lund University, 2009. 61p.

LESLIE, William D. *et al*. Rate of Bone Density Change Does Not Enhance Fracture Prediction in Routine Clinical Practice. Endocrine Care. In: **The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**. V. 97, Issue 4, p. 1211. Manitoba, Canada: apr. 2012.

LETAVERNIER, E. *et al*. Determinants of osteopenia in male renal-stone-disease patients with idiopathic hypercalciuria. In: **Clinical journal of the American Society of Nephrology**. V. 6, Issue 5, p. 1149-1154. May. 2011.

LI, Jun *et al*. Beneficial effects of non-matched allogeneic cord blood mononuclear cells upon patients with idiopathic osteoporosis. In: **Journal of Translational Medicine**. V. 10, Issue 102. London: may. 2012.

LINDSAY, Robert. Prevention and treatment of osteoporosis. In: **The Lancet**. V. 341, Issue 8848, p. 801-805. New York, EUA: mar. 1993.

LIPPUNER, K. The future of osteoporosis treatment: a research update. In: **Swiss Medical Weekly**. V. 142, p. 1-11. Swiss: jul. 2012.

LIPS, P. Vitamin D Physiology. In: **Progress in biophysics and Molecular Biology**. V. 92, n. 1, p. 4-8. Amsterdam: sep. 2006.

LUCHAVOVA, M. *et al*. The effect of timing of teriparatide treatment on the circadian rhythm of bone turnover in postmenopausal osteoporosis. In: **European Journal of Endocrinology**. V. 164, Issue 4, p. 643-648. Oslo: apr. 2011.

MELKKO, J.; NIEMI, S.; RISTELI, L.; RISTELI, J. Radioimmunoassay of the carboxyterminal propeptide of human type I procollagen. In: **Clinical Chemistry**. V. 36, Issue 7, p. 1328-1332. Jul. 1990.

MILLER, P.D. *et al*. Effect of denosumab on bone mineral density and biochemical markers of bone

turnover: six-year results of a phase 2 clinical trial. In: **J Clin Endocrinol Metab.** V. 96, Issue 2, p. 394-402. Springfield: feb. 2011.

MILLER, P. D. *et al.* Early responsiveness of women with osteoporosis to teriparatide after therapy with alendronate or risedronate. In: **The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism.** V. 93, Issue 10, p. 3785-3793. Oct. 2008.

MILLER, P. D. *et al.* Practical clinical application of biochemical markers of bone turnover. In: **Journal of Clinical Densitometry.** V. 2, Issue 3, p. 323-342. Denver, Colorado, EUA: 1999.

MIYAKOSHI, N. *et al.* Impact of post-tural deformities and spinal mobility on quality of life in postmenopausal osteoporosis. In: **Osteoporosis International.** V. 14, Issue 12, p. 1007-1012. Akita, Japan: dec. 2003.

MOEN, S. M. *et al.* Bone Turnover and Metabolism in Patients with Early Multiple Sclerosis and Prevalent Bone Mass Deficit: A Population-Based Case-Control Study. In: **Public Library of Science one.** V. 7, Issue 9, p. 1-8. San Francisco, EUA: sep. 2012.

MOORE, A. E. B. *et al.* Changes observed in radionuclide bone scans during and after teriparatide treatment for osteoporosis. In: **European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging.** V.39, issue 2, p. 326-336. Nov. 2011.

MUNCIE, Herbert; LEBLANC, Leanne L. Monitoring Osteoporosis Treatment: DEXA Should Not Be Routinely Repeated. In: **American Family Physician.** V. 82, Issue 7, p. 749-754. Louisiana, EUA: 2010.

NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH (NIH). Consensus statement: osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy. In: **NIH Consensus Statement.** V. 17, n. 1, p. 1-45. Kesington, Maryland, EUA: 29 mar. 2000.

NATIONAL OSTEOPOROSIS FOUNDATION (NOF). **America's bone health:** the state of osteoporosis and low bone mass in our nation. Report. Washington: NOF, 2002. 110p.

OSTEOPOROSE. Determinantes de Massa Óssea. In: **UDDO Diagnósticos Médicos.** Informações Para Médicos. São Paulo: 2012.

PALACIOS, S. *et al.* Reduction of urinary levels of N-telopeptide correlates with treatment compliance in women with postmenopausal osteoporosis receiving alendronate. In: **Menopause: the journal of the North American Menopause Society.** V. 19, Issue 1, p. 67-74. New York, EUA: jan. 2012.

PANICO, A. *et al.* Teriparatide vs. Alendronate as a treatment for osteoporosis: Changes in biochemical markers of bone turnover, BMD and quality of life. In: **Medical Science Monitor**. V. 17, Issue 8, p. 442-448. Naples, Italy: ago. 2011.

PANUCCIO, V. *et al.* Pro-inflammatory cytokines and bone fractures in CKD patients. An exploratory single centre study. In: **BMC Nephrol**. V. 13, Issue 134, p. 1-6. London: oct. 2012.

PAPAPOULOS, S.; BONE, H. G. Five Years of Cenosumab Exposure in Women With Postmenopausal Osteoporosis: Results From the First Two Years of the FREEDOM Extension. In: **Journal of Bone and Mineral Research**. V. 27, Issue 3, p. 694-701. Nov. 2011.

PAYNE, J. B. *et al.* Serum bone biomarkers and oral / systemic bone loss in humans. In: **Journal of Dental Research**. V. 90, Issue 6, p. 747-751. Chicago: jun, 2011.

PINTO NETO, Aarão Mendes; e colaboradores. Concenso Brasileiro de Osteoporose. Artigo original. In: **Revista Brasileira de Reumatologia**. V. 42, n. 6. São Paulo: nov-dez. 2002.

QIN, Y. J. *et al.* Age-related changes of serum tartrate-resistant acid phosphatase 5b and the relationship with bone mineral density in Chinese women. In: **Acta Pharmacologica Sinica**. V. 29, Issue 12, p. 1493-1498. Dec. 2008

RADOMINSKI, S. C. *et al.* **Osteoporose em mulheres na pós-menopausa**. Federação Brasileira de Sociedades de Ginecologia e Obstetrícia e Sociedade Brasileira de Reumatologia. Projeto Diretrizes. Associação Médica Brasileira e Conselho Federal de Medicina. São Paulo: 27 ago. 2002.

RAMALHO, Ana Cláudia; LAZARETTI-CASTRO, Marise. Fisiopatologia da osteoporose involutiva. In: **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia**. V. 43, n. 6, p. 409-414. São Paulo: dez. 1999.

RENNÓ, Ana Cláudia Muniz; DRIUSSO, Patrícia; FERREIRA, Valéria. Atividade física e osteoporose: uma revisão bibliográfica. In: **Fisioterapia em movimento**. V. 3, p. 49-54. 2001.

ROBBINS, J. A. *et al.* Risk factors for hip fracture in women with high BMD: EPIDOS study. In: **Osteoporosis International**. V. 16, Issue 2, p. 149-154. Sacramento, EUA: feb. 2005.

ROSS, P. D.; KNOWLTON, W. Rapid bone loss is associated with increased levels of biochemical markers. In: **Journal of Bone and Mineral Research**. V. 13, Issue 2, p. 297-302. Honolulu, EUA: feb. 1998.

SAAG, K. G. *et al.* Effects of teriparatide versus alendronate for treating glucocorticoid-induced osteoporosis: thirty-six-month results of a randomized, double-blind, controlled trial. In: **Arthritis and Rheumatism**. V. 60, Issue 11, p. 3346-3355. Atlanta: nov. 2009.

SAMPAIO NETO, Osvaldo; COUTINHO, Larissa de Oliveira Lina; SOUZA, Danielle Cristina de. Análise da Nova Classificação de Laudos de Densitometria Óssea. In: **Revista Brasileira de Radiologia**. V. 40, n. 1. São Paulo: jan/fev. 2007.

SANTOS, M. T. *et al.* Changes in bone metabolism markers in women after Roux-en-Y gastric bypass. In: **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia**. V. 56, n. 6, p. 376-382. São Paulo: aug. 2012.

SARAIVA G. L.; LAZARETTI-CASTRO, M. Marcadores Bioquímicos da Remodelação Óssea na Prática Clínica. In: **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia**. V. 46, n. 1, p. 72-78. São Paulo: 2002.

SCHUILLING, Kerri Durnell; ROBINIA, Kristi; NYE, Rachel. Osteoporosis Update. In: **Journal of Midwifery & Women's Health**. V. 56, Issue 6, p. 615-627. 8 nov. 2011.

SEIBEL, Markus J. Clinical application of biochemical markers of bone turnover. In: **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia**. V. 50, n. 4, São Paulo: ago. 2006.

SEIBEL, Markus J. Biochemical markers of bone turnover part I: biochemistry and variability. In: **The Clinical Biochemists Reviews**. V. 26, Issue 4, p. 97-122. Sydney: 2005.

SEIBEL, Markus J. *et al.* Relationship between pretreatment bone resorption and vertebral fracture incidence in postmenopausal osteoporotic women treated with risedronate. In: **Journal of Bone and Mineral Research**. V. 19, Issue 2, p. 323-329. Australia: 2004.

SHIRAZI, K. M. *et al.* Bone Density and Bone Metabolism in Patients with Inflammatory Bowel Disease. In: **The Saudi Journal of Gastroenterology**. V.18, Issue 4, p. 241-247. Saudi Arabia: jul. 2012.

SINGER, F. R.; EYRE, D. R. Using biochemical markers of bone turnover in clinical practice. In: **Cleveland Clinic Journal of Medicine**. Cleveland: V. 75, p. 739-750. California, EUA: oct. 2008.

SMALL, Ralph. E. Uses and limitations of bone mineral density measurements in the management of osteoporosis. In: **Medscape General Medicine**. V. 7, Issue 2. EUA: may, 2005.

SOUZA, Antônio Carlos Araújo e colaboradores. **Consenso Brasileiro em Densitometria**. Sociedade Brasileira de Densitometria Clínica (SBDens). Blumenau, SC: set. 2003. Disponível em: <<http://osteodens.com.br/pages/consenso.php>>. Acesso em: 13 jun. 2013.

SPECTOR, T. D. *et al.* Choline-stabilized orthosilicic acid supplementation as an adjunct to calcium/vitamin D3 stimulates markers of bone formation in osteopenic females: a randomized, placebo-controlled trial. In: **BioMed Central musculoskeletal disorders**. V. 9, p. 85. Jun. 2008.

SWANBERG, M. *et al.* Polymorphisms in the macrophage migration inhibitory factor gene and bone loss in postmenopausal women. In: **Metabolic bone disease & related research**. V. 47, Issue 2, p. 424-9. New York: aug. 2010.

SZEJNFELD, V. L. Reumatologia. In: PRADO F.C.; RAMOS, J.; VALLE, J. R. **Atualização terapêutica**. 20 ed. V. 18, p. 1434-1437. São Paulo: Artes Médicas, 2001.

TAKADA, J. *et al.* Correlation between a bone resorption marker and structural geometry of the proximal femur in osteoporotic women treated with raloxifene. In: **Journal of Orthopaedic Surgery**. V. 20, Issue 2, p. 209-213. Hong Kong: aug. 2012.

TAKAKUWA, M.; IWAMOTO, J. Elcatonin in combination with risedronate is more effective than risedronate alone for relieving back pain in postmenopausal women with osteoporosis. In: **Biological and Pharmaceutical Bulletin**. V. 35, Issue 7, p. 1159-1165. Tokyo, Japan: jul. 2012.

TAYLAN, A. *et al.* Biomarkers and cytokines of bone turnover: extensive evaluation in a cohort of patients with ankylosing spondylitis. In: **BMC Musculoskeletal Disorders**. V. 13, Issue 191, p. 1-7. London: oct. 2012.

VARGAS, D. M.; AUDI, L.; CARRASCOSA, A. Peptídeos Derivados fazer colágeno: Novos marcadores bioquímicos fazer metabolismo ósseo. In: **Revista da Associação Médica Brasileira**. V. 43, n. 4, São Paulo: dez. 1997.

VASIKARAN, Samuel *et al.* Markers of bone turnover for the prediction of fracture risk and monitoring of osteoporosis treatment: a need for international reference standards. In: **Osteoporosis International**. V. 22, Issue 2, p. 391-420. Australia: feb. 2011.

VASIKARAN, Samuel D.; COOPER, Cyrus; KANIS, John A. Recommendations for bone marker standards in osteoporosis: what, why and where to now? In: **Annals of Clinical Biochemistry**. V. 48, Issue 2, p. 91-92. Australia: mar. 2011.

VASIKARAN, Samuel D. Utility of biochemical markers of bone turnover and bone mineral density in management of osteoporosis. In: **Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences**. V. 45, Issue, 2, p. 221-258. Australia: 2008.

VASIKARAN, S. D; GLENDENNING, P.; MORRIS, H. A. The Role of Biochemical Markers of Bone Turnover in Osteoporosis Management in Clinical Practice. In: **Clinical Biochemist Reviews**. The Australian Associated of Clinical Biochemist. V. 27, n. 3, p. 119-121. Sydney, Australia: aug. 2006.

VESPER, H. W. *et al.* Assesment and recommendations on factors contributing to preanalytical variability of urinary pyridinolina and deoxypyridinolina. In: **Clinical Chemistry**. V. 48, Issue 2, p. 220-235. Atlanta, Georgia, EUA: 2002.

VIEIRA, José Gilberto Henriques. Diagnóstico laboratorial e monitoramento das doenças osteometabólicas. In: **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**. V. 43, n. 2. Rio de Janeiro: abr. 2007.

VILLA, M. L.; NELSON, L. Race, ethnicity, and osteoporosis. In: Marcus R. Feldman D, Kelsey J, editors. **Osteoporosis**. San Diego: Academic Press, 1996. p. 435-447.

VOSSE, D. *et al.* Association of markers of bone- and cartilage-degradation with radiological changes at baseline and after 2 years follow-up in patients with ankylosing spondylitis. In: **Rheumatology (Oxford)**. V. 47, Issue 8, p. 1219-1922. Oxford: aug. 2008.

WATTS, Nelson B. Clinical Utility of Biochemical Markers of Bone Remodeling. In: **Clinical Chemistry**. V. 45, Issue 8, p. 1359-1368. Atlanta, Georgia: 1999.

WITASP, A.; CARRERO, J. J.; HAMMARQVIST, F.; QURESHI, A. R.; HEIMBURGER, S. *et al.* Expression of osteoprotegerin in human fat tissue; implications for chronic kidney disease. In: **European Journal of Clinical Investigation**. V. 41, Issue 5, p. 498-506. Stockholm, Sweden: 2011.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **Prevention and Management of osteoporosis**. Geneva: 2003. Technical Report. Series 921.

ZHANG, X. Z. *et al.* A randomized, multicenter controlled trial to compare the efficacy of recombinant human parathyroid hormone (1-34) with elcatonin in postmenopausal women with osteoporosis in China. In: **Chinese Medical Journal**. V. 122, Issue 24, p. 2933-2938. Peking: dez. 2009.

ZUPAN, J.; KOMADINA, R.; MARC, J. The relationship between osteoclastogenic and anti-osteoclastogenic pro-inflammatory cytokines differs in human osteoporotic and osteoporotic bone tissues. In: **Journal of Biomedical Science**. V. 19, p. 1-10. London: mar. 2012.

APÊNDICES

Apêndice A – Artigos com os respectivos marcadores abordados

Autor	Formação				Degradação			
	FAL	PINP	BAP	PICP	OC	TRAP	PYD	DPD
Bone et al, 2011		X		X				
Luchavova et al, 2011		X						
Fekman et al, 2011		X						
Blumsohn et al, 2011		X	X					
Panico et al, 2011		X	X	X				
Payne et al, 2011					X			
Ahmadi et al, 2013			X					

Shiraki et al, 2012			X		
Atalay et al, 2012	X		X		
Kraenzlin et al, 2008					X X
Qin et al, 2008				X	
Vosse et al, 2008					
Zhang et al, 2009					
Chung et al, 2009					
Swanberg et al, 2010				X	
Eastell et al, 2011					
Irie et al, 2011				X	
Khalil et al, 2011					
Takada et al,2012					
Palácios et al,2012					
Takakuwa et al, 2012					
Bonjour et al, 2012				X	
Fitzpatrick et al, 2011		X	X		
Miller et al, 2011			X		
Huang et al, 2009				X	
Cheung et al, 2008				X	
Spector et al, 2008		X	X	X	X
Ivasca et al, 2008	X		X	X	
Garnero et al, 2008		X			
Miller et al, 2008		X	X	X	
Hozuki et al, 2010				X	
Lapauw et al, 2009		X	X		
Collete et al, 2010			X		
Cleemann et al, 2009		X	X	X	
Bahlous et al, 2009			X		
Saag et al., 2009		X	X	X	
Cosman et al, 2010		X			
Abou-Raya et al, 2009			X		
Iwamoto et al, 2009			X		
Cosman et al, 2009		X	X		
Aonuma et al, 2009			X	X	
Bauer DC, et al,2009		X			X
Burnett-Bowie et al, 2009	X	X			
Finkeltein et al, 2010		X		X	
Golub et al, 2010			X	X	
Ichchou L, et al, 2010				X	
Papapoulos et al, 2012		X			
Grey et al, 2012		X			
Moore et al, 2012		X	X		
Boonen et al, 2011		X			
Payne et al, 2011			X	X	
Letavernier et al, 2011			X	X	X

Arends et al, 2011		X				X		
Moen et al, 2012					X			
Hagino et al, 2012					X	X		X
Santos et al, 2012	X					X		
Li J, et al, 2012					X			
González-Calvin et al, 2009								
Zupan et al, 2012								
Gurban et al, 2011								
Chen et al, 2012								
Panuccio et al, 2012								
Duckers et al, 2011		X				X		
Fóca et al, 2012		X				X		
Taylan et al, 2012							X	
Al-Daghri et al, 2012						X		
TOTAL	3	25	25	2	22	6	1	4

Apêndice B

Metodologia em fluxograma

Para seleção dos descritores, foi realizada pesquisa em <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed> (acesso em 14/05/2013 as 22:00h) com termo "biomarker osteoporosis" usados os seguintes filtros: artigo de revisão, texto completo disponível, publicado nos últimos 5 anos e em seres humanos, ordenados ordem decrescente de data de publicação.

