




## Diagnóstico das anormalidades ósseas do DMO-DRC (imagem e biópsia óssea)

Diagnosis of bone abnormalities in CKD-MBD (Imaging and bone biopsy)

### Autores

Sérgio Gardano Elias Bucharles<sup>1</sup> 

Lillian Pires de Freitas do Carmo<sup>2</sup> 

Aluízio Barbosa Carvalho<sup>3</sup> 

Vanda Jorgetti<sup>4</sup> 

<sup>1</sup>Universidade Federal do Paraná, Complexo do Hospital de Clínicas, Serviço de Nefrologia, Curitiba, PR, Brasil.

<sup>2</sup>Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina, Departamento de Clínica Médica, Belo Horizonte, MG, Brasil.

<sup>3</sup>Universidade Federal de São Paulo, Faculdade de Medicina, Disciplina de Nefrologia, São Paulo, SP, Brasil.

<sup>4</sup>Universidade de São Paulo, Laboratório de Fisiopatologia (LIM-16), Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP, São Paulo, SP, Brasil.

Data de submissão: 01/06/2021.

Data de aprovação: 11/06/2021.

### Correspondência para:

Vanda Jorgetti.  
E-mail: vandajor@usp.br

DOI: <https://doi.org/10.1590/2175-8239-JBN-2021-S103>

### RECOMENDAÇÕES SOBRE DENSITOMETRIA ÓSSEA (DXA)

1. Para pacientes com DRC em todos os seus estágios e após o transplante renal (Tx renal), os critérios para diagnóstico de osteopenia e osteoporose são os mesmos para a população geral (Evidência).
2. Para pacientes com DRC E1-2, sugere-se a mesma rotina de avaliação com DXA seguida para a população geral (Evidência).
3. Para pacientes com DRC E3A-5D com presença de alterações do DMO-DRC e fatores de risco para osteoporose, sugere-se a realização de densitometria óssea (DXA) para avaliação do risco de fratura (Opinião).
4. Para pacientes com DRC E3A-5D com osteopenia ou resultado normal pela DXA, sugere-se realização do exame a cada 2 anos (Opinião).
5. Para pacientes com DRC E3A-5D com osteoporose e/ou fraturas de fragilidade, recebendo tratamento antirreabsortivo ou com agentes anabólicos, sugere-se a realização de exame de DXA a cada 1 ano (Opinião).
6. Para pacientes transplantados renais, sugere-se avaliação do risco de fratura pela DXA nos primeiros seis meses após o Tx Renal (Opinião).
7. Para pacientes transplantados renais estágios Tx1-5 com fatores de risco para osteoporose, sugere-se a avaliação do risco de fratura pela DXA com a mesma frequência e da mesma maneira que para pacientes com DRC (Opinião).

### RACIONAL

A osteodistrofia renal (OR) é o termo usado para descrever as alterações ósseas que ocorrem no curso da DRC<sup>1</sup>. Essas alterações prejudicam a remodelação, a mineralização, bem como a microarquitetura óssea cortical e trabecular, aumentando o risco de fratura pela redução tanto da massa quanto da qualidade e ósseas<sup>1,2</sup>. Resistência óssea (Figura 1) é definida pelas características da densidade mineral óssea e da qualidade óssea. Enquanto a massa óssea (densidade mineral óssea) pode ser avaliada por exames radiológicos bidimensionais (absorciometria de raio X de dupla energia - densitometria óssea, DXA), a qualidade óssea, que se refere às propriedades estruturais, inclui a remodelação, a microarquitetura, a disposição do colágeno e os aspectos de mineralização, e não pode ser adequadamente determinada pela DXA, exigindo-se, quando possível, avaliação por meio de outros métodos radiológicos investigativos e mesmo a utilização da própria biópsia óssea<sup>3</sup>.

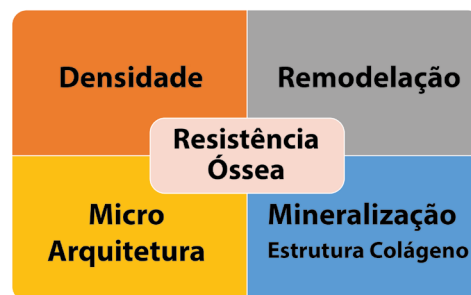


Figura 1. Componentes da resistência óssea

Fraturas são 2-14 vezes mais frequentes entre pacientes com DRC quando comparados à população geral<sup>4,5</sup>, sua incidência e prevalência aumentam significativamente à medida que a TFGe diminui e estão associadas a elevados custos e morbimortalidade<sup>6,7</sup>. A atualização mais recente da diretriz KDIGO para os DMO-DRC<sup>8</sup>, quando comparada às diretrizes prévias, apresentou mudança no paradigma até então vigente, passando a reconhecer a utilidade da avaliação radiológica, em especial pela DXA, como uma importante ferramenta discriminatória do risco de fraturas na população com DRC, baseado, entre outras informações, numa compilação de estudos clínicos específicos publicada em 2015<sup>9</sup>. Faremos uma breve revisão a respeito das recomendações para utilização de exames radiológicos na avaliação óssea da DRC, bem como da utilidade da ferramenta FRAX (Fracture Risk Assessment Tool) no ambiente da DRC.

### DENSITOMETRIA ÓSSEA (DXA)

Considerando sua ampla disponibilidade, baixa exposição à radiação e o custo mais acessível, a DXA é atualmente a ferramenta mais amplamente utilizada na avaliação clínica da massa óssea e do risco de fratura, tanto na população geral<sup>10</sup> quanto no ambiente da DRC.<sup>3,8,11</sup> De maneira semelhante ao postulado para a população geral, valores de T score  $\leq -2,5$  DP da normalidade são altamente preditivos de risco de fratura entre pacientes com DRC<sup>12</sup>. Uma baixa massa óssea verificada no terço distal do rádio, no colo de fêmur e na coluna lombar, através da DXA, é um preditor de risco de fratura em pacientes com DRC E3-5D<sup>8</sup>. Para crianças, mulheres pré-menopáusicas com menos de 40 anos e homens com menos de 50 anos o Z-escore, ao invés do T escore, deve ser usado para avaliar a densidade mineral óssea (Z escore  $< -2,0$ ).<sup>13</sup>

Embora o uso da DXA como preditor de risco de fratura na DRC tenha sido historicamente controverso, as mais recentes revisões nessa temática identificaram ao menos quatro estudos de coorte prospectivos utilizando essa ferramenta, e estudando a incidência de fraturas de fragilidade em pacientes com DRC E3-5D<sup>2,8,9</sup>. Esses estudos demonstraram que a densidade mineral óssea (DMO) avaliada por DXA foi uma ferramenta preditora de risco de fraturas em pacientes com DRC (Tabela 1)<sup>12,14-16</sup>, informação que também parece ser válida para os pacientes transplantados renais, particularmente quando existe osteopenia (T escore de -1,0 a -2,4 DP) e DMO  $< 0,9$  g/cm<sup>2</sup> no colo femoral<sup>17</sup>. Esses

estudos também indicaram que os mesmos valores de T escore validados pela Organização Mundial da Saúde para diagnóstico de osteopenia e osteoporose (OP) na população geral podem ser utilizados para os pacientes com DRC<sup>1,11</sup>.

Em pacientes com DRC que sofrem fraturas de fragilidade, o principal dilema clínico é a diferenciação entre OP e as várias apresentações da OR (osteíte fibrosa, doença óssea de baixa remodelação, doença óssea mista, osteomalácia). Esse problema pode ser exacerbado na medida em que OR e OP coexistem, cenário mais prevalente em casos de DRC avançada<sup>1,11</sup>. Adicionalmente, um mesmo paciente pode se apresentar, em momentos distintos, com padrões diferentes de OR e, no ambiente da DRC, a elevação do PTH pode ser anabólica para o osso trabecular, mas catabólica para o cortical. Como a DXA não consegue separar esses 2 componentes (OR e OP), seu papel na avaliação da força óssea fica limitado. É importante também destacar que a DXA, como não avalia a qualidade óssea ou o tipo de OR subjacente, pode ser menos preditiva ou subestimar o risco de fraturas em pacientes com DRC E4-5D, quando comparada aos estágios mais precoces da DRC<sup>1,18</sup>.

Como recomendação geral, os pacientes devem ser submetidos a DXA em pelo menos 2 sítios distintos (colo do fêmur, coluna lombar ou terço distal do rádio), devendo-se invalidar a coluna lombar em situações de extensas calcificações vasculares ou osteoartrose significativa. Não se conhece o intervalo de tempo ideal para realização do exame, mas as diretrizes nacionais de tratamento da OP sugerem, no caso de pacientes de alto risco para fraturas, especialmente se estiverem recebendo tratamento farmacológico, realizar DXA a cada 1-2 anos<sup>19</sup>. Adicionalmente, diversos estudos sugerem que a aplicabilidade da DXA pode ser potencializada pela realização concomitante da estimativa de risco de fratura pela ferramenta FRAX (avaliação do risco de fratura em 10 anos) em pacientes transplantados renais e na DRC G3-G4<sup>20,21</sup>, com provável menor utilidade do FRAX entre pacientes com DRC em terapia renal substitutiva (hemodiálise)<sup>14</sup>.

É fundamental observar que a utilidade da DXA é primariamente dependente da qualidade das imagens obtidas, bem como sua correta análise e interpretação, baseadas em padronizações bem estabelecidas, com o intuito de minimizar erros de execução<sup>22,23</sup>. Quando são feitos exames seriados do mesmo paciente, deve-se considerar, também, que existe uma mínima variação

**TABELA 1** PRINCIPAIS ESTUDOS SOBRE DRC EVIDENCIANDO DXA COMO PREDITORA DE RISCO DE FRATURAS DE FRAGILIDADE

Autor principal	Ano de publicação	População estudada	Principais achados
Iimori, S. et al. <sup>14</sup>	2012	DRC E5D em HD N = 485 Japão – único centro Idade média: 60 anos	↓ DMO linha de base (cabeça do fêmur e quadril total) preditora de fraturas PTH > 204 pg/mL e ↑ FAO ambos preditores bioquímicos de fraturas
Yenchek, R.H. et al. <sup>16</sup>	2012	DRC E3a-3b N = 587 População USA	Para cada redução de 1 DP na DXA, risco de fraturas 2,6 x maior em casos de DRC, tanto para colo de fêmur quanto quadril total
West, S.L. et al. <sup>12</sup>	2015	Coorte prospectiva DRC E3a, E3b, E4 e E5 não em diálise N = 131 População canadense	Para cada redução de 1 DP na DXA houve risco de fratura de 1,75 x maior Baixa DMO em todos os sítios foi preditora de risco de fraturas
Naylor, K.L. et al. <sup>15</sup>	2015	DRC E3a e E3b N = 320 População canadense FRAX com ou sem DXA	FRAX com DXA, sem DXA e T score da cabeça do fêmur; todos foram preditores de risco de fraturas

Fonte: Adaptado da referência 8.

significativa, que corresponde à variabilidade técnica intrínseca do exame, calculada para cada conjunto composto pelo aparelho utilizado e o técnico operador.<sup>22</sup> Esse processo de certificação da qualidade do exame consiste em quantificar o valor da densidade óssea duas vezes consecutivas num conjunto de trinta pacientes, ou três vezes, em um conjunto de quinze pacientes, com reposicionamento entre os exames<sup>22,23</sup>.

### ESCORE DE OSSO TRABECULAR (EOT)

A natureza bidimensional da resolução espacial das imagens obtidas pela DXA não permite uma avaliação direta da microarquitetura óssea (espessura cortical e volume trabecular)<sup>10</sup>. Com o intuito de agregar informação nesse sentido, foi desenvolvido um programa de computador que extrai as imagens da DXA, obtidas da coluna lombar, para avaliação da microestrutura trabecular. Utilizando uma escala com diferentes tons de cinza, avalia-se a homogeneidade deles, cuja relação é diretamente proporcional à qualidade da organização da estrutura trabecular<sup>10,18</sup>. Vários centros de investigação radiológica incorporaram atualmente o EOT na realização habitual da DXA<sup>18</sup>.

Em estudos prospectivos com grande número de pacientes, o EOT reduzido tem-se mostrado um bom marcador de risco para fraturas de fragilidade na população geral, independentemente dos valores da DXA e de outros fatores de risco importantes, como idade avançada e fraturas prévias<sup>24,25</sup>. No ambiente da DRC, existe informação crescente a respeito da utilidade do

EOT. Naylor e cols. realizaram um estudo multicêntrico em pacientes com TFGe < 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> na população canadense e os resultados demonstraram a associação do EOT com risco de fraturas de fragilidade. Pacientes > 40 anos, com DRC, seguidos por 5 anos, quando comparados à população com função renal normal, apresentavam EOT em média mais baixo (1.275 x 1.297) e com maior probabilidade de fraturas de fragilidade entre aqueles que apresentavam valores de EOT abaixo da mediana obtida no estudo<sup>26</sup>.

Em pacientes em HD, Yavropoulou e colaboradores observaram, num estudo de caso-controle, que os 50 pacientes estudados apresentavam valores de EOT significativamente mais baixos que os do grupo controle, diferença que permaneceu significativa após ajustes para idade, valores de PTH, 25OHD<sub>3</sub>, fósforo e fosfatase alcalina<sup>27</sup>. Já Brunerova e cols., investigando também pacientes em HD, observaram que metade de sua casuística (N = 59) apresentava severa alteração da microarquitetura trabecular avaliada por EOT, e que esses achados se correlacionaram com os resultados de tomografia computadorizada quantitativa periférica de alta resolução (HR-pQCT)<sup>28</sup>. Mais recentemente, Dusceac e cols., estudando 98 pacientes em HD, observaram que, quando comparados a controles saudáveis, os pacientes apresentavam valores de EOT de coluna lombar significativamente menores e risco de fraturas de fragilidade 5 vezes maior<sup>29</sup>.

De forma semelhante, na população transplantada renal, Naylor e cols. observaram que os valores de EOT

são significativamente mais baixos quando comparados a controles, e o EOT se associou a maior risco de fraturas, novamente, independentemente do FRAX e da DXA<sup>30</sup>. Adicionalmente, Perez-Saez e cols. investigaram o EOT numa população de pacientes transplantados renais de longa evolução (seguimento médio de 10 anos) e observaram que os valores de EOT em média eram mais baixos quando comparados a controles saudáveis, achados independentes dos valores de DXA e da utilização de corticoide<sup>31</sup>. Luckman e cols. estudaram longitudinalmente durante 12 meses 47 transplantados renais avaliados com DXA, EOT e HR-pQCT. Com um ano de seguimento, apenas 50% dos pacientes apresentavam valores de EOT como sendo de baixo risco para fraturas de fragilidade ( $> 1.370$ ), e 42% da população, embora apresentasse DXA dentro da normalidade, foram classificados como de alto risco para fraturas, baseado em valores de EOT. Adicionalmente, os valores de EOT se correlacionaram significativamente com a HR-pQCT nos parâmetros de espessura trabecular e densidade óssea<sup>32</sup>.

Em conjunto, esses estudos evidenciam que existe um significativo dano na microarquitetura óssea avaliada pelo EOT, confirmando seu papel como preditor de risco de fraturas de fragilidade na população com DRC E3A-E5D e em transplantados renais, tornando-se razoável sugerir que, quando disponível, essa ferramenta seja utilizada como preditor de risco de fraturas nessa população<sup>33</sup>.

Finalmente, algumas considerações a respeito da HR-pQCT, cuja vantagem é apresentar resolução de  $60\text{-}82\ \mu\text{m}^3$ , fornecendo informações detalhadas em três dimensões a respeito da microarquitetura óssea e sua geometria, quantificando e qualificando o osso trabecular (espessura e número de trabéculas), bem como avaliando a porosidade cortical<sup>1,34</sup>. Essa modalidade de investigação não avalia a remodelação e a mineralização óssea e não pode, dessa maneira, trazer informações a respeito do tipo de OR do paciente avaliado<sup>1</sup>. Estudos transversais realizados em pacientes com DRC E3A-5D demonstraram que os parâmetros da HR-pQCT avaliados em tíbia e rádio distal se associavam com fraturas de fragilidade<sup>35,36</sup>.

Embora esse exame tenha aplicabilidade validada no ambiente da DRC, sua limitada disponibilidade e o custo mais elevado determinam que não seja recomendado como exame de rotina para detecção de OP e avaliação de risco de fraturas na DRC<sup>34</sup>. A Tabela 2 apresenta as vantagens, desvantagens e perspectivas relacionadas ao

uso dos diferentes métodos de investigação radiológica no DMO-DRC.

## PAPEL DO FRAX (FRACTURE RISK ASSESSMENT TOOL)

Na população geral, a utilização do FRAX como ferramenta discriminadora de risco de fraturas está amplamente aceita e incorporada em diversas diretrizes, para avaliação e tratamento da OP<sup>37</sup>. O instrumento se vale da análise de onze variáveis clínicas e a informação adicional opcional da DXA obtida ao nível do colo femoral, não incluindo, contudo, a presença de doença renal. Assim, embora o FRAX não inclua ajustes para TFG<sub>e</sub>, sugere-se que a ferramenta seja útil como avaliação inicial, tanto para pacientes com DRC quanto no Tx Renal, embora provavelmente subestimando o risco real de fratura<sup>38</sup>.

Jamal e cols. observaram em pacientes com DRC que a capacidade discriminadora de risco de fratura da DXA em colo femoral foi semelhante ao FRAX para fraturas vertebrais morfométricas, com o FRAX sendo de utilidade superior para fraturas não vertebrais<sup>21</sup>. Naylor e cols. estudaram, utilizando FRAX e DXA, 320 pacientes com TFG<sub>e</sub>  $< 60\ \text{mL/min/1,73m}^2$  e 1.787 pacientes com TFG<sub>e</sub>  $> 60\ \text{mL/min/1,73m}^2$ .<sup>15</sup> Para pacientes com DRC, o risco observado de fratura de fragilidade foi de 5,3%, comparável à estimativa do FRAX (de 6,4% com DXA e 8,2% sem DXA)<sup>15</sup>. Adicionalmente, Whitlock e cols. estudaram uma coorte com mais de 10 mil pacientes, incluindo 2.154 pacientes com DRC 3A e 3B e 590 pacientes com DRC E4-E5. Durante um seguimento médio de cinco anos, observou-se que, para cada aumento no desvio-padrão de valores do FRAX, o risco de fratura de fragilidade foi significativamente maior e capturado adequadamente pelo FRAX, com ou sem a utilização da DXA, em todos os estágios da DRC<sup>39</sup>. Além disso, Przedlacki e cols., estudando 718 pacientes com DRC 5D (em HD, observaram que, em análise de regressão logística, o FRAX foi o mais robusto fator independente na avaliação do risco de fratura naquela população<sup>40</sup>. Finalmente, entre 458 pacientes transplantados renais, Naylor e cols. concluíram que o risco observado de fratura em 10 anos foi de 6,3%, semelhante aos valores estipulados pelo FRAX (5% com DXA e 5,6% sem DXA)<sup>20</sup>.

A despeito de todos esses resultados, novos estudos são necessários antes que o FRAX possa ser mais amplamente recomendado na prática diária, em especial para pacientes com DRC E4-5D, uma vez que a presença

**TABELA 2** VANTAGENS, LIMITAÇÕES E PERSPECTIVAS DOS MÉTODOS DE AVALIAÇÃO RADIOLÓGICA DO TECIDO ÓSSEO NO DMO-DRC

Método	Vantagens	Desvantagens	Perspectivas
DXA e EOT	Não invasivo Baixo custo Acessível Preditor de risco de fratura Informa microarquitetura trabecular (EOT)	Sem informações sobre remodelação e mineralização óssea Não diferencia osso cortical e trabecular (DXA)	Utilização em estudos de intervenção em futuro imediato
HR-pQCT	Não invasiva Alta definição Elevada sensibilidade Diferencia osso cortical e trabecular	Não amplamente disponível Custo elevado Sem informações sobre remodelação e mineralização óssea Ainda sem consistência como preditor de risco de fratura	Maior disponibilidade em futuro próximo Futuros estudos prospectivos para definição como ferramenta de risco de fratura
Biópsia óssea	Elevada definição e sensibilidade (padrão "ouro") Diferencia osso cortical e trabecular Apresenta informações sobre remodelação e mineralização ósseas	Invasivo Custo elevado Demanda expertise Não avaliado como preditor de risco de fratura	Interesse crescente pelo método – novos grupos de pesquisa Futuros estudos integrando métodos radiológicos e biópsia óssea

DXA: Densitometria óssea; EOT: Escore de osso trabecular; HR-pQCT: Tomografia computadorizada quantitativa periférica de alta resolução.

Fonte: Adaptado da referência 33.

do DMO-DRC nessa população afeta de forma mais significativa o metabolismo ósseo e carrega consigo implicações particulares de tratamento (análogos de vitamina D, calcimiméticos, quelantes de fósforo), potencialmente interferindo na avaliação do risco de fratura e no tratamento subsequente<sup>38</sup>.

### RECOMENDAÇÕES SOBRE BIÓPSIA ÓSSEA

1. A biópsia óssea com dupla marcação pela tetraciclina, seguida de análise histomorfométrica, é o padrão ouro para o diagnóstico e para a classificação da osteodistrofia renal (OR) (Evidência).
2. Em pacientes com DRC E 3a-5D, a biópsia óssea deve ser considerada nas seguintes condições: fraturas da fragilidade, hipofosfatemia e/ou hipercalcemia refratárias e não explicadas, suspeita de intoxicação por alumínio, discrepância entre biomarcadores séricos e apresentação clínica; e antes de iniciar medicamentos anti-osteoporóticos (Opinião).

### RACIONAL

A osteodistrofia renal (OR) é definida como o conjunto das alterações da histologia óssea que fazem parte do espectro de manifestações do distúrbio mineral e ósseo da doença renal crônica (DMO-DRC)<sup>41</sup>. A biópsia óssea com dupla marcação pela tetraciclina,

seguida de análise histomorfométrica, é o padrão ouro para o diagnóstico e a classificação da osteodistrofia renal, por ser o único método capaz de proporcionar a avaliação, em osso trabecular e cortical, de parâmetros estruturais e dinâmicos da histologia óssea<sup>42,43</sup>. A biópsia óssea fornece, portanto, informações sobre volume (V), remodelação (T, do inglês turnover) e mineralização (M), que servem de base para a classificação do tipo de OR<sup>44</sup>.

O tratamento da OR depende do tipo de alteração óssea encontrada, se de alta ou de baixa remodelação, cujo diagnóstico presuntivo através da dosagem de biomarcadores séricos nem sempre é preciso<sup>45,46</sup>. Apesar disso, conforme delineado em outros capítulos dessa diretriz, reforçamos a importância de se avaliar a tendência dos níveis do PTH e da fosfatase alcalina para guiar a terapêutica<sup>45</sup>. Métodos não invasivos, como por exemplo densitometria óssea, tomografia computadorizada quantitativa e microrressonância magnética, embora sejam capazes de avaliar a massa e a microarquitetura ósseas, não avaliam a remodelação ou a mineralização, nem determinam o tipo de OR.

Por ser um método invasivo, que requer centros especializados para a sua realização, a biópsia óssea não é recomendada como parte da avaliação de rotina na DRC<sup>43</sup>. Sugerimos que, em pacientes com DRC estágio 3 a 5D, a biópsia óssea seja considerada principalmente nas seguintes condições: (i) fraturas de fragilidade; (ii) hipofosfatemia e/ou hipercalcemia refratárias, não

explicadas; (iii) suspeita de intoxicação por alumínio, caso o teste para desferroxamina seja inconclusivo ou não possa ser realizado; (iv) discrepância entre biomarcadores séricos e apresentação clínica; (v) antes de iniciar medicamentos anti-osteoporóticos.

Todavia, embora a biópsia possa trazer informações importantes para guiar a terapêutica da osteoporose, sua realização não é obrigatória, assim como a impossibilidade de realização não deve ser considerada impeditiva para o início do tratamento da osteoporose, particularmente nos pacientes com DRC 3a, 3b e 4, para os quais o tratamento antirreabsortivo tem se mostrado seguro e eficaz<sup>47</sup>. Os objetivos da biópsia óssea são: descartar doença atípica ou inexplicada pela apresentação clínica e biomarcadores, determinar se o paciente tem doença de alto ou baixo remodelamento que possa alterar o tratamento (como iniciar ou descontinuar calcimiméticos ou análogos de vitamina D) ou identificar defeito de mineralização que precisam de tratamentos específicos<sup>47</sup>.

A realização da marcação do tecido ósseo pela tetraciclina, previamente à realização da biópsia óssea, é importante para permitir a avaliação histomorfométrica adequada<sup>43</sup>. A descrição detalhada de como realizar a dupla marcação pela tetraciclina, o procedimento da biópsia, seus cuidados e complicações, estão fora do escopo deste capítulo e podem ser encontrados em outras publicações<sup>42,43</sup>.

A expansão do arsenal terapêutico para o tratamento da DMO-DRC e da osteoporose pode, eventualmente, requerer o uso da biópsia óssea para possibilitar um tratamento mais individualizado, o que nem sempre é possível somente por meio da apresentação clínica e do uso de biomarcadores séricos<sup>48</sup>. Isso reforça a importância de mais nefrologistas se tornarem habilitados a realizar o procedimento e a análise histomorfométrica do tecido ósseo.

## REFERÊNCIAS

- McNerny EMB, Nickolas TL. Bone quality in chronic kidney disease: definitions and diagnostics. *Curr Osteoporos Rep.* 2017 Jun;15(3):207-13. <https://doi.org/10.1007/s11914-017-0366-z>
- Khairallah P, Nickolas TL. Management of osteoporosis in CKD. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2018 Jun 7;13(6):962-9. <https://doi.org/10.2215/CJN.11031017>
- Khairallah P, Nickolas TL, Fusaro M. How and when to assess bone mineral density and bone quality in chronic kidney disease patients? *Nephrol Dial Transplant.* 2021 Apr 26;36(5):774-6. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfaz198>
- Nickolas TL, McMahon DJ, Shane E. Relationship between moderate to severe kidney disease and hip fracture in the United States. *J Am Soc Nephrol.* 2006 Nov;17(11):3223-32. <https://doi.org/10.1681/ASN.2005111194>
- Alem AM, Sherrard DJ, Gillen DL, Weiss NS, Beresford SA, Heckbert SR, et al. Increased risk of hip fracture among patients with end-stage renal disease. *Kidney Int.* 2000 Jul 1;58(1):P396-9. <https://doi.org/10.1046/j.1523-1755.2000.00178.x>
- Naylor KL, McArthur E, Leslie WD, Fraser L-A, Jamal SA, Cadarette SM, et al. The three-year incidence of fracture in chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2014 Oct 1;86(4):P810-8. <https://doi.org/10.1038/ki.2013.547>
- Tentori F, McCullough K, Kilpatrick RD, Bradbury BD, Robinson BM, Kerr PG, et al. High rates of death and hospitalization follow bone fracture among hemodialysis patients. *Kidney Int.* 2014 Jan 1;85(1):P166-73. <https://doi.org/10.1038/ki.2013.279>
- Ketteler M, Block GA, Evenepoel P, Fukagawa M, Herzog CA, McCann L, et al. Executive summary of the 2017 KDIGO Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD) guideline update: what's changed and why it matters. *Kidney Int.* 2017 Jul 1;92(1):P26-36. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2017.04.006>
- Bucur RC, Panjwani DD, Turner L, Rader T, West SL, Jamal SA. Low bone mineral density and fractures in stages 3-5 CKD: an updated systematic review and meta-analysis. *Osteoporos Int.* 2015 Feb;26(2):449-58. <https://doi.org/10.1007/s00198-014-2813-3>
- Carey JJ, Buehring B. Current imaging techniques in osteoporosis. *Clin Exp Rheumatol.* 2018 Sep-Oct;36 (5 Suppl 114):115-26
- Jamal SA, Nickolas TL. Bone imaging and fracture risk assessment in kidney disease. *Curr Osteoporos Rep.* 2015 Jun;13(3):166-72. <https://doi.org/10.1007/s11914-015-0262-3>
- West SL, Lok CE, Langsetmo L, Cheung AM, Szabo E, Pearce D, et al. Bone mineral density predicts fractures in chronic kidney disease. *J Bone Miner Res.* 2015 May;30(5):913-9. <https://doi.org/10.1002/jbmr.2406>
- Leslie WD, Adler RA, Fuleihan GE-H, Hodsman AB, Kendler DL, McClung M, et al. Application of the 1994 WHO classification to populations other than postmenopausal caucasian women: the 2005 ISCD official positions. *J Clin Densitom.* 2006 Jan-Mar;9(1):22-30. <https://doi.org/10.1016/j.jocd.2006.05.004>
- Iimori S, Mori Y, Akita W, Kuyama T, Takada S, Asai T, et al. Diagnostic usefulness of bone mineral density and biochemical markers of bone turnover in predicting fracture in CKD stage 5D patients--a single-center cohort study. *Nephrol Dial Transplant.* 2012 Jan;27(1):345-51. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfr317>
- Naylor KL, Garg AX, Zou G, Langsetmo L, Leslie WD, Fraser LA, et al. Comparison of fracture risk prediction among individuals with reduced and normal kidney function. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2015 Apr 7;10(4):646-53. <https://doi.org/10.2215/CJN.06040614>
- Yenchek RH, Ix JH, Shlipak MG, Bauer DC, Rianon NJ, Kritchevsky SB, et al. Bone mineral density and fracture risk in older individuals with CKD. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2012 Jul;7(7):1130-6. <https://doi.org/10.2215/CJN.12871211>
- Akabeti S, Simonsen O, Lindergård B, Nyberg G. Can DXA predict fractures in renal transplant patients? *Am J Transplant.* 2008 Dec;8(12):2647-51. <https://doi.org/10.1111/j.1600-6143.2008.02423.x>
- Pocock N. Use of dual energy X-ray absorptiometry, the trabecular bone score and quantitative computed tomography in the evaluation of chronic kidney disease-mineral and bone disorders. *Nephrology (Carlton).* 2017 Mar;22 Suppl 2:19-21. <https://doi.org/10.1111/nep.13016>
- Radominski SC, Bernardo W, de Paula AP, Albergaria B-H, Moreira C, Fernandes CE, et al. Brazilian guidelines for the diagnosis and treatment of postmenopausal osteoporosis. *Rev Bras Reumatol Engl Ed.* 2017;57 Suppl 2:452-66. <https://doi.org/10.1016/j.rbre.2017.07.001>
- Naylor KL, Leslie WD, Hodsman AB, Rush DN, Garg AX. FRAX predicts fracture risk in kidney transplant recipients. *Transplantation.* 2014 May 15;97(9):940-5. <https://doi.org/10.1097/01.TP.0000438200.84154.1a>
- Jamal SA, West SL, Nickolas TL. The clinical utility of FRAX to discriminate fracture status in men and women with chronic

- kidney disease. *Osteoporos Int.* 2014 Jan;25(1):71-6. <https://doi.org/10.1007/s00198-013-2524-1>
22. Lewiecki EM, Binkley N, Morgan SL, Shuhart CR, Camargos BM, Carey JJ, et al. Best practices for dual-energy x-ray absorptiometry measurement and reporting: International Society for Clinical Densitometry Guidance. *J Clin Densitom.* 2016 Apr-Jun;19(2):127-40. <https://doi.org/10.1016/j.jocd.2016.03.003>
  23. Krueger D, Shives E, Siglinsky E, Libber J, Buehring B, Hansen KE, et al. DXA errors are common and reduced by use of a reporting template. *J Clin Densitom.* 2019 Jan-Mar;22(1):115-24. <https://doi.org/10.1016/j.jocd.2018.07.014>
  24. Iki M, Tamaki J, Kadowaki E, Sato Y, Dongmei N, Winzenrieth R, et al. Trabecular bone score (TBS) predicts vertebral fractures in Japanese women over 10 years independently of bone density and prevalent vertebral deformity: the Japanese Population-Based Osteoporosis (JPOS) cohort study. *J Bone Miner Res.* 2014 Feb;29(2):399-407. <https://doi.org/10.1002/jbmr.2048>
  25. Hans D, Goertzen AL, Krieg M-A, Leslie WD. Bone microarchitecture assessed by TBS predicts osteoporotic fractures independent of bone density: the Manitoba study. *J Bone Miner Res.* 2011 Nov;26(11):2762-9. <https://doi.org/10.1002/jbmr.499>
  26. Naylor KL, Prior J, Garg AX, Berger C, Langsetmo L, Adachi JD, et al. Trabecular bone score and incident fragility fracture risk in adults with reduced kidney function. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2016 Nov 7;11(11):2032-40. <https://doi.org/10.2215/CJN.00720116>
  27. Yavropoulou MP, Vaios V, Pikilidou M, Chrysosgonidis I, Sachinidou M, Tournis S, et al. Bone quality assessment as measured by trabecular bone score in patients with end-stage renal disease on dialysis. *J Clin Densitom.* 2017 Oct-Dec;20(4):490-7. <https://doi.org/10.1016/j.jocd.2016.11.002>
  28. Brunerová L, Ronová P, Verešová J, Beranová P, Potočková J, Kasalický P, et al. Osteoporosis and impaired trabecular bone score in hemodialysis patients. *Kidney Blood Press Res.* 2016;41(3):345-54. <https://doi.org/10.1159/000443439>
  29. Duceac R, Niculescu DA, Dobre R, Dragne MC, Tacu C, Peride I, et al. Chronic hemodialysis is associated with lower trabecular bone score, independent of bone mineral density: a case-control study. *Arch Osteoporos.* 2018 Nov 13;13(1):125. <https://doi.org/10.1007/s11657-018-0541-6>
  30. Naylor KL, Lix LM, Hans D, Garg AX, Rush DN, Hodsmann AB, et al. Trabecular bone score in kidney transplant recipients. *Osteoporos Int.* 2016 Mar;27(3):1115-21. <https://doi.org/10.1007/s00198-015-3424-3>
  31. Pérez-Sáez MJ, Herrera S, Prieto-Alhambra D, Nogués X, Vera M, Redondo-Pachón D, et al. Bone density, microarchitecture, and tissue quality long-term after kidney transplant. *Transplantation.* 2017 Jun;101(6):1290-4. <https://doi.org/10.1097/TP.0000000000001328>
  32. Luckman M, Hans D, Cortez N, Nishiyama KK, Agarawal S, Zhang C, et al. Spine trabecular bone score as an indicator of bone microarchitecture at the peripheral skeleton in kidney transplant recipients. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2017 Apr 3;12(4):644-52. <https://doi.org/10.2215/CJN.09850916>
  33. Shevroja E, Lamy O, Hans D. Review on the utility of trabecular bone score, a surrogate of bone micro-architecture, in the chronic kidney disease spectrum and in kidney transplant recipients. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2018 Sep 24;9:561. <https://doi.org/10.3389/fendo.2018.00561>
  34. Goldenstein PT, Jamal SA, Moysés RMA. Fractures in chronic kidney disease: pursuing the best screening and management. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2015 Jul;24(4):317-23. <https://doi.org/10.1097/MNH.0000000000000131>
  35. Jamal SA, Cheung AM, West SL, Lok CE. Bone mineral density by DXA and HR pQCT can discriminate fracture status in men and women with stages 3 to 5 chronic kidney disease. *Osteoporos Int.* 2012 Dec;23(12):2805-13. <https://doi.org/10.1007/s00198-012-1908-y>
  36. Cejka D, Patsch JM, Weber M, Diarra D, Riegersperger M, Kikic Z, et al. Bone microarchitecture in hemodialysis patients assessed by HR-pQCT. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2011 Sep;6(9):2264-71. <https://doi.org/10.2215/CJN.09711010>
  37. Kanis JA, Harvey NC, Cooper C, Johansson H, Odén A, McCloskey EV, et al. A systematic review of intervention thresholds based on FRAX: a report prepared for the National Osteoporosis Guideline Group and the International Osteoporosis Foundation. *Arch Osteoporos.* 2016 Dec;11(1):25. <https://doi.org/10.1007/s11657-016-0278-z>
  38. Bover J, Ureña-Torres P, Torregrosa J-V, Rodriguez-Garcia M, Castro-Alonso C, Górriz JL, et al. Osteoporosis, bone mineral density and CKD-MBD complex (I): diagnostic considerations. *Nefrologia (Engl Ed).* 2018 Sep-Oct;38(5):476-90. <https://doi.org/10.1016/j.nefro.2017.12.006>
  39. Whitlock RH, Leslie WD, Shaw J, Rigatto C, Thorlacius L, Komenda P, et al. The Fracture Risk Assessment Tool (FRAX®) predicts fracture risk in patients with chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2019 Feb 1;95(2):P447-54. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2018.09.022>
  40. Przedlacki J, Buczyńska-Chyl J, Koźmiński P, Niemczyk E, Wojtaszek E, Gieglis E, et al. The utility of FRAX® in predicting bone fractures in patients with chronic kidney disease on hemodialysis: a two-year prospective multicenter cohort study. *Osteoporos Int.* 2018 May;29(5):1105-15. <https://doi.org/10.1007/s00198-018-4406-z>
  41. Moe S, Drüeke T, Cunningham J, Goodman W, Martin K, Olgaard K, et al. Definition, evaluation, and classification of renal osteodystrophy: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int.* 2006 Jun 1;69(11):P1945-53. <https://doi.org/10.1038/sj.ki.5000414>
  42. Malluche HH, Langub MC, Monier-Faugere MC. The role of bone biopsy in clinical practice and research. *Kidney Int Suppl.* 1999 Dec 1;56 Suppl 73:S20-5. <https://doi.org/10.1046/j.1523-1755.1999.07313.x>
  43. Barreto F de C, da Costa CRV, dos Reis LM, Custódio MR. Bone biopsy in nephrology practice. *J Bras Nefrol.* 2018 Oct-Dec;40(4):366-74. <https://doi.org/10.1590/2175-8239-jbn-2017-0012>
  44. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD-MBD Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Kidney Int Suppl.* 2009 Aug;(113):S1-130. <https://doi.org/10.1038/ki.2009.188>
  45. Barreto FC, Barreto DV, Moysés RMA, Neves KR, Canziani ME, Draibe SA, et al. K/DOQI-recommended intact PTH levels do not prevent low-turnover bone disease in hemodialysis patients. *Kidney Int.* 2008 Mar 2;73(6):P771-7. <https://doi.org/10.1038/sj.ki.5002769>
  46. Sprague SM, Bellorin-Font E, Jorgetti V, Carvalho AB, Malluche HH, Ferreira A, et al. Diagnostic accuracy of bone turnover markers and bone histology in patients with CKD treated by dialysis. *Am J Kidney Dis.* 2016 Apr 1;67(4):P559-66. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2015.06.023>
  47. Ketteler M, Block GA, Evenepoel P, Fukagawa M, Herzog CA, McCann L, et al. Executive summary of the 2017 KDIGO Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD) guideline update: what's changed and why it matters. *Kidney Int.* 2017 Jul 1;92(1):P26-36. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2017.04.006>
  48. Evenepoel P, Behets GJS, Laurent MR, D'Haese PC. Update on the role of bone biopsy in the management of patients with CKD-MBD. *J Nephrol.* 2017 Oct;30(5):645-52. <https://doi.org/10.1007/s40620-017-0424-8>