

Universidade de Brasília  
Faculdade de Educação Física  
Programa de Pós-Graduação em Educação Física

Marvery Peterson Pinheiro Duarte

**PREVALÊNCIA GLOBAL DE OSTEOPOROSE EM PACIENTES COM DOENÇA  
RENAL CRÔNICA: REVISÃO SISTEMÁTICA COM META-ANÁLISE**

Brasília

2021

Marvery Peterson Pinheiro Duarte

**PREVALÊNCIA GLOBAL DE OSTEOPOROSE EM PACIENTES COM DOENÇA  
RENAL CRÔNICA: REVISÃO SISTEMÁTICA COM META-ANÁLISE**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Educação Física da Universidade de Brasília, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Educação Física.

Linha de pesquisa: Exercício Físico e Reabilitação para Populações Especiais.

Orientador: Prof. Dr. Ricardo Moreno Lima.

BRASÍLIA

2021

Marvery Peterson Pinheiro Duarte

PREVALÊNCIA GLOBAL DE OSTEOPOROSE EM PACIENTES COM DOENÇA RENAL  
CRÔNICA: REVISÃO SISTEMÁTICA COM META-ANÁLISE

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Educação Física da Universidade de Brasília, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Educação Física.

**Data de aprovação:** 13 de dezembro de 2021

**Banca Examinadora:**

---

Prof. Dr. Ricardo Moreno Lima (Presidente)  
Universidade de Brasília – UnB

---

Prof. Dr. João Luís Viana (Examinador externo)  
Universidade da Maia – ISMAI, Portugal

---

Prof. Dr. Aparecido Pimentel Ferreira (Examinador externo)  
Centro Universitário ICESP de Brasília – ICESP

---

Prof. Dr. Ricardo Jacó de Oliveira (Suplente)  
Universidade de Brasília – UnB

*Dedico este trabalho à minha mãe, Francilina Duarte Pinheiro, pelo seu apoio e amor incondicional. Aos meus irmãos, Mark Twain Duarte Siqueira e Henry Duarte Siqueira. À minha esposa, Maria Andrade Duarte, por todo companheirismo, amor e paciência. À minha linda filha, Liz Andrade Duarte, por ser minha fonte infinita de inspiração, filha te amo!*

## AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus, sempre!

Agradeço aos colegas de grupo de estudos, que foram parte essencial para este projeto acontecer. Gostaria de agradecer em especial, meu grande amigo Heitor, que é um pesquisador fantástico e uma pessoa ainda melhor. Sua paixão pela ciência, humildade, paciência e sabedoria são algumas de suas virtudes que me inspira e ensina todos os dias. Heitor, você é o cara! Também agradeço a Dra. Silvia Neri que contribuiu em todas as fases deste projeto de forma inestimável. Sílvia, você é TOP! Também ao meu amigo Lucas Almeida, por ter sido meu parceiro durante todo este período e que foi parte fundamental na realização deste trabalho.

Agradeço aos Prof. Dr. Aparecido Pimentel Ferreira, Prof. Dr. João L. Viana e Dra. Juliana Oliveira por todas suas respectivas contribuições e participação no projeto que foram de fundamental importância, sem a participação de vocês este trabalho não seria possível. Cidão, você acreditou em mim desde o primeiro dia que ingressei no GEFES e nunca parou de acreditar em mim, obrigado por todos os seus sábios conselhos que vão muito além daqueles sobre “fazer ciência”, mas também sobre a vida, se estou aqui hoje realizando este sonho, foi por você sempre me fazer acreditar que isto seria possível, meu eterno OBRIGADO!

Também agradeço a todo corpo docente e colaboradores da Faculdade de Educação Física da Universidade de Brasília pelo excelente trabalho e amor para com os alunos e pela instituição. VIVA A UNIVERSIDADE PÚBLICA!

Agradeço a Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) pelo financiamento da minha bolsa de estudos e de muitos outros pós-graduandos pelo Brasil.

Agradeço ao meu orientador, amigo e professor Dr. Ricardo Moreno Lima, por tudo o que me ensinou, pela confiança, pela excepcional orientação e por sua dedicação imensurável para conclusão deste sonho. Foram dois anos extremamente ricos de conhecimento e aprendizagem sob a tua orientação. Professor, você é um exemplo de ser humano, de profissionalismo e uma referência inspiradora como pesquisador, MUITO OBRIGADO!

Agradeço a todos que, direta ou indiretamente, me apoiaram ou contribuíram para a realização deste trabalho.

Por fim, agradeço à toda minha família, minha mãe Francilina Duarte Pinheiro, aos meus irmãos Mark Twain e Henry, minha esposa Maria Andrade Duarte e minha filha Liz Andrade Duarte, vocês são TUDO na minha vida!!!!

## RESUMO

DUARTE, Marvery Peterson Pinheiro. **Prevalência global de osteoporose em pacientes com doença renal crônica: revisão sistemática com meta-análise.** 2021. 113f. Dissertação (Mestrado em Educação Física) – Faculdade de Educação Física, Universidade de Brasília, 2021.

A osteoporose é um estado de reduções drásticas da resistência óssea, e por consequência acarreta aumento de susceptibilidade à fratura. Notoriamente, durante o curso da doença renal crônica (DRC), os distúrbios hormonais e metabólicos são comuns e contribuem negativamente na saúde óssea, contribuindo para o elevado risco de osteoporose nesta população. No entanto, estimativas de prevalência global de osteoporose nesta população são desconhecidas. Sendo assim, o objetivo do presente estudo foi identificar a prevalência global de osteoporose em adultos com DRC em estágio 3 ao 5, incluindo pacientes em terapia renal substitutiva por meio de uma revisão sistemática com meta-análise. Pesquisas foram realizadas nas bases de dados *MEDLINE*, *EMBASE*, *Web of Science*, *CINAHL* e *LILACS* (até fevereiro de 2021) sem idioma ou data de publicação, ademais, as listas de referência dos artigos relevantes também foram pesquisadas manualmente. Foram incluídos estudos observacionais que relataram dados de prevalência de osteoporose em pacientes adultos com DRC estágio 3a ao 5, incluindo pacientes em terapias renais substitutivas. Meta-análises utilizando o modelo de efeitos aleatórios foram conduzidas para estimar a prevalência agrupada de osteoporose. Adicionalmente, foram realizadas múltiplas análises por subgrupo de acordo com os estágios da DRC, sexo, sítios ósseos, qualidade metodológica e pela localização geográfica. A qualidade metodológica dos estudos foi avaliada usando a ferramenta de avaliação do *Joanna Briggs Institute*. O presente estudo foi registrado no *International Prospective Register of Systematic Reviews*, número CRD42020211077. A estratégia de busca identificou um total de 13,187 referências, dos quais 153 estudos com 78,092 participantes foram incluídos na revisão sistemática. As estimativas mostraram uma prevalência global de 24,8% (IC 95%: 21,6–28,0%). A prevalência de osteoporose na modalidade hemodiálise foi de 30,5% (IC 95%: 25,0–36,2%). Ademais, foi observada uma alta prevalência de osteoporose em mulheres, no colo do fêmur, e estimativas de prevalência semelhantes entre o continente europeu e asiático, respectivamente. Os resultados do presente estudo evidenciaram que a prevalência de osteoporose em pacientes com DRC é alta. Desta forma, estes achados possuem implicações importantes no

contexto de saúde pública. Portanto, é razoável sugerir uma maior conscientização e reconhecimento desta condição por entidades governamentais e profissionais de saúde, a necessidade de maiores esforços como medidas preventivas, diagnóstico da saúde óssea e tratamentos para osteoporose em todo o espectro da DRC, em especial, nos estágios avançados.

**Palavras-chave:** Densidade mineral óssea, doença renal crônica, osteoporose, osteodistrofia renal, prevalência.

## ABSTRACT

DUARTE, Marvery Peterson Pinheiro. **Global prevalence of osteoporosis in patients with chronic kidney disease: systematic review with meta-analysis**. 2021. 113f. Dissertation (Master in Physical Education) – Faculty of Physical Education, University of Brasília, 2021.

Osteoporosis is a state of a drastic reduction in bone strength and leads to a high risk to fracture susceptibility. Notably, during the course of chronic kidney disease (CKD), hormonal and metabolic disturbances are common and negatively contribute to bone health, promoting the high risk of osteoporosis in this population. However, the global prevalence of osteoporosis in CKD patients is unknown. Therefore, the objective of the present study was to identify the global prevalence of osteoporosis in adults with CKD on stages 3 to 5, including those on renal replacement therapy, through a systematic review with meta-analysis. Searches were conducted in the MEDLINE, EMBASE, Web of Science, CINAHL, and LILACS (until February 2021) without language or publication date, in addition, the reference lists of relevant articles were manually searched. Observational studies that reported prevalence data of osteoporosis in adult patients with CKD stage 3 to 5, including patients in renal replacement therapy. Meta-analyses using the random-effects model were conducted to estimate the pooled prevalence of osteoporosis. Moreover, multiple analyzes were performed according to the CKD stages, sex, skeletal sites, methodological quality, and geographic location. The methodological quality of the studies was assessed using the Joanna Briggs Institute critical appraisal tool. The present study was registered in the International Prospective Register of Systematic Reviews, number CRD42020211077. The search strategy identified a total of 13.187 references, of which 153 studies with 78.092 participants were included in the systematic review. The global estimate of osteoporosis in CKD patients was 24.8% (95% confidence interval 21.6–28.0%). Among renal replacement therapies, prevalence was higher in the hemodialysis population - 30.5% (95% IC 25.0–36.2%). Furthermore, a higher prevalence of osteoporosis was observed in women, at the femoral neck, and similarly estimates in the European and Asiatic continent, respectively. The results of the present study showed that the prevalence of osteoporosis in patients with CKD is high. Thus, these findings have important implications in the context of public health. Therefore, it is reasonable to suggest greater awareness and recognition of this condition by government policies and health professionals, the need for greater efforts such



as preventive measures, diagnosis of bone health, and treatments for osteoporosis across the entire spectrum of CKD, especially in advanced stages.

**Keywords:** Bone mineral density, chronic kidney disease, osteoporosis, renal osteodystrophy, prevalence.

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

	Página
<b>Figura 1.</b> Classificação e prognóstico da doença renal crônica segundo a diretriz do KDIGO de 2012 .....	19
<b>Figura 2.</b> Máquina de hemodiálise e o seu funcionamento .....	26
<b>Figura 3.</b> Imagem representativa de um osso saudável e de um osso com osteoporose .....	30
<b>Figura 4.</b> Fluxograma PRISMA com as etapas de buscas, seleção, elegibilidade e inclusão dos estudos .....	42
<b>Figura 6.</b> Prevalência de osteoporose na população adulta com doença renal crônica em estágio conservador.....	46
<b>Figura 7.</b> Prevalência global de osteoporose na população adulta com doença renal crônica em hemodiálise.....	48
<b>Figura 8.</b> Prevalência global de osteoporose na população adulta com doença renal crônica em diálise peritoneal.....	49
<b>Figura 9.</b> Prevalência global de osteoporose na população adulta com transplante renal.....	50
<b>Figura 10.</b> Prevalência global de osteoporose na população adulta com doença renal crônica em estágios agrupados (dois ou mais estágios no mesmo estudo).....	51
<b>Figura 13.</b> Prevalência de osteoporose no quadril total de acordo com os estágios da doença renal crônica .....	54
<b>Figura 14.</b> Prevalência de osteoporose no quadril de acordo com os estágios da doença renal crônica .....	55

**LISTA DE TABELAS**

	Página
<b>Tabela 1.</b> Distribuição do número de referências encontradas a partir das buscas em cada base de dados eletrônica. ....	41
<b>Tabela 2.</b> Número de estudos incluídos de acordo com os países. ....	43
<b>Tabela 3.</b> Prevalência global de osteoporose em pacientes com doença renal crônica .....	45
<b>Tabela 4.</b> Prevalência de osteoporose em homens de acordo com os estágios da doença renal crônica .....	52
<b>Tabela 5.</b> Prevalência de osteoporose em mulheres de acordo com os estágios da doença renal crônica .....	53
<b>Tabela 6.</b> Prevalência de osteoporose na coluna lombar de acordo com os estágios da doença renal crônica .....	56
<b>Tabela 7.</b> Prevalência de osteoporose no colo do fêmur de acordo com os estágios da doença renal crônica .....	57
<b>Tabela 8.</b> Prevalência de osteoporose em pacientes com doença renal crônica de acordo com a localização geográfica.....	57
<b>Tabela 9.</b> Prevalência de osteoporose de acordo com a qualidade metodológica e tamanho amostral dos estudos.....	58

**LISTA DE SIGLAS E ABREVIACOES**

<b>DEXA</b>	Absorciometria de Raios-X de Dupla Energia
<b>DMO</b>	Densidade Mineral óssea
<b>DMO-DRC</b>	Distúrbios Minerais e ósseos Da Doença Renal Crônica
<b>DRC</b>	Doença Renal Crônica
<b>FGF23</b>	Fator de Crescimento de Fibroblastos-23
<b>FRAX</b>	<i>Fracture Risk Assessment Tool</i>
<b>HD</b>	Hemodiálise
<b>KDIGO</b>	<i>Kidney Disease Improving Global Outcomes</i>
<b>NHANES</b>	<i>National Health and Nutrition Examination Survey</i>
<b>OMS</b>	Organização Mundial de Saúde
<b>PMP</b>	Por Milhão de Habitantes
<b>PTH</b>	Hormônio da Paratireoide ou Paratormônio
<b>TFG</b>	Taxa de Filtração Glomerular
<b>TFGe</b>	Taxa de Filtração Glomerular Estimada

## SUMÁRIO

	Página
1 INTRODUÇÃO.....	15
2 OBJETIVOS.....	17
2.1. Objetivo geral.....	17
2.2. Objetivo específico.....	17
3 REVISÃO DA LITERATURA.....	18
3.1. Doença Renal Crônica.....	18
3.1.1. <i>Conceito</i> .....	18
3.1.2. <i>Epidemiologia</i> .....	19
3.1.3. <i>Etiologia</i> .....	21
3.1.3.1. <i>Idade</i> .....	21
3.1.3.2. <i>Nefropatia Hipertensiva</i> .....	22
3.1.3.3. <i>Nefropatia Diabética</i> .....	22
3.1.3.4. <i>Biomarcadores da Doença Renal Crônica</i> .....	23
3.2. Tratamentos.....	24
3.2.1. <i>Conservador</i> .....	24
3.2.2. <i>Hemodiálise</i> .....	25
4 Osteoporose.....	27
4.1. Conceito da Osteoporose.....	27
4.2. Fisiopatologia da Osteoporose.....	27
4.3. Epidemiologia da Osteoporose.....	30
4.4. Osteoporose na Doença Renal Crônica.....	31
4.4.1. <i>Distúrbio Mineral e Ósseo na Doença Renal Crônica</i> .....	31
4.4.2. <i>Diagnóstico da Osteoporose associada à Doença Renal Crônica</i> .....	32
4.4.3. <i>Epidemiologia e Custos da Osteoporose associada à Doença Renal Crônica</i> .....	33
5 MÉTODOS.....	35
5.1. Registro e protocolo.....	35
5.2. Bases de dados e estratégia de busca.....	35
5.3. Critérios de elegibilidade.....	35
5.3.1 <i>Condição</i> .....	36

5.3.2	<i>Contexto</i> .....	36
5.3.3	<i>População</i> .....	36
5.3.4	<i>Critérios de exclusão</i> .....	36
5.4.	Extração dos dados.....	37
5.5.	Avaliação da qualidade metodológica dos estudos incluídos.....	38
5.6.	Análise estatística.....	38
6	RESULTADOS.....	41
6.1.	Resultados das buscas nas bases de dados.....	41
6.2.	Características gerais dos estudos incluídos.....	42
6.3.	Avaliação da qualidade metodológica dos estudos incluídos.....	45
6.4.	Meta-análises.....	45
6.4.1.	Prevalência global de osteoporose.....	45
6.4.2.	Prevalência global de osteoporose de acordo com os estágios da doença renal crônica	46
6.4.3.	Prevalência de osteoporose em homens e mulheres de acordo com os estágios da doença renal crônica.....	52
6.4.4.	Prevalência de osteoporose de acordo com os sítios ósseos.....	53
6.4.4.1.	<i>Prevalência de osteoporose no quadril e quadril total de acordo com os estágios da DRC</i>	53
6.4.4.2.	<i>Prevalência de osteoporose na coluna lombar de acordo com os estágios da DRC</i>	56
6.4.4.3.	<i>Prevalência de osteoporose no colo do fêmur de acordo com os estágios da DRC</i>	56
6.4.5.	Prevalência de osteoporose em pacientes com doença renal crônica de acordo com os continentes.....	57
6.4.6.	Prevalência de osteoporose de acordo com a qualidade metodológica dos estudos e tamanho amostral.....	58
7	DISCUSSÃO.....	59
8	CONCLUSÃO.....	66
9	REFERÊNCIAS.....	67
	LISTA DE ANEXO.....	79

## 1 INTRODUÇÃO

A doença renal crônica (DRC) é definida pelo *Kidney Disease: Improving Global Outcomes* (KDIGO) como anormalidades na estrutura e/ou funcionamento dos rins presentes por tempo superior a 3 meses, com implicações para saúde (KDIGO, 2013). Considerada um grave e crescente problema de saúde pública em todo o mundo, a DRC afeta aproximadamente 10% de toda a população mundial (Hill *et al.*, 2016; Perico e Remuzzi, 2012). No entanto, estimasse que a prevalência da DRC aumente nas próximas décadas devido a rápida incidência de doenças cardiometabólicas como a hipertensão arterial e diabetes mellitus, consideradas as principais etiologias da DRC (Hill *et al.*, 2016; Thomas *et al.*, 2015). Notoriamente, é reconhecido que a DRC está associada ao elevado risco para doenças cardiovasculares, declínio progressivo das capacidades físicas, redução na qualidade de vida e elevado risco para mortalidade, além disto, ocasionando em elevados gastos para saúde pública (Manns *et al.*, 2019).

É bem reconhecido que em pacientes com DRC, distúrbios no metabolismo mineral e hormonal podem acarretar prejuízos no comprometimento da integridade do esqueleto, essas anormalidades sistêmicas são condições comuns e universais em pacientes com DRC e uma causa notável de redução na qualidade de vida e morbimortalidade. Atualmente, o termo Distúrbios Minerais e Ósseos causados pela DRC (DMO–DRC) define o amplo espectro de doenças minerais, hormonais e ósseas, mas também suas repercussões no sistema cardiovascular associado à DRC (Ketteler *et al.*, 2017). Além disso, a DMO-DRC contribui para o comprometimento de remodelação óssea, perda da força óssea e patogênese da osteoporose induzida pela DRC (Ketteler *et al.*, 2017).

A osteoporose é uma doença esquelética sistêmica caracterizada por uma diminuição na resistência óssea predispondo uma pessoa a um risco aumentado de fraturas por fragilidade (NIH, 2001). A Organização Mundial da Saúde (OMS) define operacionalmente a osteoporose por densidade mineral óssea (DMO) baixa expressa como  $T\text{-score} \leq -2,5$  avaliados por absorciometria de raios-X de dupla energia (DXA) (Kanis *et al.*, 1994). Estudos anteriores sugerem que a DRC e a osteoporose são altamente co-prevalentes (Klawansky, Komaroff, Cavanaugh, Mitchell, David Y, *et al.*, 2003; Najar, Mir e Muzamil, 2017;

Nickolas, Thomas L, McMahon e Shane, 2006). Além disso, as reduções na DMO, risco de fratura, hospitalizações e mortalidade são maiores na população com DRC em comparação a população em geral (Chen *et al.*, 2018; Evenepoel, Claes, Meijers, Laurent, Michaël R, *et al.*, 2019; Iseri *et al.*, 2020; Yenchek, Robert H *et al.*, 2012). Nos Estados Unidos da América, dados mostram que o ônus econômico de fratura osteoporótica em pacientes com DRC ultrapassou os 600 milhões de dólares, apenas em 2010 (Kim *et al.*, 2016).

A recente versão revisada das diretrizes do KDIGO nas práticas clínicas para o diagnóstico, avaliação, prevenção e tratamento de DMO-DRC, recomenda que a avaliação da DMO seja feita nos pacientes nos estágios G3a ao G5D com DMO-DRC e/ou fatores de risco para osteoporose, a avaliação de DMO seja feita (Ketteler *et al.*, 2017). Em consonância com estas recomendações, o grupo de trabalho de Osteodistrofia Renal Europeia (EUROD) também fizeram recomendações de avaliação da DMO em pessoas com DRC nos estágio 4 ao 5D, bem como avaliações de densitometria óssea em mulheres na pós-menopausa, ou homens com 50 anos ou mais como forma preventiva de fraturas por fragilidade (Evenepoel *et al.*, 2021a). Em termos de aplicação prática, essas atualizações fornecem um importante avanço no diagnóstico e tratamento da osteoporose nos estágios avançados da DRC.

Estudos prévios demonstram que à medida que ocorre a progressão da DRC maiores são os efeitos negativos sobre o tecido ósseo (Aggarwal *et al.*, 2013; Huang *et al.*, 2020; Pan e Loke, 2018). Conjuntamente, evidências anteriores mostraram uma alta prevalência de osteoporose em pessoas com DRC (Chen *et al.*, 2018; Klawansky, Komaroff, Cavanaugh, Mitchell, David Y, *et al.*, 2003; Najjar, Mir e Muzamil, 2017; Nickolas, Thomas L, McMahon e Shane, 2006). No entanto, nenhum estudo prévio resumizou as evidências disponíveis para verificar a prevalência a nível global de osteoporose na população com DRC. Resumir a prevalência desta condição na população com DRC é de extrema importância e um primeiro passo para o desenvolvimento de estratégias preventivas e de gestão, bem como fornecer evidências úteis nas quais as decisões médicas e governamentais possam se basear. Portanto, o objetivo do presente estudo foi realizar uma abrangente revisão sistemática com meta-análise para identificar a prevalência global de osteoporose em adultos com DRC.



## **2 OBJETIVOS**

### **2.1. Objetivo geral**

Identificar a prevalência global de osteoporose em pessoas com doença renal crônica em estágio 3 ao 5, incluindo pacientes realizando alguma terapia renal substitutiva.

### **2.2. Objetivo específico**

- Identificar a prevalência de osteoporose de acordo com os estágios da DRC e terapias renais substitutivas;
- Identificar a prevalência de osteoporose de acordo com o sexo;
- Identificar a prevalência de osteoporose de acordo com os sítios ósseos;
- Identificar a prevalência de osteoporose de acordo com qualidade metodológica;
- Identificar a prevalência de osteoporose de acordo com a localização geográfica.

### 3 REVISÃO DA LITERATURA

#### 3.1. Doença Renal Crônica

##### 3.1.1. Conceito

O consenso internacional KDIGO define a DRC por anormalidades na estrutura (e.g estruturas tubulares, alterações histológicas ou por imagem) e/ou redução na função renal (e.g taxa de filtração glomerular estimada [TFGe]  $<60\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2$  e albuminúria  $\geq 30\text{mg}/24\text{h}$ ) presentes por um tempo superior a 3 meses, com implicações à saúde (KDIGO, 2013).

O KDIGO recomenda detalhar a causa da DRC, classificando-a dentro de seis categorias relacionadas com a taxa de filtração glomerular (TFG), também, com base em três níveis de albuminúria, cada uma avaliada de acordo com a relação de albumina-creatinina urinária. As classificações com base nos valores de TFG:  $\geq 90\text{ mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2$  (estágio 1),  $60\text{--}89\text{ mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2$  (estágio 2),  $45\text{--}59\text{ mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2$  (estágio 3a),  $30\text{--}44\text{ mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2$  (estágio 3b)  $15\text{--}29\text{ mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2$  (estágio 4) e  $<15\text{ mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2$  (estágio 5). A albuminúria é classificada em três estágios: A1 ( $<30\text{ mg}/\text{g}$ ), A2 ( $30\text{--}300\text{ mg}/\text{g}$ ) e A3 ( $>300\text{ mg}/\text{g}$ ) (KDIGO, 2013), como demonstrado na Figura 1.

Figura 1. Classificação e prognóstico da doença renal crônica segundo a diretriz do KDIGO de 2012

Prognosis of CKD by GFR  
and albuminuria categories:  
KDIGO 2012

				Persistent albuminuria categories, description and range		
				A1	A2	A3
				Normal to mildly increased	Moderately increased	Severely increased
				<30 mg/g <3 mg/mmol	30–300 mg/g 3–30 mg/mmol	>300 mg/g >30 mg/mmol
GFR categories (ml/min/1.73 m <sup>2</sup> ), description and range	G1	Normal or high	≥90			
	G2	Mildly decreased	60–89			
	G3a	Mildly to moderately decreased	45–59			
	G3b	Moderately to severely decreased	30–44			
	G4	Severely decreased	15–29			
	G5	Kidney failure	<15			

green, low risk (if no other markers of kidney disease, no CKD); yellow, moderately increased risk; orange, high risk; red, very high risk.

**Legenda:** Gráfico de calor mostrando à medida que ocorre reduções progressivas da função/dano renal aumenta-se o risco para a insuficiência renal crônica. Baixo risco na cor verde, risco moderadamente aumentado na cor amarela, alto risco na cor laranja, e muito alto risco na cor vermelha. Tradução para o Português: **CKD (Chronic Kidney Disease)**, Doença Renal Crônica; **GFR (Glomerular Filtration Rate)**, Taxa de Filtração Glomerular; **KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes)**, Doença Renal: Melhorando os Resultados Globais; **A1: Normal to mildly increased**, A1: Normal a moderadamente aumentado; **A2: Moderately increased**, A2: Moderadamente aumentado; **A3: Severely increased**, A3: Severamente/gravemente/seriamente aumentado; **G1: Normal to high**, G1: Normal ou alta, **G2: Mildly decreased**, G2: Ligeiramente/pouco diminuída; **G3a: Mildly to moderately decreased**, G3a: Ligeiramente/pouco a moderadamente diminuída; **G3b: Moderately to severely decreased**, G3b: Moderadamente a severamente/gravemente/seriamente diminuída; **G4: Severely decreased**, Severamente/gravemente/seriamente diminuída; **G5: Kidney failure**, G5: Insuficiência Renal. **Fonte:** Reproduzido de Levin e Stevens (2014) com permissão (Ver [Anexo VI](#)).

### 3.1.2. Epidemiologia

A DRC é considerada um grande problema de saúde mundial, causando enorme ônus a saúde pública e elevada mortalidade (Perico e Remuzzi, 2012b). Em 2016, a DRC causou 1,19 milhões de mortes no mundo, tornando-se a 11<sup>a</sup> principal causa de morte neste ano. Um estudo publicado na revista *“The Lancet”*, reportou dados epidemiológicos de diversas doenças crônicas não transmissíveis. Foi reportado que em comparação ao ano de 1990, a DRC saltou de 17<sup>a</sup> posição para 11<sup>a</sup> causa de mortalidade no Brasil em 2016 (Marinho *et al.*,

2018). O número estimado de mortes no Brasil em 2017 foi de 25,187, constituindo uma taxa de mortalidade bruta de 19,9% (Thomé *et al.*, 2019).

Os números de incidência e prevalência da DRC variam em diferentes partes do mundo (Brück *et al.*, 2016; Coresh *et al.*, 2007; Sesso e Lugon, 2020; Zhang *et al.*, 2012). Por ser uma doença que geralmente não apresenta sintomas até seu estágio terminal, ocorrem imprecisões dos seus reais resultados epidemiológicos. Outros fatores como populações heterogêneas, TFGe utilizando diferentes fórmulas e marcadores biológicos podem enviesar os resultados da TFGe e definição da doença, bem como os aspectos sociais podem subestimar as estimativas de incidência e prevalência (Jha *et al.*, 2013; Pattaro *et al.*, 2013).

Hill e colaboradores (2016), por meio de uma revisão sistemática e meta-análise, revisaram 100 estudos, com um total de 6,908,440 de participantes. Observou-se diferenças de prevalência entre os estágios, no qual, o estágio 1 (TFGe  $\geq 90$  mL/min/1.73 m<sup>2</sup>): 3,5% (95% IC: 2,8–4,2%); estágio 2 (TFGe 60–89 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>): 3,9% (2,7–5,3%); estágio 3 (TFGe 30–59): 7,6% (6,4–8,9%); estágio 4 (TFGe 29–15): 0,4% (0,3–0,5%); e estágio 5 (TFGe <15): 0,1% (0,1–0,1%). Em conclusão, a prevalência média global da DRC encontrava-se entre 11 e 13%, predominantemente maior no estágio 3 (Hill *et al.*, 2016). Estes achados corroboram com estudos prévios sobre prevalência de DRC ser consistentemente relatada em 11% (Webster *et al.*, 2017).

Dados de incidência e prevalência da DRC em brasileiros ainda são incertos. Estudos epidemiológicos no Brasil são inteiramente com pacientes em tratamento renal substitutivo, ou seja, aqueles classificados e diagnosticados com a DRC em estágio terminal, porém, escassos em pacientes em estágios iniciais. Com o intuito de elucidar a prevalência da DRC na população brasileira, Marinho e colaboradores (2017), realizaram uma revisão sistemática da literatura com base em 16 estudos, inquéritos populacionais que utilizaram critério autorreferido. Foi reportado que aproximadamente 6 milhões de brasileiros possuem algum grau de disfunção renal, quando aplicado critérios populacionais (Marinho *et al.*, 2017).

Em termos de dados epidemiológicos em estágios avançados, a Sociedade Brasileira de Nefrologia em seu último inquérito brasileiro de diálise crônica de 2017, reportou que houve um aumento de 159,4% no número de pessoas com DRC em comparação ao ano de 2002 (Thomé *et al.*, 2019). Em julho de 2018, haviam 133 mil brasileiros realizando

tratamento renal substitutivo (hemodiálise ou diálise peritoneal), destes, 80% tiveram seus tratamentos pagos pelo Sistema Único de Saúde e, 20% por convênios ou seguros. Anualmente, cerca de 4% (US\$ 1,36 bilhão) de todo o orçamento do Ministério da Saúde é destinado para tratamento de pacientes submetidos à terapias renais substitutivas (Sesso e Lugon, 2020b).

A taxa de prevalência estimada de pacientes em diálise crônica em 2017 foi de 640 pacientes por milhão de habitantes (pmp), um aumento de 28,3% em relação a 2011. Especificamente no Distrito Federal, a taxa de prevalência é uma das maiores do Brasil (712 pmp), ficando atrás apenas para Minas Gerais (724 pmp) e Alagoas (864 pmp). O número de pacientes que iniciaram algum tratamento no Brasil em 2017, foi estimado em 40,307, o que resulta em uma incidência estimada de 194 pmp (Sesso e Lugon, 2020; Thomé *et al.*, 2019).

### 3.1.3. Etiologia

A DRC pode resultar de uma variedade de causas etiologicamente distintas (Abdelhafiz *et al.*, 2010; Glassock e Rule, 2016; Glassock e Winearls, 2009; Hommos, Glassock e Rule, 2017; Lin, Wu e Wang, 2019). As duas principais causas de DRC no mundo são a diabetes *mellitus* e hipertensão arterial sistêmica (Hill *et al.*, 2016; Thomé *et al.*, 2019). Todavia, o fator envelhecimento também está associado a reduções da capacidade funcional do rim (Glassock e Rule, 2016). Outras causas comuns incluem glomerulonefrites, doença renal policística, cálculo renal, infecções urinárias, medicamentos e nefrotoxinas (Levey e Coresh, 2012).

#### 3.1.3.1. Idade

Os mecanismos envolvidos na patogênese da DRC ainda são desconhecidos. Contudo, durante o processo de envelhecimento, sabe-se que ocorrem diversas mudanças nos órgãos e nos sistemas fisiológicos. Não obstante, mudanças estruturais e reduções funcionais (macro e microestruturais) ocorrem nos rins durante o percurso de vida, podendo ser ainda mais exacerbados pela presença de comorbidades (e.g. hipertensão, diabetes *mellitus*). A partir da terceira década de vida, a TFG começa a declinar e estimasse que essa redução entre os 30 e 75 anos em indivíduos saudáveis é de cerca de 0,7–1 mL/min (Glassock e Rule,

2016). No entanto, o processo de envelhecimento não é o único mecanismo fisiopatológico na causa da DRC, outras causas comuns como a diabetes *mellitus* e hipertensão arterial sistêmica são uma das principais causas da DRC no mundo (Hill *et al.*, 2016).

#### 3.1.3.2. *Nefropatia Hipertensiva*

A nefropatia hipertensiva também conhecida por “nefroesclerose hipertensiva” ou “doença renal hipertensiva”, é uma condição que causa danos aos rins devido à hipertensão arterial sistêmica. A hipertensão arterial sistêmica é um desfecho comum da DRC, quando não se torna fator da causa, contribui significativamente para progressão da redução do funcionamento dos rins. No Brasil, a maior causa primária de doenças renais é a hipertensão arterial sistêmica, responsável por 33,9% dos casos confirmados (Sesso e Lugon, 2020).

De forma geral, a nefropatia hipertensiva pode afetar várias estruturas renais como: vasos, glomérulos e interstício renal. A redução do fluxo sanguíneo nos rins causados pelo espessamento progressivo das arteríolas aferentes causam isquemia parcial, acarretando danos glomerulares, microalbuminúria, perda de podócitos (células epiteliais que constituem uma barreira que restringe a passagem de proteínas do sangue para a urina) levando a proteinúria, contribuindo assim, para o desenvolvimento acelerado de doenças renais (Seccia, Carocchia e Calò, 2017).

#### 3.1.3.3. *Nefropatia Diabética*

A diabetes *mellitus* é a principal causa de DRC no mundo e a segunda maior no Brasil, correspondendo a 30,8% dos casos (Hill *et al.*, 2016; Sesso e Lugon, 2020). A nefropatia diabética pode-se manifestar como consequência da diabetes *mellitus* tipo 1, tipo 2 e de outras formas da diabetes. Por um longo período, a resistência insulínica é compensada pela secreção excessiva de insulina pelas células  $\beta$  pancreáticas, resultando em quadros de hiperglicemia, acarretando em microalbuminúria (perda de proteína), este, o principal sinal clínico nos estágios iniciais da nefropatia diabética, ademais, alterações no estado inflamatório e imunológico também são reportados como fatores que podem estar associados a progressão nos danos renais (Tomino, 2014). Vale destacar que a hiperglicemia é um indicador clínico inicial da nefropatia diabética. A patogênese da nefropatia diabética é

incerta, no entanto, fatores genéticos e ambientais (principalmente dietéticos) contribuem para o seu desenvolvimento e progressão (Tomino, 2014).

O aumento da TFG causados pela hiperglicemia aumentam a produção de mediadores vasoativos como óxido nítrico, prostaglandinas e o glucagon, causando vasodilatação das arteríolas aferentes. De forma crônica, os danos causados pela vasodilatação das arteríolas aferentes frente a hiperglicemia, resultam em danos permanentes no endotélio, alterações hemodinâmicas (e.g., hiperfiltração, hiperperusão), reduções da membrana basal do glomérulo e apoptose de podócitos são observadas, dando início a patogênese da nefropatia diabética (Wolf e Ziyadeh, 2007). Neste sentido, outro fator preocupante em pessoas diabéticas que necessitam ser submetidas à hemodiálise (HD) possuem uma alta taxa de mortalidade, em alguns casos mesmo antes de iniciar alguma terapia renal substitutiva (Tsur, Menashe e Haviv, 2019).

#### 3.1.3.4. Biomarcadores da Doença Renal Crônica

Durante as últimas décadas, o número de fórmulas para estimar a TFG (TFGe) utilizando biomarcadores, como creatinina sérica e cistatina C, aumentaram substancialmente. Com o intuito de desenvolver estimativas que se aproximassem do real valor da TFG, com base em biomarcadores baratos e fáceis de medir, muitos estudos epidemiológicos foram desenvolvidos (Musso *et al.*, 2016). A TFG é considerada o melhor indicador geral da função renal (LEVEY; BECKER; INKER, 2015). A avaliação da TFG, indica a quantidade total de fluido filtrado por todos os néfrons em funcionamento por unidade de tempo (mL/min/1,73m<sup>2</sup>). O valor normal da TFG é de aproximadamente 130 mL/min/1,73m<sup>2</sup> para homens e 120 mL/min/1,73m<sup>2</sup> para mulheres, podendo haver variações entre indivíduos de acordo com a idade, gênero, tamanho corporal, nível de atividade física, dieta, terapias medicamentosas e estados fisiológicos como a gravidez.

A TFG não pode ser medida de forma direta. Em vez disso é medida como a depuração (*clearance*) urinária de um marcador ideal de filtração. O *clearance* é definido como o volume de plasma “clareado” ou depurado de um marcador pela excreção, por unidade de tempo. O valor de *clearance* se relaciona com a eficiência de eliminação, quanto maior a taxa de eliminação, maior o *clearance*. Assim, o *clearance* de uma substância,

depende da filtração, da secreção e da reabsorção, além da eliminação extrarrenal. Marcadores de filtração exógenos (inulina, Iotalamato, Ioxol) e endógenos (creatinina, ureia, cistatina C) são utilizados para avaliar a TFG através de equações de regressão a partir dos valores de concentrações plasmáticas de determinado marcador, através de coleta de urina 24 horas ou sanguínea (KDIGO, 2013).

### **3.2. Tratamentos**

As categorias da DRC são organizadas com base na TFG (G1 ao G5) e na albuminúria (A1 a A3). De acordo com o estágio ao qual a pessoa se encontra, diferentes tipos de tratamentos são realizados, de modo que, suas subclassificações em tratamento conservador e as diálises (e.g. hemodiálise) possuem diferentes intervenções médicas.

#### *3.2.1. Conservador*

Para evitar a perda progressiva da função renal qualquer fator prejudicial deve ser evitado, como por exemplo a obesidade, hiperglicemia, dislipidemia, elevada pressão arterial ( $\geq 140$  mmHg sistólica e,  $\geq 90$  mmHg diastólica), tabagismo, alcoolismo, ingestão de sal ( $< 2$ g), histórico de doenças cardiovasculares, entre outros (KDIGO, 2013). Como alguns destes fatores podem ser modificáveis e, caso presentes, devem ser tratados, pois a longo prazo implicará na qualidade de vida e progressão da DRC. Promover um estilo de vida saudável é a principal recomendação para o manejo destes pacientes, incluindo-se a realização de atividade física (5 vezes por semana, durante 30 minutos), uso de medicamentos, cessamento do fumo e consumo exagerado de álcool, além disso, mudanças dos hábitos alimentares com dietas saudáveis. Este último deve basear-se em um consumo maior de alimentos à base plantas com menos proteína animal, baixa ingestão de sódio, maior ingestão de carboidratos complexos e um menor consumo de gordura saturada (Castro, 2019; Li *et al.*, 2020).

No tocante a prática de exercício físico, em meta-análise realizada por Zhang *et al.* (2019), foi demonstrado que a prática de exercício físico, seja aeróbico ou resistido realizados de forma crônica, promoveram o aumento da TFGe, reduções na pressão arterial sistólica e diastólica em repouso, além disso, a redução no índice de massa corporal em pacientes com DRC em estágio conservador. No entanto, de forma aguda, foram observados

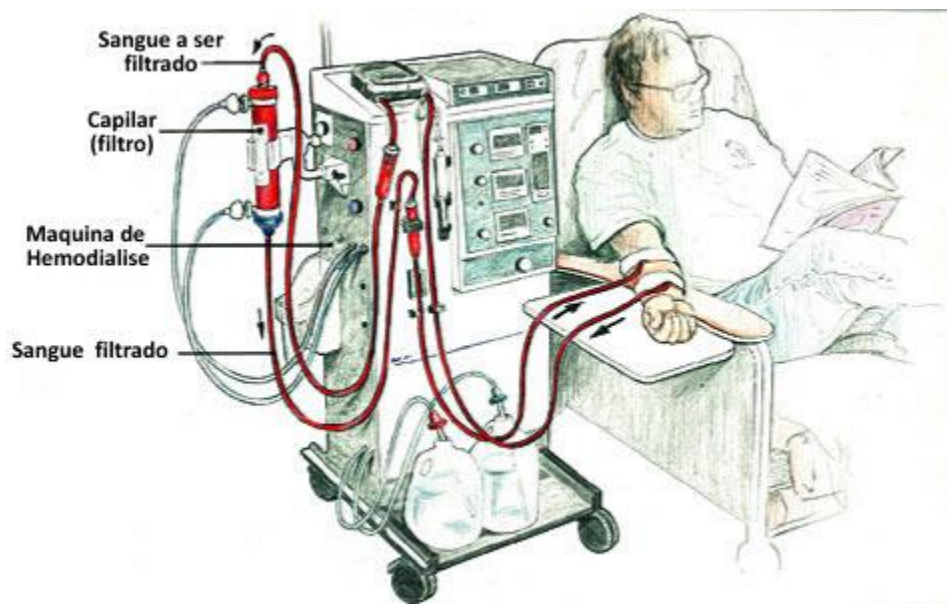


somente reduções nos níveis séricos de triglicérides. Além do que, o controle da pressão arterial e glicêmico são de fundamental importância e demonstrou-se eficaz na prevenção de nefropatias diabéticas e hipertensivas (Li *et al.*, 2020). Desta forma, é possível inferir que a mudança do estilo de vida com a prática de exercício físico e hábitos alimentares podem reduzir a progressão da DRC, sendo assim, evitando milhares de novos casos para terapia renal substitutiva.

### 3.2.2. Hemodiálise

A HD é a terapia renal substitutiva principal no Brasil. Sesso e Lugon, apresentaram que em julho de 2018, haviam aproximadamente 133 mil brasileiros realizando alguma terapia renal substitutiva, destes, 92,3% em HD. Correspondendo a um aumento de 6,6% nos 5 últimos anos (Sesso e Lugon, 2020).

O procedimento do tratamento em HD, tem como objetivo transferir o sangue de um modo seguro do paciente ao dialisador, permitir a remoção eficiente de toxinas urêmicas e fluidos em excesso, e devolver o sangue depurado de volta ao paciente. Os componentes envolvidos durante o tratamento de HD são o circuito de circulação extracorpórea, dialisador, a máquina de diálise e o sistema de purificação (tratamento) de água (Misra, 2005). Basicamente, a máquina de diálise transfere o fluido de diálise com o fluxo, temperatura e composição química pretendidos para o paciente (Figura 2). Este procedimento possibilita a remoção de metabólitos do organismo e corrige as modificações do meio interno. Para tal, é necessária a confecção de uma fístula arteriovenosa ou a colocação de um cateter, ambas por cirurgia vascular (Jennings *et al.*, 2009).



**Figura 2. Máquina de hemodiálise e o seu funcionamento**

Fonte: Google Imagens.

A HD convencional ocorre de três a seis vezes por semana, com duração média de 2,5 a 4 horas por sessão, a depender da prescrição do paciente. No entanto, foi sugerido na última atualização do Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (KDOQI) que os centros de diálise ofereçam, também, HD de curta duração (“*short*”) aos pacientes (Daugirdas *et al.*, 2015). Neste tipo de tratamento a frequência semanal é diária com sessões 2 a 3 horas de duração. Neste sentido, um grande estudo realizado pelo grupo *Frequent Hemodialysis Network*, demonstrou que os pacientes que realizavam HD “*short*” tiveram melhoras estatisticamente significativas no controle pressórico e redução das medicações anti-hipertensivas quando comparados ao grupo que realizava HD convencional (Schaapveld *et al.*, 2010).

Não obstante, Kjellstrand e colaboradores, demonstraram que a HD de curta duração aumentou a sobrevida dos pacientes de 2 a 3 vezes quando observado a sobrevida dos pacientes em HD convencional (Kjellstrand *et al.*, 2008). Embora apresentado os pontos positivos frente a HD convencional, a HD de curta duração também apresenta uma série de complicações, como aumento no risco de correções no acesso vascular (*hazard ratio* 1,68; intervalo de confiança de 95%, 1,13-2,51;  $P = 0,01$ ), maior número de quadro hipotensivo durante a HD ( $P = 0,04$ ), por fim, houve uma adesão moderada à terapia, onde, apenas 77,7%

dos pacientes receberam > 80% dos tratamentos prescritos, sugerindo um “*burnout*” do paciente em relação ao tratamento (Schaapveld *et al.*, 2010).

## 4 Osteoporose

### 4.1. Conceito da Osteoporose

A osteoporose é definida como uma doença esquelética sistêmica, caracterizada pela baixa massa óssea e deterioração da microarquitetura do tecido ósseo com consequente aumento da fragilidade e suscetibilidade a fraturas (NIH, 1991). Os idosos são mais susceptíveis a osteoporose, especialmente as mulheres em período pós-menopausa, predispostos à um elevado risco de fratura, que por sua vez, está associado a morbidade e mortalidade (Johnell e Kanis, 2005). A definição operacional da osteoporose é baseada na medição da DMO através do DEXA. De acordo com a definição da Organização Mundial de Saúde (OMS), a osteoporose é presente quando o valor de *T-score* está  $\leq -2,5$  desvio-padrão do valor médio de adulto jovem (Kanis *et al.*, 1994).

A osteoporose pode ser caracterizada como primária e secundária. A osteoporose primária pode ocorrer em ambos os sexos em todas as idades, mas geralmente ocorre após a menopausa nas mulheres e mais tarde nos homens, a partir dos 30 anos de idade. Em contraste, a osteoporose secundária é o resultado do uso de medicações (e.g. glicocorticoides), outras condições como o estilo de vida (e.g. sedentarismo), ou doenças (e.g. DRC) (NIH, 2001).

### 4.2. Fisiopatologia da Osteoporose

Durante o envelhecimento a perda de conteúdo ósseo no osso cortical e trabecular, leva a uma fragilidade óssea e aumento no risco de fraturas (Khosla e Riggs, 2005; Seeman, 2002). O processo de renovação do conteúdo ósseo ocorre ao longo de toda a vida de um ser humano, onde, o tecido é reabsorvido do esqueleto pelos osteoclastos e um novo tecido ósseo é formado pelos osteoblastos. Neste sentido, em adultos saudáveis, a reabsorção óssea é balanceada por sua formação de forma análoga. Além disto, do ponto de vista evolutivo, o processo de remodelação óssea é importante para as adaptações como mudanças na carga

mecânica (e.g. aumento do peso corporal), reparação de microfraturas nos ossos e homeostasia do cálcio e fosfato. O papel crucial da remodelação na homeostase óssea é destacado pelo fato de que, a remodelação prejudicada favorece a maior reabsorção óssea em vez da formação óssea, sendo um mecanismo fisiopatológico que leva a patologias ósseas, como a osteoporose (Föger-Samwald *et al.*, 2020).

Após o pico de massa óssea, normalmente durante a terceira década de vida, ocorre um declínio progressivo de conteúdo ósseo em ambos os sexos (Khosla *et al.*, 2005). O envelhecimento *per se* está associado à perda óssea progressiva em ambos os sexos em uma taxa aproximada de 1% a 2% ao ano, em partes causado pela disfunção intrínseca das células osteoblásticas levando à formação óssea prejudicada, concomitantemente com fatores extrínsecos característicos do envelhecimento endócrino. Outros fatores associados à saúde óssea também incluem a genética, estado nutricional, atividade física e alterações hormonais (Kassem e Marie, 2011).

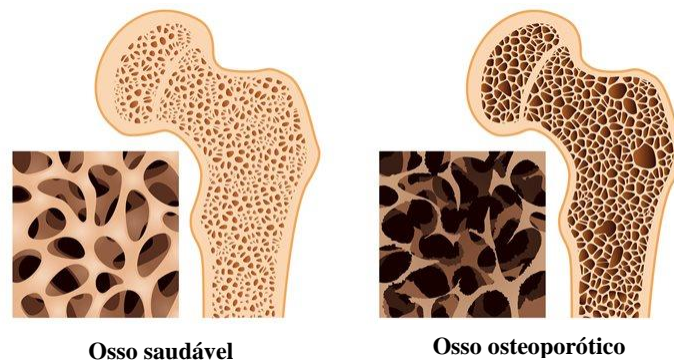
Além do fator envelhecimento, especialmente em mulheres, a taxa de perda óssea é brevemente acelerada durante a transição da perimenopausa em taxas muito mais altas de 5 a 10% ao ano, o que coloca as mulheres em maior risco para osteoporose em uma idade mais jovem do que os homens. O período que precede a perimenopausa, conhecido como menopausa, onde há o cessamento da menstruação, levando uma perda gradual na produção de estrogênio, principalmente pelos ovários, a perda do osso trabecular é expressiva, ocorrendo predominantemente por perfuração trabecular e redução do número de trabéculas, levando à perda de conectividade e comprometimento da resistência mecânica do osso (Khosla e Riggs, 2005). Este padrão de perda óssea pode explicar o aumento da fragilidade do osso trabecular e o aumento precoce do risco de fratura em mulheres em comparação com os homens (Khosla *et al.*, 2005).

O fator hormonal exerce um papel muito importante na fragilidade óssea, as reduções nos níveis de estrogênio contribuem significativamente para redução da força óssea, tornando-se um grande fator de risco para osteoporose em mulheres (Ahlborg *et al.*, 2003; Recker *et al.*, 2004; Tok *et al.*, 2004). Um dos mecanismos envolvidos neste processo é pelo fato do estrogênio ter efeito inibitório nos osteoclastos, promovendo uma maior proliferação, aumento na vida útil e atividade destas células (Marie e Kassem, 2011). A perda óssea rápida

nesta fase produz um aumento do fluxo de cálcio do osso para o líquido extracelular, mas a hipercalcemia é evitada por aumentos compensatórios na excreção urinária de cálcio, diminuições na absorção intestinal de cálcio e por uma supressão parcial de secreção do hormônio da paratireoide (PTH).

Embora a osteoporose afete em maior prevalência as mulheres, ela possui alta prevalência em homens, ademais, os homens sofrem um terço do número de fraturas por fragilidade que as mulheres. De todas as fraturas osteoporóticas, as fraturas de quadril contribuem para a maior morbidade e mortalidade, sendo que ambas são muito maiores nos homens do que nas mulheres (Khosla, Amin e Orwoll, 2008). A causa da osteoporose em homens é multifatorial, podendo ser primária ou secundária. No entanto, os fatores hormonais desempenham um importante papel na redução da DMO em homens, como a deficiência de estrogênio. Interessantemente, o aumento da DMO em homens jovens e o declínio em homens mais velhos estão relacionados ao estrogênio livre circulante, não à testosterona (Seeman, 2002). Falahati-Nini *et al.* sugerem que as diminuições nas concentrações de estradiol biodisponível  $< 40$  pmol/L para homens idosos, são uma causa importante de perda óssea. Neste mesmo estudo, os autores sugerem que o estrogênio regula a reabsorção óssea e, tanto o estrogênio quanto a testosterona, regulam a formação óssea (Falahati-Nini *et al.*, 2000).

Outro importante fator que contribui para as reduções da DMO em ambos os sexos, é o hiperparatireoidismo secundário. O hiperparatireoidismo secundário contribui significativamente nas alterações da homeostase iônica. A má absorção intestinal de cálcio reduz o cálcio sérico, elevando os níveis de PTH para garantir a manutenção do cálcio, mas, compensado por uma maior reabsorção de cálcio do osso para garantir quantidades suficientes para a homeostase do cálcio sérico. Devido a estes fatores, ocorre o aumento da atividade osteoclástica para proporcionar este aumento de cálcio advindo do osso, conseqüentemente, implica em uma maior porosidade do osso trabecular, levando a uma fragilidade óssea, elevando os riscos para desfechos adversos à saúde, como pode ser visto na figura 3 (Khosla e Riggs, 2005).



**Figura 3. Imagem representativa de um osso saudável e de um osso com osteoporose**  
 Fonte: Adaptado do Google Imagens.

### 4.3. Epidemiologia da Osteoporose

Definida como uma doença osteometabólica sistêmica e progressiva, caracterizada por baixa massa óssea e deterioração da microarquitetura do tecido ósseo com um aumento consequente da fragilidade óssea e susceptibilidade a fraturas, a osteoporose representa um grave problema de saúde pública mundial. As fraturas osteoporóticas são uma das maiores causas de morbidade na população idosa, associadas com o aumento de mortalidade e custos substanciais à órgãos de saúde (Kanis *et al.*, 2013). Embora a osteoporose seja mais prevalente em mulheres que homens, as fraturas de quadril são maiores em homens, além disso, estudos têm mostrado que a taxa de mortalidade relacionada à fratura é maior nos homens do que nas mulheres (Burge *et al.*, 2007).

Nos Estados Unidos, em 2005 os gastos referentes as fraturas osteoporóticas foram superiores a 16,9 bilhões de dólares. Neste mesmo estudo, os pesquisadores realizaram uma projeção dos custos para 2025. Diante das análises, os autores reportaram que, os custos referentes aos tratamentos das fraturas osteoporóticas teriam um crescimento > 48%, um total de aproximadamente 25,3 bilhões de dólares em 2025 (Burge *et al.*, 2007). Neste sentido, Svedbom *et al.* (2013) reportaram que os países da União Europeia gastaram em 2010, aproximadamente 37 bilhões de euros. E, de acordo com as projeções, estes custos aumentem até 25% em 2025 (Svedbom *et al.*, 2013). Dados recentes sobre os custos relacionados a osteoporose na América do Sul, indicam que, especificamente no Brasil, os gastos ultrapassaram as cifras de 310 milhões de dólares em 2010 (Aziziyeh *et al.*, 2019).

A prevalência geral de osteoporose baseada em diferentes estudos na população brasileira variam de 6 a 33% (Marinho *et al.*, 2014). De forma assombrosa, na China a prevalência geral de osteoporose é de 30–40% entre as mulheres e de 10–20% entre os homens com idade  $\geq 50$  anos, isto representa 69,4 milhões de chineses (15,3 milhões de homens e 54,1 milhões de mulheres). Também, outros 200 milhões possuíam osteopenia (Yu e Xia, 2019). Não obstante, nos Estados Unidos no ano de 2010, aproximadamente 10,2 milhões de adultos não institucionalizados  $> 50$  anos tinham osteoporose, destes, 8,2 milhões eram mulheres e 2 milhões homens (Wright *et al.*, 2014).

#### **4.4. Osteoporose na Doença Renal Crônica**

##### *4.4.1. Distúrbio Mineral e Ósseo na Doença Renal Crônica*

Distúrbios no metabolismo mineral e ósseo ocorrem no início da DRC e progredem de acordo com o declínio da função renal. O termo “Distúrbio Mineral e Ósseo da Doença Renal Crônica” (DMO–DRC) é definido como distúrbios sistêmicos do metabolismo mineral e ósseo, manifestada por uma ou pela combinação dos seguintes distúrbios: alterações nas concentrações séricas de cálcio, fósforo, hormônio da paratireoide (PTH), metabolismo da vitamina D, fator de crescimento fibroblástico-23 (FGF23), formação óssea, mineralização do osso, volume ósseo, ou força óssea e calcificação vascular ou de outro tecido mole (Moe *et al.*, 2006).

DMO–DRC são complicações comuns em todos os estágios na DRC e suas consequências são graves, incluindo a causa de morbidade, aumento no risco de quedas e mortalidade (Sidibé *et al.*, 2019). Essas alterações, assim como outros fatores que estão associados ao estado urêmico das pessoas com DRC, afetam a saúde óssea e resultam em uma complexa mudança no osso, que tem sido associada com o espectro da osteodistrofia renal.

A osteodistrofia renal é uma alteração da morfologia óssea em pacientes com DRC. É uma medida do componente esquelético do DRC-DMO avaliado por histomorfometria de biópsia óssea. O espectro da osteodistrofia renal incluem a osteíte fibrosa

(hiperparatireoidismo), osteomalácia, doença óssea adinâmica e osteodistrofia renal mista (combinação de duas ou mais anormalidades) (Ketteler *et al.*, 2017).

#### 4.4.2. Diagnóstico da Osteoporose associada à Doença Renal Crônica

O diagnóstico de osteoporose associado à DRC pode ser baseado nas diretrizes do KDIGO (2017), que recomenda a medição da DMO para avaliar o risco de fratura em pacientes com DMO–DRC e/ou fatores de risco clínicos para osteoporose (Ketteler *et al.*, 2017). Vale destacar que historicamente a avaliação da DMO e o risco de fraturas pelo DEXA em pessoas com DRC foram controversos. De fato, há época, haviam poucos estudos, em sua totalidade transversais. Nestes estudos, o DEXA não discriminou fraturas prevalentes, e as medições de DMO não prediziam o tipo de osteodistrofia renal. Não sendo uma surpresa pelo delineamento dos estudos e pelas limitações do instrumento utilizado.

Contudo, estudos recentes e com delineamento longitudinal demonstraram que a DMO medida pelo DEXA predizem fraturas em pacientes com DRC entre os estágios 3a–5D (Iimori *et al.*, 2012; Naylor *et al.*, 2015; West *et al.*, 2015; Yencheq, Robert H. *et al.*, 2012). Devido a estas robustas evidências, em sua nova e revisada edição do guia para diagnóstico, avaliação, prevenção e tratamento da DRC-DMO, foram inseridas orientações para que se realize avaliações da DMO em pacientes com DRC em estágios 3a–5D (Ketteler *et al.*, 2017). Todavia, a avaliação da DMO pelo DEXA na população com DRC apresenta algumas limitações. Primeiramente, a DMO avaliada pelo DEXA reflete a quantidade de osso por área, expressa em gramas por centímetro ao quadrado ( $\text{g}/\text{cm}^2$ ), no entanto, este é apenas um aspecto da força óssea. Segundo, o DEXA não distingue osso cortical (compacto) e osso trabecular (esponjoso). Terceiro, o DEXA não avalia a microarquitetura óssea (qualidade óssea) ou a renovação óssea (“*turnover*”), sendo um fator importante para esta população que apresenta sérias alterações no metabolismo mineral e ósseo.

Adicionalmente, na população em geral, os fatores de risco clínicos para fraturas foram combinados em um algoritmo de previsão denominado *Fracture Risk Assessment Tool* (FRAX), desenvolvido pela OMS. O objetivo do instrumento FRAX é avaliar o risco de fraturas de pessoas com base em modelos que integram fatores clínicos com ou sem a avaliação da DMO. Os fatores de risco para fraturas utilizados no FRAX incluem idade,



índice de massa corporal, histórico familiar, alcoolismo, tabagismo, uso de glicocorticoides, artrite reumatoide e sexo. Ademais, no instrumento possui a opção de dizer “sim” ou “não” à osteoporose secundária, incluindo a diabetes *mellitus*, osteogênese imperfeita, hipertireoidismo crônico, hipogonadismo, menopausa prematura, desnutrição crônica ou má absorção e doença hepática crônica.

Notavelmente, não há presença da DRC aos fatores secundários de osteoporose. Apesar da ausência da DRC nos algoritmos, estudos prévios demonstraram que o uso do FRAX discrimina aqueles com e sem fratura em diferentes estágios da DRC e transplantados, demonstrando sua importante utilidade clínica. Ademais, a adição de DMO do paciente no instrumento, melhora a previsão do risco de fratura (Naylor *et al.*, 2015; Whitlock *et al.*, 2019).

#### 4.4.3. *Epidemiologia e Custos da Osteoporose associada à Doença Renal Crônica*

Dados do *National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES), sugerem que a DRC e a osteoporose são altamente co-prevalentes (Klawansky, Komaroff, Cavanaugh, Mitchell, David Y., *et al.*, 2003; Nickolas, Thomas L., McMahon e Shane, 2006). Entre os participantes do NHANES III, a osteoporose foi até duas vezes mais comum naqueles com a TFGe < 60 mL/min/1.73m<sup>2</sup> quando comparados aqueles com TFGe > 60 mL/min/1.73m<sup>2</sup> (Nickolas, Thomas L., McMahon e Shane, 2006). Outro achado do estudo relatou que a prevalência de osteoporose em mulheres entre 20 e 80 anos com moderada redução da TFG (35–60 mL/min/1.73m<sup>2</sup>) foi de 85% (IC 95%: 79–91%) e, 24% (IC 95%: 19–29%) com grave redução da TFG (< 35 mL/min/1.73m<sup>2</sup>). Por outro lado, a prevalência de osteoporose em homens foi inferior, 46,5% e 11% com moderada e grave redução da TFG tinham osteoporose, respectivamente (Klawansky, Komaroff, Cavanaugh, Mitchell, David Y., *et al.*, 2003). Nahar *et al.* (2017) reportou a prevalência de osteoporose de 31,8% em pacientes com DRC nos estágios G3–5 (Najar, Mir e Muzamil, 2017).

Neste sentido, Carbonara e colaboradores utilizando o Registro Brasileiro de Biópsia Óssea (REBRABO), um banco de dados eletrônico que contém dados clínicos, laboratoriais, de imagem e histológicos de pacientes com DMO-DRC submetidos a biópsia óssea no Brasil, descreveram o perfil epidemiológico de osteodistrofia renal de 260 pacientes com DRC em

estágio 3a–5D em um *follow-up* de 12–30 meses. A osteoporose foi diagnosticada em 44% da amostra, também, foi identificado que o tempo de diálise foi um preditor independente de osteoporose (Carbonara *et al.*, 2019).

Os dados referentes aos custos assistenciais à saúde relacionados a fratura osteoporótica em pacientes com DRC são escassos. Embora, em 2010, foi reportado que os custos associados aos cuidados de saúde após fratura nos pacientes com DRC ultrapassaram 600 milhões de dólares nos Estados Unidos (Kim *et al.*, 2016). Como demonstrado a osteoporose associada à DRC torna-se um grave problema de saúde pública mundial e promove altos custos assistenciais, portanto, é urgente que as entidades nefrológicas, assim como os médicos nefrologistas, diagnostiquem, avaliem, previnam e tratem a osteoporose em pessoas com DRC independente do estágio da doença (Khairallah e Nickolas, 2018).

## 5 MÉTODOS

### 5.1. Registro e protocolo

Este estudo foi registrado no portal do *International Prospective Register of Systematic Reviews* com o número [CRD42020211077](#) ([ANEXO I](#)) e previamente publicado (Duarte *et al.*, 2021). Ademais, a condução do estudo foi desenvolvida seguindo as recomendações de duas diretrizes para revisões sistemáticas e meta-análises de estudos epidemiológicos observacionais que relatam dados de prevalência, foram eles: *Joana Briggs Institute* (JBI) e *Meta-Analysis of Observational Studies in Epidemiology* (Munn *et al.*, 2015; Stroup *et al.*, 2000).

### 5.2. Bases de dados e estratégia de busca

Foi conduzida uma busca sistemática nas seguintes bases de dados: *MEDLINE* (1950-2020), *EMBASE* (1947-2020), *Web of Science* (1945-2020), *CINAHL* (1982-2020) e *LILACS* (1982-2020) utilizando termos relevantes relacionados a osteoporose e doença renal crônica em inglês desde o início da existência da base de dados específica até o dia 01 de fevereiro de 2020. A estratégia de busca detalhada é apresentada no [ANEXO II](#). Previamente, a estratégia de busca foi discutida e revisada entre os membros do grupo de estudos e colaboradores internacionais. Para condução deste processo, foi utilizado o programa *Endnote X8* (*Thompson Reuters, Philadelphia, PA*) e duplicatas foram removidas.

### 5.3. Critérios de elegibilidade

Para reduzir as inconsistências nas seleções dos estudos, dois pesquisadores independentes revisaram os títulos e resumos dos 50 primeiros artigos e em caso de divergências, foram resolvidas através de discussões. A partir disto, estes mesmos pesquisadores de forma independente avaliaram os títulos e resumos de todos os artigos encontrados na busca. Baseado em critérios predefinidos, os artigos com informações suficientes, a leitura do texto completo foi realizada. Adicionalmente, uma busca secundária foi conduzida para identificar estudos adicionais nas referências dos estudos incluídos. Quaisquer discordâncias entre os pesquisadores, foram resolvidas com base em discussões.

Quando necessário, uma terceira revisora foi envolvida. Para publicações que não eram escritas em inglês ou português, a ferramenta *Google Translate* foi utilizada adequadamente. Como proposto pelo JBI, foram incluídos aqueles estudos que atendessem aos critérios de elegibilidade, como a condição, contexto e população previamente definidos (Munn *et al.*, 2015). Para condução deste processo, foi utilizado o programa [COVIDENCE](#), versão v2679 0625dbe5 (*Veritas Health Innovation, Melbourne, Austrália*).

### 5.3.1 Condição

Foram incluídos estudos observacionais (transversais, coorte ou caso controle) que reportassem a prevalência de osteoporose de acordo com os critérios da OMS. Operacionalmente, a OMS define a osteoporose como uma condição em que os valores de DMO é igual ou inferior a 2,5 desvios-padrões ( $T\text{-score} \leq -2,5$ ) da média de uma população jovem, avaliada por meio do DEXA (Kanis *et al.*, 1994).

### 5.3.2 Contexto

Nenhuma restrição foi aplicada quanto ao contexto dos estudos incluídos (urbano e rural). Estudos realizados em ambiente hospitalar, clínicas de HD, acadêmicos, na comunidade ou outros, foram incluídos.

### 5.3.3 População

Foram incluídos adultos ( $\geq 18$  anos) com DRC entre o estágio 3a ao 5 ( $\text{TFGe} \leq 59$  ml/min por  $1,73 \text{ m}^2$ ), incluindo aqueles em terapias renais substitutivas (hemodiálise, diálise peritoneal ou transplante renal).

### 5.3.4 Critérios de exclusão

Os estudos foram excluídos se incluíssem população animal, artigos duplicados, sem texto completo, manuscritos não publicados (*pré-prints*), resultados oriundos do mesmo banco de dados e impossibilidade de tradução de artigos que não fossem escritos em inglês com a ferramenta *Google Translate*.

#### 5.4. Extração dos dados

Previamente ao início da extração dos dados, foi realizado um piloto com a tabela de extração dos dados elaborada com um número reduzido dos estudos incluídos. Em seguida, compartilhada e discutida com um segundo pesquisador. Em caso de alguma informação julgada como relevante e que não havia sido incluída na tabela de extração, esta variável foi inserida. Por outro lado, informações julgadas e discutidas como desnecessárias, tais variáveis foram excluídas da tabela.

Após este processo, informações relevantes dos estudos incluídos como características da amostra, aspectos metodológicos, informações gerais e desfecho, foram extraídas pelo pesquisador responsável e inseridas em uma planilha no *Microsoft Excel* 2019. Para reduzir o risco de erros e aumentar a acurácia das informações coletadas, um segundo pesquisador realizou a dupla verificação e caso identificado alguma discrepância, os ajustes foram realizados por meio de discussões. Especificamente para os estudos de coorte (retrospectivos ou prospectivos), foram extraídos os dados de linha de base (*baseline*). Por fim, estudos com resultados advindos do mesmo banco de dados, apenas aqueles com melhor detalhamento metodológico ou maior prevalência do desfecho avaliado, suas respectivas informações foram extraídas. Para cada estudo incluído foram extraídas as seguintes informações:

- a) Informações gerais: primeiro(a) autor(a), país, ano de publicação;
- b) Características do estudo: delineamento, ambiente e região geográfica;
- c) Características dos participantes: idade (média ou mediana), sexo (proporções dos participantes do sexo feminino), estágio(s) da DRC e tipo(s) de terapia renal substitutiva;
- d) Diagnóstico de osteoporose: equipamento e sítio(s) ósseo(s) avaliado(s);
- e) Desfecho: Prevalência de osteoporose;
- f) Condições clínicas da amostra (p. ex. uso de medicamentos para DMO-DRC).

Quando apenas reportado os dados primários (tamanho da amostra e número de desfechos), estes, foram utilizados para calcular as estimativas de prevalência. Em caso de informações adicionais, os autores(as) correspondentes foram contatados(as) via e-mail. Uma vez que os autores não respondessem em uma semana, um segundo e-mail foi enviado

como lembrete. Ao final da segunda semana, não havendo respostas, foram utilizados os dados disponíveis. A frequência de resposta foi de 16,7% (15/90).

### **5.5. Avaliação da qualidade metodológica dos estudos incluídos**

Dois pesquisadores independentes realizaram a avaliação da qualidade metodológica dos estudos incluídos utilizando a lista de verificação do JBI, ferramenta desenvolvida para avaliação crítica da qualidade metodológica de estudos que relatam dados de prevalência (Munn *et al.*, 2015). Esta lista de verificação é composta por nove itens e, para cada item, o estudo recebe um “sim”, “não”, “pouco claro” ou “não se aplica”. Quanto maior o número de respostas “sim”, melhor a qualidade do estudo. Quaisquer discrepâncias entre os pesquisadores foram resolvidas por meio de discussão. Os estudos com valor total  $< 5$  e  $\geq 5$  foram definidos como estudos de baixa e alta qualidade, respectivamente.

### **5.6. Análise estatística**

Previamente a realização da meta-análise geral agrupada, como preconizado pelo JBI e discutida no estudo de Barendregt *et al.* (2013), em meta-análises de prevalência, quando estimativas de um estudo incluído na meta-análise é extrema, ou seja, 0% ou 100%, a variância desse estudo é reduzida para 0, tornando o peso do estudo superestimado na meta-análise. Portanto, conduzimos todas as meta-análises utilizando a transformação de *Freeman-Tukey double arcsine* para minimizar a influência dos estudos com estimativas de prevalência extremas sobre a estimativa geral. A transformação de *Freeman-Tukey double arcsine* estabiliza as variâncias de proporções específicas de cada estudo (Barendregt *et al.*, 2013; Munn *et al.*, 2015).

Posteriormente, a estimativa geral, ou seja, a prevalência global de osteoporose em pacientes com DRC foi calculada por meio de meta-análise utilizando o modelo de efeito randômico (ou aleatório) através do método *DerSimonian-Laird*, uma vez que a prevalência de osteoporose variou entre os estudos, bem como as diferenças geográficas e áreas socioeconômicas (DerSimonian e Laird, 1986). Nos estudos que avaliaram um ou pelo menos dois sítios ósseos que não apresentaram a prevalência geral entre todos os sítios, utilizamos

os resultados de maior prevalência, independentemente do sítio ósseo mensurado. Ademais, estes estudos foram incluídos nas meta-análises de subgrupos de acordo com os sítios ósseos.

Para as meta-análises estratificadas pelos estágios da DRC (3a ao 5), tipo de terapia renal substitutiva, sexo, qualidade metodológica e tamanho amostral, estimamos um mínimo de dois estudos para a justificação das respectivas análises. Quando um único estudo relatou simultaneamente uma prevalência de osteoporose em grupos de pacientes em diferentes estágios da DRC e/ou terapia renal substitutiva, estes estudos foram incluídos em uma mesma meta-análise com estimativas separadas.

Os resultados da estimativa global de osteoporose, bem como as meta-análises estratificadas, foram apresentados em *forest plots* como proporções (expressas como porcentagem) com intervalos de confiança de 95% (IC de 95%). Adicionalmente, as estimativas individuais de cada estudo incluído nas respectivas meta-análises também foram calculadas e apresentadas como proporções com seu respectivo IC de 95%.

As fontes potenciais de heterogeneidade entre os estudos foram avaliadas pelo teste *Q* de *Cochrane* (que verifica a presença de heterogeneidade) e estatísticas  $I^2$  (que mostra a quantidade de heterogeneidade entre os estudos). Para o teste *Q* de *Cochrane* um valor de  $P < 0,10$  foi considerado para uma heterogeneidade estatisticamente significativa entre os estudos para as estimativas de prevalência (Higgins e Thompson, 2002). O  $I^2$  fornece a porcentagem de variabilidade devido à heterogeneidade. Valores  $I^2$  de 25%, 50% e 75%, são considerados como uma evidência de baixa, moderada e alta heterogeneidade, respectivamente.

O viés de publicação foi avaliado por meio do gráfico de *Doi* e o índice de assimetria de Luis Furuya-Kanamori (índice LFK). Na presença de simetria, pode-se concluir que não há viés de publicação, mas, na ausência de simetria, pode-se esperar viés de publicação. Este viés de publicação foi medido pelo índice de assimetria (índice LFK). Um índice LFK dentro de  $\pm 1$ , fora de  $\pm 1$ , mas dentro de  $\pm 2$ , e  $> \pm 2$  significa nenhuma assimetria, assimetria menor e assimetria maior, respectivamente (Barendregt *et al.*, 2013).

Para avaliar o nível de concordância entre avaliadores para inclusão dos estudos, foi utilizado o coeficiente Kappa (*k*) de Cohen's (Landis e Koch, 1977). Todas as meta-análises foram conduzidas utilizando o programa [MetaXL](#) versão 5.3 (*EpiGear, QLD, Austrália*). O

programa *Statistical Package for the Social Sciences* (versão 26.0, *IBM Corp., Armonk, NY, USA*) foi utilizado para os cálculos da média de idade, bem como para os cálculos da mediana do tamanho amostral e *score* da qualidade metodológica dos estudos incluídos.



## 6 RESULTADOS

### 6.1. Resultados das buscas nas bases de dados

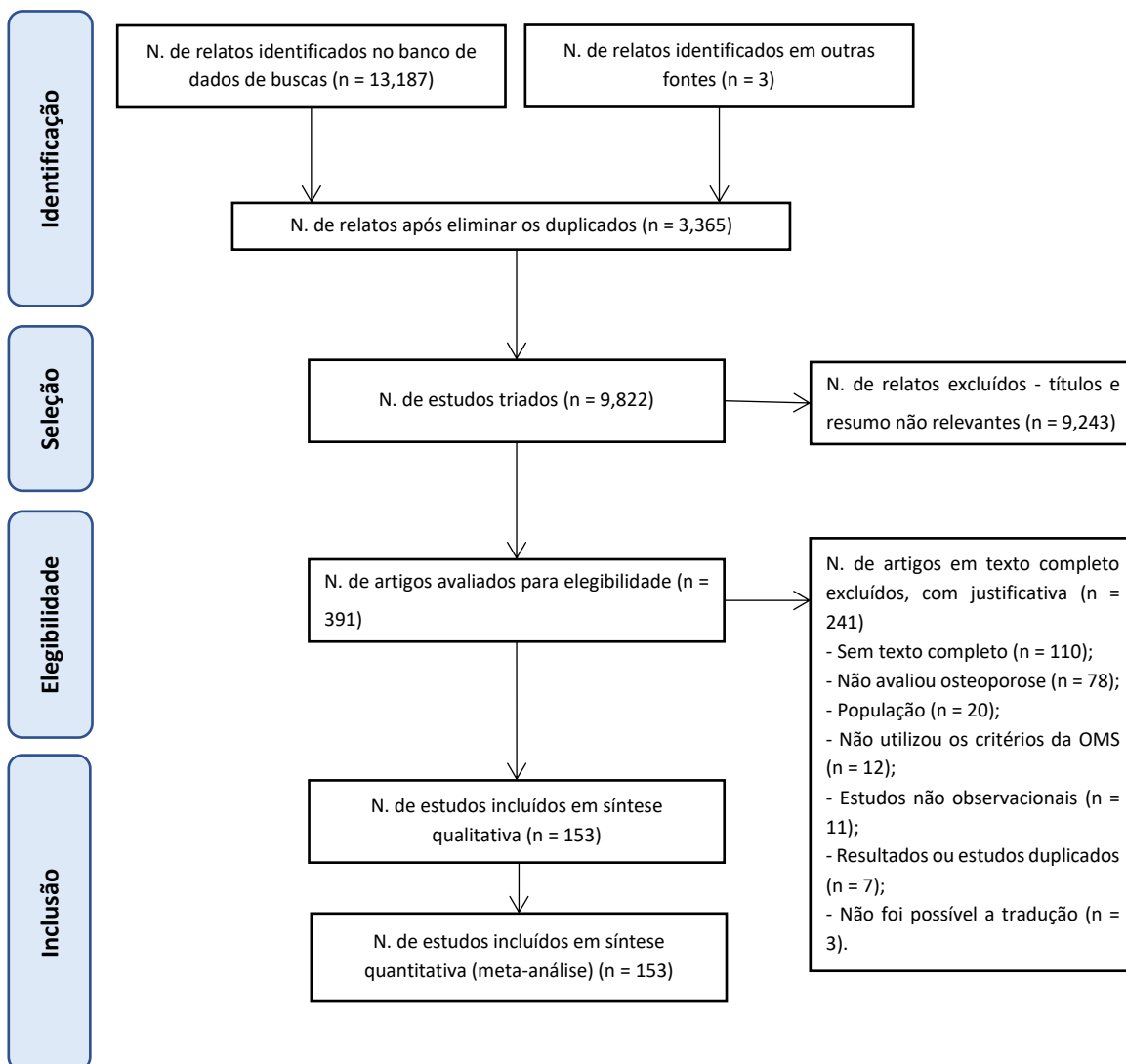
Após aplicada a estratégia de buscas em todas as bases de dados, foram encontrados no total 13,187 estudos; a distribuição destes estudos de acordo com cada base de dados eletrônica está apresentada na Tabela 1.

**Tabela 1. Distribuição do número de referências encontradas a partir das buscas em cada base de dados eletrônica.**

Base de dados	Referências
<i>MEDLINE</i> (OvidSP)	2,311
<i>Embase</i> (OvidSP)	4,813
<i>CINAHL</i> (Ebsco)	642
<i>LILACS</i> (BVS)	59
<i>Web of Science</i>	5,362
Total	13,187

Após aplicada a remoção das duplicatas (3,365 estudos), restaram 9,822 para triagem. Posteriormente a leitura dos títulos e resumos, 9,243 foram considerados irrelevantes e assim foram excluídos. No total, 391 estudos foram avaliados para elegibilidade, e após leitura completa dos textos, 241 foram excluídos. Vale destacar que dois estudos adicionais foram identificados após a busca manual nas referências dos estudos potencialmente elegíveis (Rix *et al.*, 1999; Urena, 2003). Um total de 153 estudos preencheram nossos critérios de inclusão, com um total de 78,092 participantes (25,523 com DRC) em 42 países diferentes nos 5 continentes. A concordância entre avaliadores para a seleção dos estudos foi alta ( $\kappa = 0,90$ ). As características de cada estudo incluído estão apresentadas no [ANEXO III](#). O fluxograma de todos os processos de seleção dos estudos é detalhado na Figura 4.

Figura 4. Fluxograma PRISMA com as etapas de buscas, seleção, elegibilidade e inclusão dos estudos



OMS, Organização Mundial de Saúde.

## 6.2. Características gerais dos estudos incluídos

Entre os estudos incluídos, 108 (70,6%) tinham como delineamento metodológico o tipo transversal, 43 eram estudos de coorte (28,1%) e 2 estudos do tipo caso controle (1,3%). A grande maioria dos estudos foram escritos em Inglês, apenas 2 estudos estavam escritos em turco e espanhol, respectivamente (Özdemir e Bilgiç, 2010; Rivadeneira *et al.*, 2004). Com base nos 126 estudos que apresentaram a idade em média e desvio padrão, foi identificado uma média de idade geral de 51 anos (IC 95% 49,4 – 52,6). A mediana do

tamanho amostral entre todos os estudos foi de 89 participantes, variando de 19 a 24,002 participantes.

Dos 126 estudos que incluíram apenas pacientes em HD, DP, Tx ou estágio conservador (3 ao 4) na amostra, 46 estudos (30,1%) incluíram apenas pacientes em HD, 9 estudos com pacientes apenas em DP (5,9%), 66 estudos com pacientes Tx (43,1%) e por fim, 8 estudos com pacientes em estágio conservador (5,2%). Os demais estudos (n=24 estudos) incluíram um ou mais dos estágios da DRC (DRC agrupado) em sua amostra (15,7%).

Oito estudos incluíram apenas homens na amostra (283 participantes) (Davina *et al.*, 2017; Lima *et al.*, 2016; Mirfakhraee *et al.*, 2012; Roe *et al.*, 2005). Por outro lado, 5 estudos incluíram apenas mulheres na amostra (5,205 participantes) (Gómez-Islas *et al.*, 2020; Kinsella *et al.*, 2010; Malmgren *et al.*, 2017; Parker *et al.*, 1999; Wu *et al.*, 2010).

Geograficamente, dos estudos incluídos na meta-análise de prevalência global, a maior parte eram da Ásia (12 países) compreendendo no total 58,659 participantes, enquanto 20 países eram da Europa (12,439 participantes), 3 países da América do Norte (4,345 participantes), 4 países da América do Sul (1,773 participantes), 1 país da Oceania (394 participantes), 1 país da África (190 participantes) e 1 estudo internacional (292 participantes). O número total de participantes com DRC nos estudos foi de 25,523, destes, um total de 11,589 mulheres com DRC (45,4%). A Tabela 2 apresenta a quantidade de estudos e a porcentagem representativa de cada país no número total de estudos incluídos.

**Tabela 2. Número de estudos incluídos de acordo com os países.**

<b>País</b>	<b>Número de estudos</b>	<b>Percentual (%)</b>
Argentina	1	0,7
Austrália	5	3,3
Bélgica	1	0,7
Brasil	5	3,3
Canadá	4	2,6
China	6	3,9
Croácia	2	1,3
República Tcheca	4	2,6
Dinamarca	2	1,3
Ecuador	1	0,7

Egito	2	1,3
França	6	3,9
Alemanha	3	2,0
Grécia	2	1,3
Índia	5	3,3
Irã	5	3,3
Irlanda	2	1,3
Itália	3	2,0
Japão	3	2,0
Letônia	1	0,7
Líbano	1	0,7
México	1	0,7
Holanda	2	1,3
Noruega	2	1,3
Palestina	1	0,7
Peru	1	0,7
Polônia	3	2,0
Portugal	2	1,3
República da Macedônia	1	0,7
Arábia Saudita	1	0,7
Eslovênia	2	1,3
Coréia do Sul	10	6,5
Espanha	6	3,9
Suécia	4	2,6
Suíça	1	0,7
Taiwan	11	7,2
Tailândia	3	2,0
Tunísia	2	1,3
Turquia	21	13,7
Reino Unido	6	3,9
Estados Unidos	8	5,2
Multicêntrico (Canadá, Grécia e Turquia)	1	0,7
Total	153	100%

Como observado na Tabela 2, grande parte dos estudos incluídos eram da Turquia (13,7%), seguidos por Taiwan (7,2%) e Coréia do Sul (6,5%). Apenas um estudo multicêntrico internacional, entre Canadá, Grécia e Turquia foi incluído.

### 6.3. Avaliação da qualidade metodológica dos estudos incluídos

Os resultados detalhados da avaliação da qualidade metodológica de cada estudo incluído estão sumarizados no [ANEXO IV](#). A mediana de pontuação da qualidade metodológica dos estudos foi de 5, com o valor mínimo de 3 e máximo de 8 pontos. Dos 153 estudos incluídos, apenas dois estudos (1,3%) atingiram a pontuação máxima (Evenepoel, Claes, Meijers, Laurent, Michaël R., *et al.*, 2019; Myong *et al.*, 2013). Onze estudos tiveram a pontuação mínima de três (7,2%). Dentre os critérios de avaliação metodológica, o critério menos pontuado foi em relação ao recrutamento amostral, 90,2% dos estudos tinham amostra não probabilística, apenas 15 estudos tiveram amostra randomizadas ou populacionais.

### 6.4. Meta-análises

#### 6.4.1. Prevalência global de osteoporose

No total, 153 estudos reportaram a prevalência de osteoporose de acordo com os critérios da OMS e assim foram considerados para a meta-análise de prevalência global. As referências utilizadas nas múltiplas meta-análises são reportadas no [APÊNDICE A](#). A Tabela 3 apresenta a prevalência global de osteoporose em pacientes com DRC.

**Tabela 3. Prevalência global de osteoporose em pacientes com doença renal crônica**

Estágio	Número de artigos	Participantes (n)	Casos (n)	$I^2$	Prevalência, % (IC 95%)
Total	153	78,092	5,991	99%	24,8 (21,6–28,0)

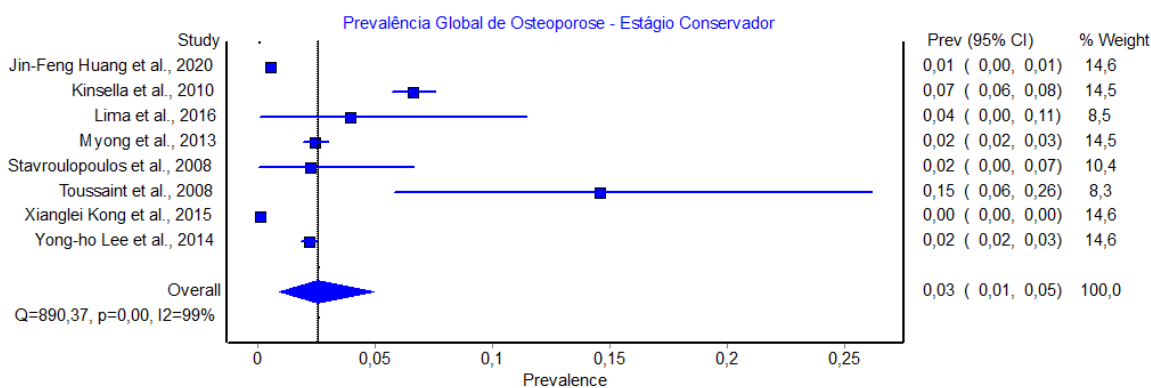
A prevalência global de osteoporose em pacientes com DRC foi de 24,8% (IC 95%: 21,6–28,0%) com uma alta heterogeneidade entre as estimativas dos estudos ( $Q = 14205,8$ ;  $I^2 = 99\%$ ;  $p < 0,001$ ), compreendendo no total 78,092 participantes (5,991 com osteoporose). Dentre os estudos incluídos na meta-análise de prevalência global, 72 estudos que reportaram a prevalência geral de osteoporose em pelo menos dois sítios ósseos, 35 no sítio ósseo colo do fêmur, 31 na coluna, 8 no rádio região distal, 3 no antebraço, um no quadril, 1 no rádio

região medial e um no quadril total. A avaliação do risco de viés entre os estudos através do gráfico do índice LFK encontra-se no [ANEXO V](#).

#### 6.4.2. Prevalência global de osteoporose de acordo com os estágios da doença renal crônica e terapias renais substitutivas

Com o intuito de prover ao leitor informações adicionais acerca da prevalência de osteoporose na DRC, análises de subgrupos de acordo com os estágios da DRC, incluindo as terapias renais substitutivas também foram realizadas a partir dos estudos incluídos na meta-análise de prevalência global. Nesse sentido, a Figura 6 mostra os resultados da prevalência de osteoporose dos estudos que incluíram apenas pacientes em estágio conservador (3a ao 5).

**Figura 6. Prevalência de osteoporose na população adulta com doença renal crônica em estágio conservador**



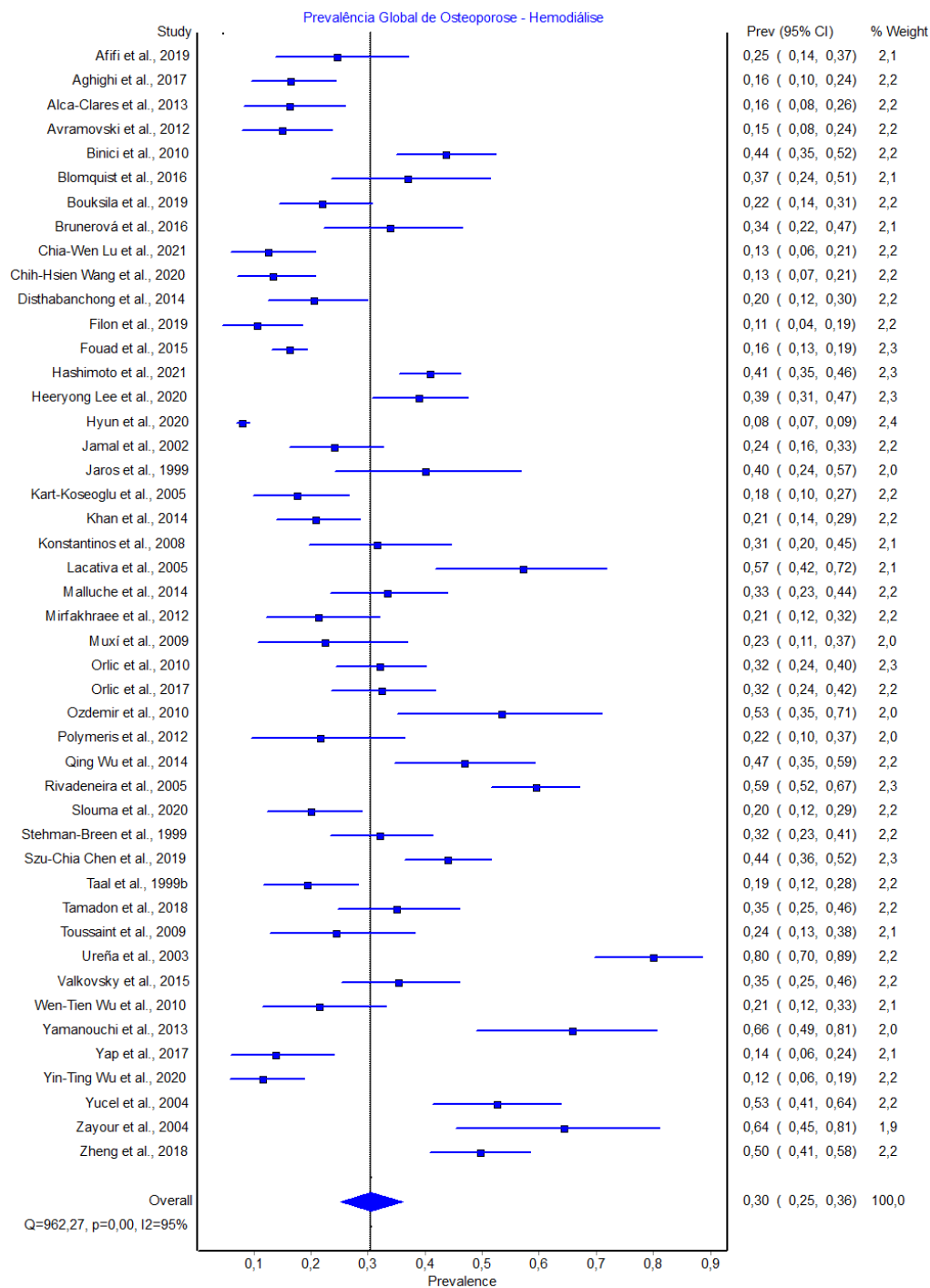
**Legenda:** Gráfico de floresta mostrando a prevalência de osteoporose em pacientes com doença renal crônica em estágio conservador (3a ao 4). Tradução para o Português: **Study**, Estudo; **% weight**, % do peso; **Overall**, Geral/global/total; **Prevalence**, Prevalência. **Prev**, Prevalência.

A prevalência global de osteoporose em indivíduos no estágio conservador (3a ao 4) foi de 2,6% (IC 95%: 0,9–4,9%) com uma alta heterogeneidade entre as estimativas ( $Q = 890,4$ ;  $I^2 = 99\%$ ;  $p < 0,001$ ; LFK = 6,0), compreendendo 8 estudos com 48,279 participantes (505 com osteoporose).

A Figura 7 apresenta o *forest plot* com os resultados da prevalência global de osteoporose nos estudos que incluíram apenas pacientes em HD. Como visto na Figura 7, a

prevalência global de osteoporose nos pacientes em HD foi de 30,5% (IC 95%: 25,0–36,2%), também com uma alta heterogeneidade entre as estimativas ( $Q = 962,3$ ;  $I^2 = 95\%$ ;  $p < 0,001$ ; LFK = 3,28), compreendendo 46 estudos com 6,432 participantes (1,482 com osteoporose).

**Figura 7. Prevalência global de osteoporose na população adulta com doença renal crônica em hemodiálise**

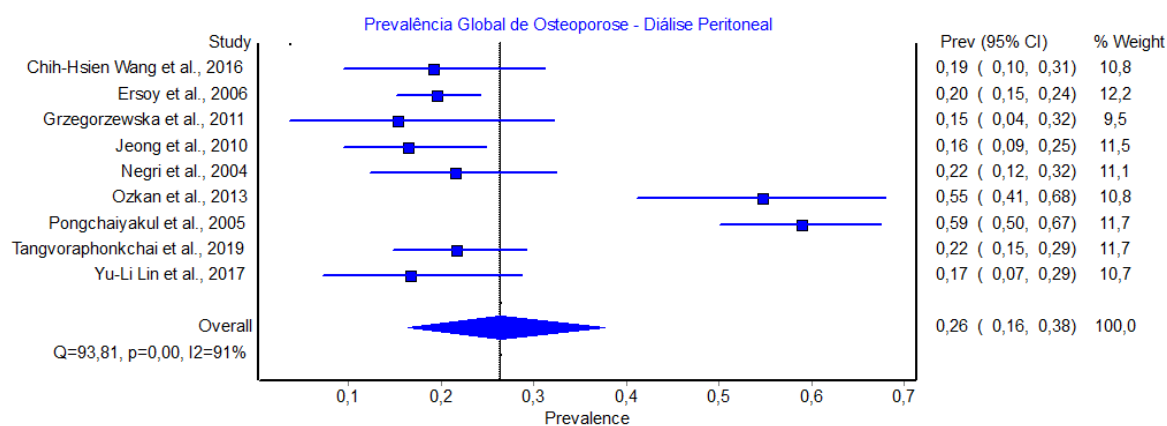


**Legenda:** Gráfico de floresta mostrando a prevalência de osteoporose em pacientes com doença renal crônica em hemodiálise. Tradução para o Português: **Study**, Estudo; **% weight**, % do peso; **Overall**, Geral/global/total; **Prevalence**, Prevalência. **HD**, hemodiálise; **Prev**, Prevalência.



Os resultados da meta-análise da prevalência global de osteoporose em pacientes em diálise peritoneal são exibidos na Figura 8. A prevalência global de osteoporose nos pacientes em diálise peritoneal foi de 26,4% (IC 95%: 16,5%–37,7%) com uma alta heterogeneidade entre as estimativas ( $Q = 93,8$ ;  $I^2 = 91\%$ ;  $p < 0,001$ ; LFK = 1,25), compreendendo 9 estudos com 876 participantes (237 com osteoporose).

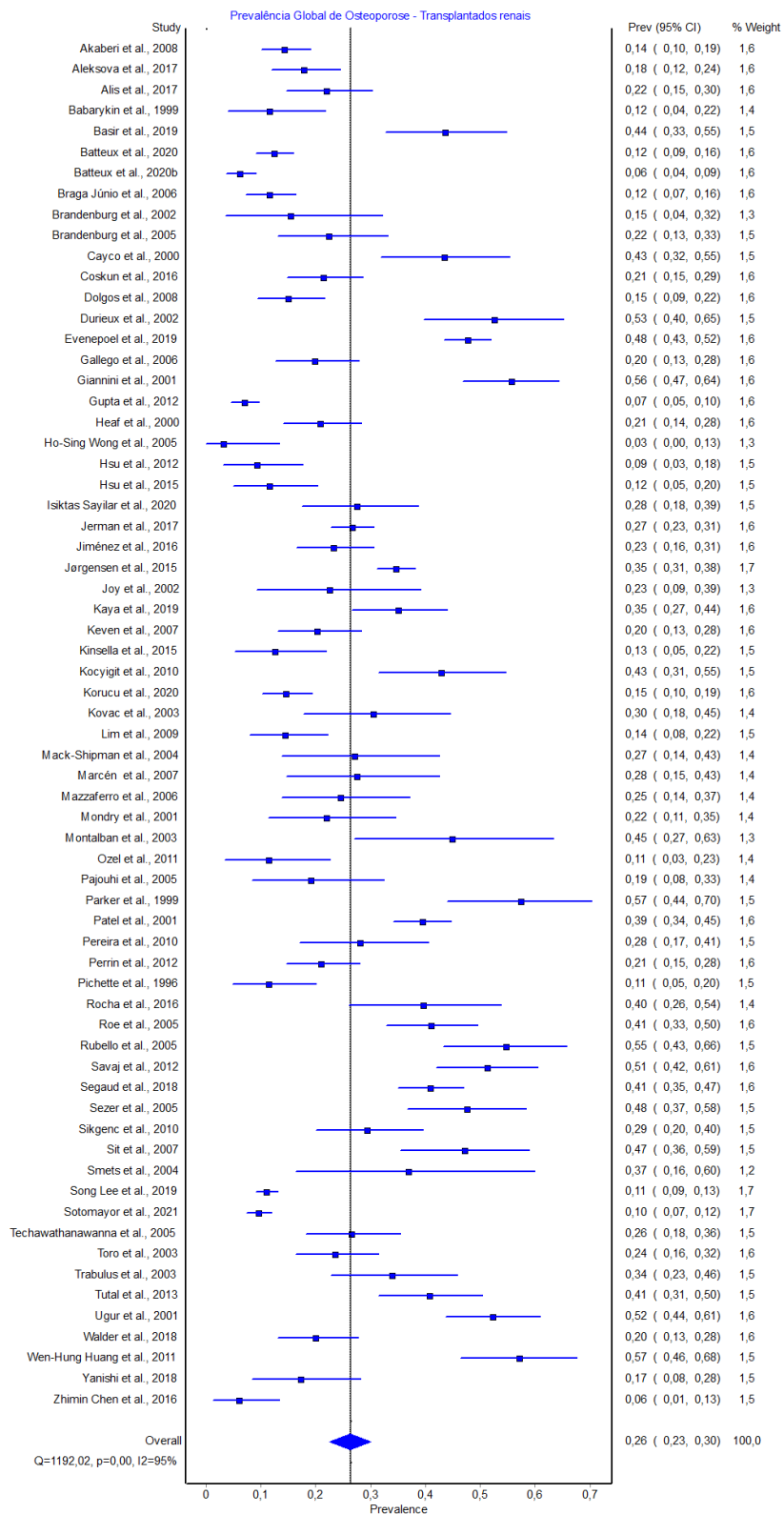
**Figura 8. Prevalência global de osteoporose na população adulta com doença renal crônica em diálise peritoneal**



**Legenda:** Gráfico de floresta mostrando a prevalência de osteoporose em pacientes com doença renal crônica em diálise peritoneal. Tradução para o Português: **Study**, Estudo; **% weight**, % do peso; **Overall**, Geral/global/total; **Prevalence**, Prevalência. **DP**, diálise peritoneal; **Prev**, Prevalência.

A Figura 9 apresenta o *forest plot* com os resultados da prevalência global de osteoporose nos estudos que incluíram apenas pacientes transplantados renais. A prevalência de osteoporose nos pacientes Tx foi de 26,3% (IC 95%: 22,6–30,2%) com uma alta heterogeneidade entre as estimativas ( $Q = 1192,0$ ;  $I^2 = 94,5\%$ ;  $p < 0,001$ ; LFK = 1,81), compreendendo 66 estudos com 9,879 participantes (2,453 com osteoporose).

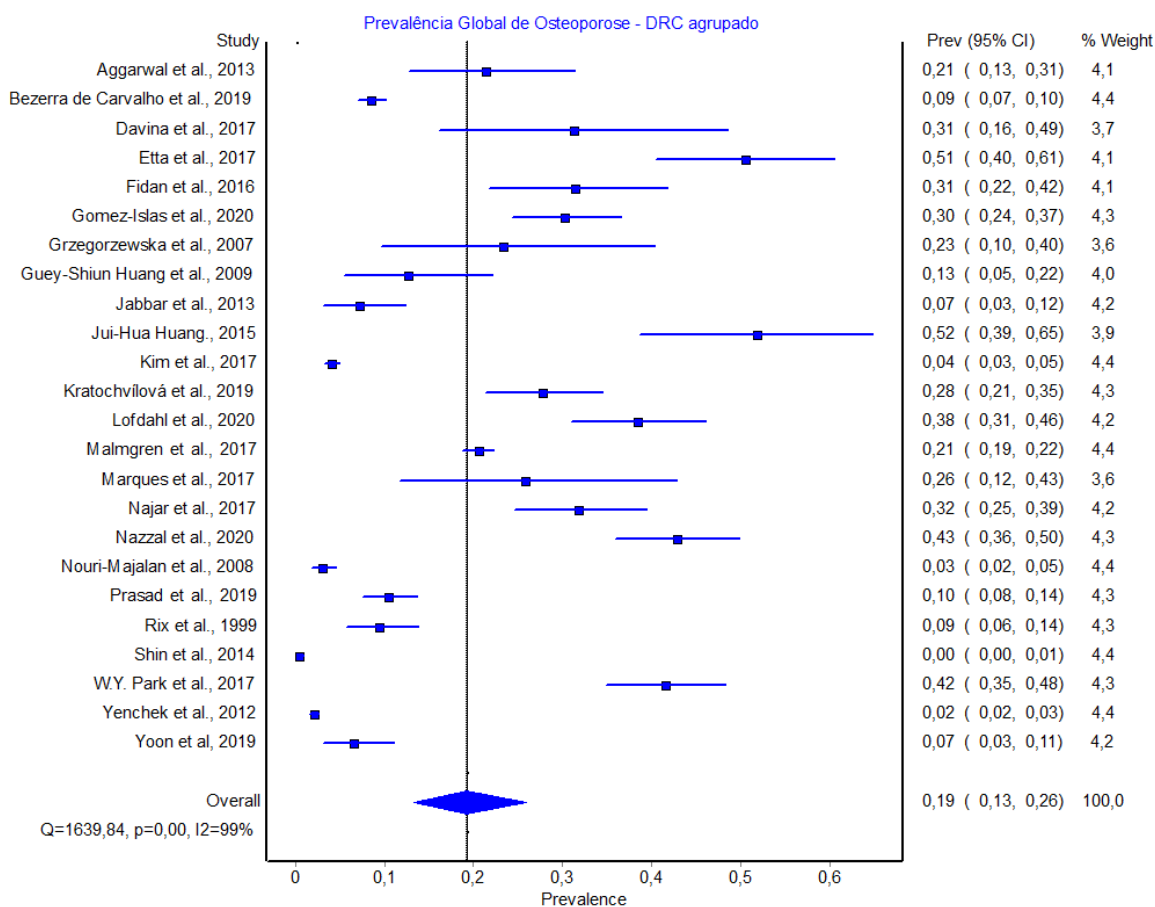
**Figura 9. Prevalência global de osteoporose na população adulta com transplante renal**



**Legenda:** Gráfico de floresta mostrando a prevalência global de osteoporose em pacientes transplantados renais. Tradução para o Português: **Study**, Estudo; **% weight**, % do peso; **Overall**, Geral/global/total; **Prevalence**, Prevalência. **Prev**, Prevalência.

A Figura 10 mostra o *forest plot* com os resultados da prevalência global de osteoporose nos estudos que incluíram dois ou mais estágios da DRC (agrupado). Quando agrupados os estudos que incluíram dois ou mais estágios da DRC, a prevalência de osteoporose foi de 19,2% (IC 95%: 13,3–25,9%) com uma alta heterogeneidade entre as estimativas ( $Q = 1639,8$ ;  $I^2 = 98,6\%$ ;  $p < 0,001$ ; LFK = 6,17), compreendendo 24 estudos com 12,626 participantes (1,314 com osteoporose).

**Figura 10. Prevalência global de osteoporose na população adulta com doença renal crônica em estágios agrupados (dois ou mais estágios no mesmo estudo)**



**Legenda:** Gráfico de floresta mostrando a prevalência de osteoporose em pacientes com DRC em estágios agrupados. Tradução para o Português: **Study**, Estudo; **% weight**, % do peso; **Overall**, Geral/global/total;

**Prevalence**, Prevalência. **D**, Diálise; **HD**, Hemodiálise; **PD**, Diálise peritoneal; **Tx**, Transplante Renal, **Prev**, Prevalência.

### 6.4.3. Prevalência de osteoporose em homens e mulheres de acordo com os estágios da doença renal crônica

Trinta e cinco estudos apresentaram de forma estratificada a prevalência de osteoporose em homens com DRC na amostra. Os resultados de prevalência de osteoporose em homens de acordo com o estágio da DRC estão apresentados na Tabela 4. Como observado na Tabela 4, a prevalência de osteoporose em homens com DRC foi de 23,7% (IC 95%: 16,4–31,8%) com uma alta heterogeneidade entre as estimativas ( $Q = 2046,3$ ;  $I^2 = 98,3\%$ ;  $p < 0,001$ ; LFK = 7,19), compreendendo 10,494 homens, destes, 840 com osteoporose. A prevalência de osteoporose em homens em diálise peritoneal e transplantados foram semelhantes. Em relação a prevalência de osteoporose em mulheres, 38 estudos reportam estes resultados de forma estratificada.

**Tabela 4. Prevalência de osteoporose em homens de acordo com os estágios da doença renal crônica e terapias renais substitutivas**

Estágio	Número de artigos	Participantes homens (n)	Casos (n)	$I^2$	Prevalência, % (IC 95%)
Conservador (3a ao 4)	2	6,967	161	100%	3,2 (0–15,5)
Hemodiálise	14	1,490	207	94%	18,2 (9,0–29,0)
Diálise peritoneal	3	205	50	93%	38,6 (4,6–77,0)
Transplante Renal	13	1,156	371	97%	35,7 (18,3–54,4)
DRC agrupado	3	676	51	97%	10,6 (0–31,8)
Total	35	10,494	840	98%	23,7 (16,4–31,8)

**DRC**, Doença Renal Crônica.

Os resultados de prevalência de osteoporose em mulheres com DRC de acordo com os estágios da DRC estão exibidos na Tabela 5. Como observado, a prevalência de osteoporose em mulheres com DRC foi de 32,3% (IC 95%: 25,4–39,5%) com uma alta heterogeneidade entre as estimativas ( $Q = 1594,5$ ;  $I^2 = 97,7\%$ ;  $p < 0,001$ ; LFK = 6,79), compreendendo 11,177 mulheres, destas, 1,151 com osteoporose.

**Tabela 5. Prevalência de osteoporose em mulheres de acordo com os estágios da doença renal crônica e terapias renais substitutivas**

Estágio	Número de artigos	Participantes mulheres (n)	Casos (n)	$I^2$	Prevalência, % (IC 95%)
Conservador (3a ao 4)	2	7,273	403	100%	7,5 (0–29,0)
Hemodiálise	16	1,880	345	95%	38,8 (25,6–52,5)
Díálise peritoneal	3	205	50	57%	25,5 (15,8–36,2)
Transplante Renal	14	903	257	88%	35,0 (25,5–44,9)
DRC agrupado	3	916	96	87%	17,5 (5,1–32,4)
Total	38	11,177	1,151	98%	32,3 (25,4–39,5)

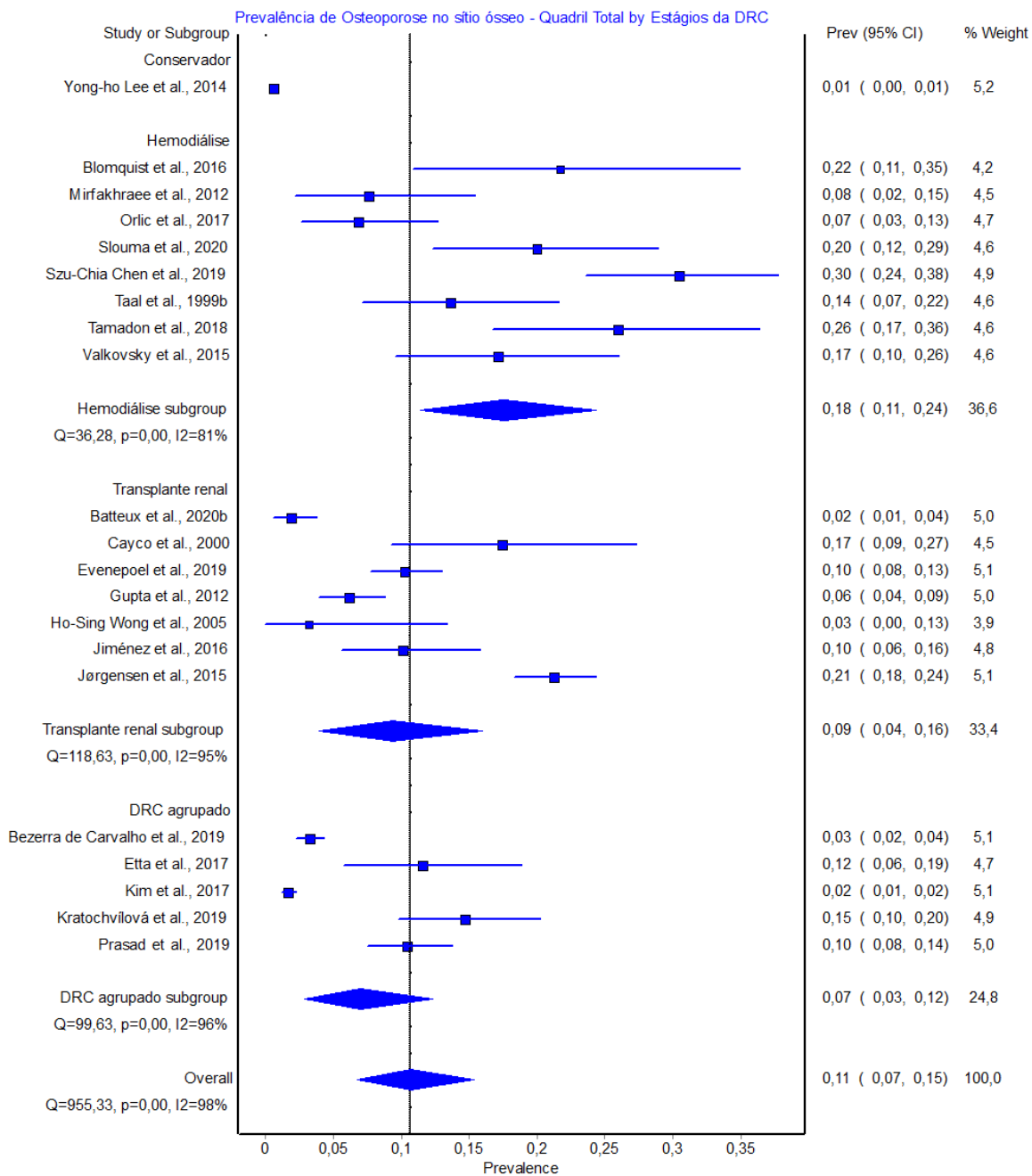
DRC, Doença Renal Crônica.

#### 6.4.4. Prevalência de osteoporose de acordo com os sítios ósseos

##### 6.4.4.1. Prevalência de osteoporose no quadril e quadril total de acordo com os estágios da DRC

A Figura 13 apresenta os resultados de prevalência de osteoporose no sítio ósseo quadril total de acordo com os estágios da DRC. A prevalência de osteoporose no quadril total foi de 10,7% (IC 95%: 6,8–15,3%) com uma alta heterogeneidade entre as estimativas ( $Q = 955,3$ ;  $I^2 = 98\%$ ;  $p < 0,001$ ; LFK = 6,05). Foram incluídos 21 estudos, compreendendo 13,876 participantes (589 com osteoporose).

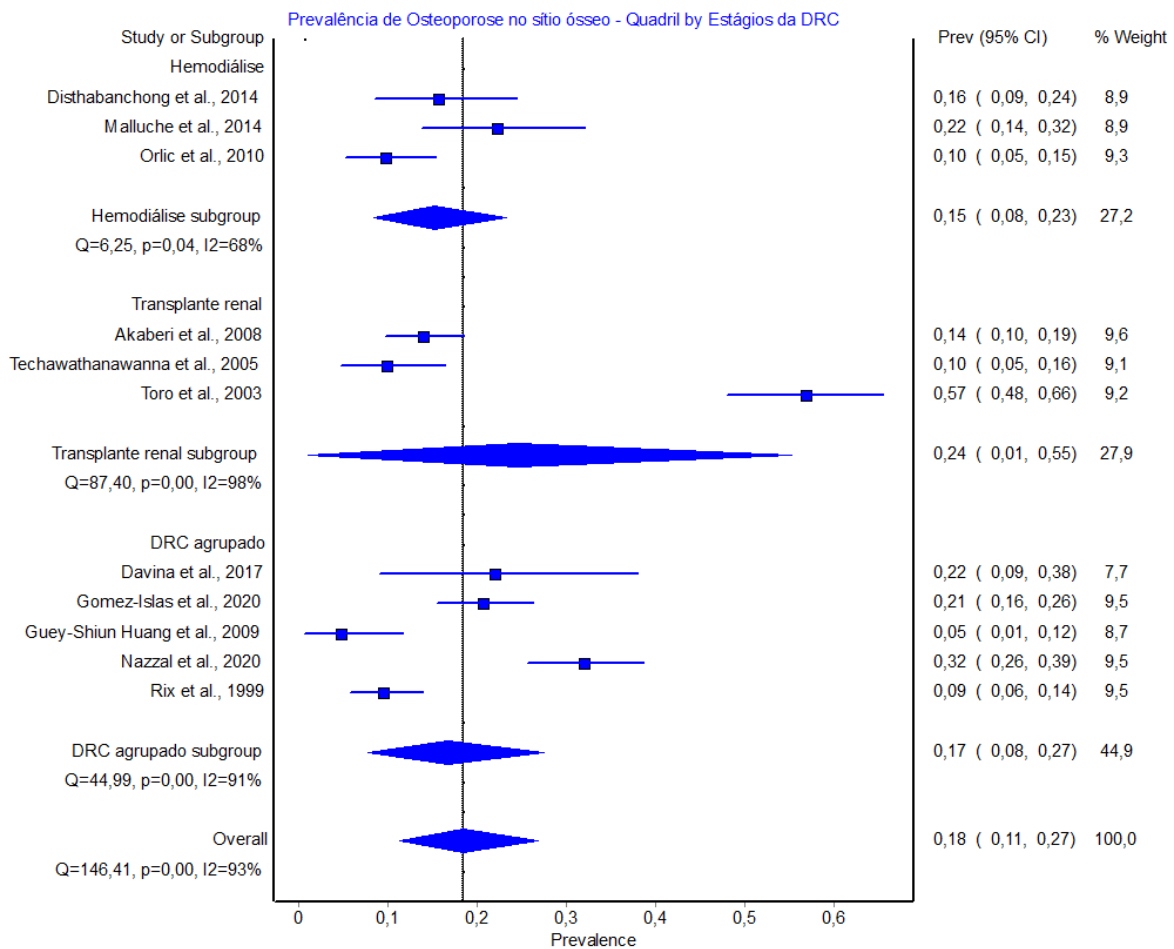
**Figura 13. Prevalência de osteoporose no quadril total de acordo com os estágios da doença renal crônica e terapias renais substitutivas**



**Legenda:** Gráfico de floresta mostrando a prevalência geral de osteoporose no quadril total de acordo com os diferentes estágios da doença renal crônica. Tradução para o Português: **Study or Subgrupo**, Estudo ou Subgrupo; **% weight**, % do peso; **Overall**, Geral/global/total; **Prevalence**, Prevalência; **Subgrupo**, Subgrupo; **By:** Pelo. **Prev**, Prevalência; **DRC**, Doença Renal Crônica.

A Figura 14 apresenta os resultados de prevalência de osteoporose no sítio ósseo quadril de acordo com os estágios da DRC. A prevalência de osteoporose no quadril foi de 18,4% (IC 95%: 11,2–26,8%) com uma alta heterogeneidade entre as estimativas ( $Q = 146,4$ ;  $I^2 = 93,2\%$ ;  $p < 0,001$ ; LFK = 0,49). Foram incluídos 11 estudos, compreendendo um total de 1,470 participantes (293 com osteoporose).

**Figura 14. Prevalência de osteoporose no quadril de acordo com os estágios da doença renal crônica e terapias renais substitutivas**



**Legenda:** Gráfico de floresta mostrando a prevalência de osteoporose no quadril de acordo com os diferentes estágios da doença renal crônica. Tradução para o Português: **Study or Subgrupo**, Estudo ou Subgrupo; **% weight**, % do peso; **Overall**, Geral/global/total; **Prevalence**, Prevalência; **Subgrupo**, Subgrupo; **By:** Pelo. **Prev**, Prevalência; **DRC**, Doença Renal Crônica.

#### 6.4.4.2. Prevalência de osteoporose na coluna lombar de acordo com os estágios da DRC e terapias renais substitutivas

No total 91 estudos reportaram a prevalência de osteoporose na coluna, região lombar, compreendendo 49,057 participantes. A Tabela 6 apresenta os resultados de prevalência de osteoporose na coluna, região lombar de acordo com os estágios da DRC. A prevalência geral de osteoporose na coluna, região lombar foi de 17,1% (IC 95%: 13,9–20,5%) com uma alta heterogeneidade entre as estimativas ( $Q = 5953,0$ ;  $I^2 = 99\%$ ;  $p < 0,001$ ; LFK = 7,22). A prevalência foi diferente entre os estágios da DRC, sendo maior nos pacientes em diálise peritoneal.

**Tabela 6. Prevalência de osteoporose na coluna lombar de acordo com os estágios da doença renal crônica e terapias renais substitutivas**

Estágio	Número de artigos	Participantes (n)	Casos (n)	$I^2$	Prevalência, % (IC 95%)
Conservador (3a ao 4)	3	35,100	74	97%	0,3 (0–1,0)
Hemodiálise	25	2,035	334	60%	15,8 (13,4–18,5)
Diálise peritoneal	7	797	188	93%	21,9 (11,0–34,1)
Transplante Renal	40	5,551	1,036	91%	19,5 (16,0–23,2)
DRC agrupado	16	5,574	554	97%	16,6 (10,7–23,0)
Total	91	49,057	2,169	99%	17,1 (13,9–20,5)

DRC, Doença Renal Crônica.

#### 6.4.4.3. Prevalência de osteoporose no colo do fêmur de acordo com os estágios da DRC e terapias renais substitutivas

Em geral, foram incluídos na meta-análise de subgrupo, 79 estudos que reportaram a prevalência de osteoporose no colo do fêmur, compreendendo 35,014 participantes (2,795 com osteoporose). A Tabela 7 apresenta os resultados de prevalência de osteoporose no colo do fêmur de acordo com os estágios da DRC. A prevalência geral de osteoporose no colo do fêmur foi de 19,7% (IC 95%: 16,1–23,5%) com uma alta heterogeneidade entre as estimativas ( $Q = 4972,0$ ;  $I^2 = 98,4\%$ ;  $p < 0,001$ ; LFK = 6,69). Notoriamente, a prevalência de osteoporose no colo do fêmur foi maior entre os pacientes com DRC em HD.



**Tabela 7. Prevalência de osteoporose no colo do fêmur de acordo com os estágios da doença renal crônica e terapias renais substitutivas**

Estágio	Número de artigos	Participantes (n)	Casos (n)	$I^2$	Prevalência, % (IC 95%)
Conservador (3a ao 4)	4	18,136	213	97%	2,1 (0,5–4,3)
Hemodiálise	22	1,922	568	88%	26,3 (20,6–32,4)
Diálise peritoneal	6	723	147	77%	18,1 (12,0–24,8)
Transplante Renal	35	5,591	1,017	93%	19,9 (15,8–24,3)
DRC agrupado	12	8,642	846	99%	16,1 (8,5–24,6)
Total	79	35,014	2,791	98%	19,7 (16,1–23,5)

DRC, Doença Renal Crônica.

#### 6.4.5. Prevalência de osteoporose em pacientes com doença renal crônica de acordo com os continentes

Todos os 153 estudos foram incluídos na meta-análise para verificar a prevalência de osteoporose de acordo com a localização geográfica. A Tabela 8 apresenta os resultados da meta-análise da prevalência de osteoporose de acordo com a localização geográfica. Os resultados apresentados na Tabela 8 mostram que a prevalência de osteoporose em pacientes com DRC foi maior no continente Europeu em relação aos demais continentes, por outro lado, a Oceania apresentou a menor prevalência. Importante, apenas um estudo multicêntrico entre Canadá, Grécia e Turquia foi incluído.

**Tabela 8. Prevalência de osteoporose em pacientes com doença renal crônica de acordo com a localização geográfica**

Subgrupos	Número de artigos	Tamanho amostral, (n)	Casos	$I^2$	Prevalência, % (IC 95%)
<i>Continentes</i>					
Asia	69	58,659	2,578	99%	25,1 (21,0–29,4)
Europa	55	12,439	2,616	96%	26,1 (21,8–30,5)
América do Sul	8	1,773	272	97%	23,3 (9,3–39,1)
América do Norte	13	4,345	362	98%	21,6 (12,0–32,1)
Oceania	5	394	66	0%	17,0 (13,4–20,8)
África	2	190	40	0%	21,3 (15,7–27,3)
Multinacional	1	292	57	-	19,6 (15,2–24,3)
Total	153	78,092	5,991	99%	24,8 (21,6–28,0)

#### 6.4.6. Prevalência de osteoporose de acordo com a qualidade metodológica dos estudos

Como forma adicional para explorar potenciais fatores para alta heterogeneidade entre os estudos, realizamos análises de subgrupo também de acordo com a qualidade metodológica dos estudos incluídos. Os resultados estão apresentados na Tabela 9.

Foram identificados 74 estudos com baixa qualidade metodológica. A partir da prevalência agrupada foi observado uma prevalência de 28,9% (IC 95%: 23,4–34,7), com uma alta heterogeneidade entre os estudos ( $Q = 2011,6$ ;  $I^2 = 96,4\%$ ;  $p < 0,001$ ; LFK = 2,02), enquanto os estudos de alta qualidade metodológica foi observado uma prevalência geral de 21,6% (IC 95%: 17,8–25,5), com uma alta heterogeneidade entre os estudos ( $Q = 10300,6$ ;  $I^2 = 99,2\%$ ;  $p < 0,001$ ; LFK = 6,72). Quarenta e um estudos com amostra representativa foram incluídos na meta-análise, a partir da prevalência agrupada foi identificada uma prevalência de 16,2 (IC 95%: 12,1–20,7), com uma alta heterogeneidade entre os estudos ( $Q = 8323,2$ ;  $I^2 = 99,5\%$ ;  $p < 0,001$ ).

**Tabela 9. Prevalência de osteoporose de acordo com a qualidade metodológica e tamanho amostral dos estudos**

Nível	Número de artigos	$I^2$	Prevalência, % (IC 95%)
Baixa qualidade (< 5)	74	96%	28,9 (23,4–34,7)
Alta qualidade ( $\geq 5$ )	80	99%	21,6 (17,8–25,5)
Participantes $\geq 142$	41	99%	16,2 (12,1–20,7)
Participantes < 142	112	89%	28,4 (25,1–31,3)

## 7 DISCUSSÃO

O objetivo da presente dissertação foi verificar a prevalência global de osteoporose em pacientes com doença renal crônica por meio de uma abrangente revisão sistemática com meta-análise. Adicionalmente, foram realizadas análises de subgrupo para investigar a prevalência de osteoporose de acordo com os estágios da DRC, tipo de terapia renal substitutiva, sexo, sítios ósseos, qualidade metodológica e por localização geográfica. Como principal achado do estudo, foi identificado uma prevalência global de osteoporose na população adulta com DRC de 24,8% (IC 95%: 21,6–28,0%). A prevalência de osteoporose variou entre os estágios da DRC. Adicionalmente, através das análises de subgrupo os resultados apontam para uma possível maior prevalência de osteoporose em mulheres, em especial realizando HD. De acordo com as medidas de DMO, percebe-se uma tendência de maior prevalência de osteoporose no sítio ósseo colo do fêmur. Por fim, observou-se uma semelhança entre as estimativas de prevalência de osteoporose em pessoas com DRC no continente asiático e europeu.

Em consonância com prévias revisões sistemáticas com meta-análise que realizaram estimativas de prevalência de osteoporose em outras populações (Chen, Li e Hu, 2016b; Duggan *et al.*, 2014; Ganji *et al.*, 2019; Paccou *et al.*, 2010; Parizad *et al.*, 2019; Wright *et al.*, 2014), foi identificado no presente estudo uma alta prevalência de osteoporose em pacientes com DRC, notoriamente naqueles em terapias renais substitutivas. Uma meta-análise, incluindo 86 estudos e um total de 103 mil participantes, observou uma prevalência global de osteoporose na população geral de 18,3% (IC 95%: 16,2–20,7) (Salari *et al.*, 2021).

Pacientes com DRC apresentam uma série de alterações nos mais diversos processos fisiológicos, dentre os quais pode-se destacar os DMO-DRC. Estudos prévios evidenciam que as implicações negativas na força óssea (qualidade e conteúdo ósseo) ocorrem mesmo nos estágios iniciais da DRC e estão associadas as mudanças nos aspectos hormonais, no metabolismo mineral e ósseo, causando graves consequências nestes pacientes, como o elevado risco de quedas, fraturas e, consequentemente elevada mortalidade (Klawansky, Komaroff, Cavanaugh, Mitchell, David Y, *et al.*, 2003). Neste sentido, em observação aos

resultados encontrados no estudo de Salari *et al.* (2021), não foi uma surpresa que a prevalência de osteoporose na população com DRC foi maior.

Por meio das análises de subgrupo foi observado uma variação entre as estimativas de acordo com os estágios da DRC e terapias renais substitutivas. Os resultados demonstraram uma possível maior prevalência de osteoporose nos estudos incluindo pacientes em terapias renais substitutivas em relação aos estudos incluindo pacientes em estágio conservador. De fato, evidências anteriores demonstram veementemente associações negativas entre a DMO e estágios da DRC (Aggarwal *et al.*, 2013b; Huang *et al.*, 2020; Pan e Loke, 2018). Além do mais, em comparação a população sem DRC, a prevalência de osteoporose tem se demonstrado superior (Huang *et al.*, 2020; Klawansky, Komaroff, Cavanaugh, Mitchell, David Y, *et al.*, 2003; Pan e Loke, 2018). Por consequência da progressão da DRC, várias alterações hormonais e bioquímicas, como hiperfosfatemia, hipocalcemia, aumento do fator de crescimento de FGF-23 e níveis de PTH, bem como anormalidades na concentração de vitamina D, têm sido associadas a perda de massa óssea, podendo em partes, explicar esta tendência de maior prevalência nos estágios mais avançados (Cannata-Andía *et al.*, 2020). Adicionalmente, pacientes em estágios avançados apresentam um risco de fratura não vertebral de 4 a 6 vezes maior em relação a grupos controles, mesmo pareados por idade e gênero (Jadoul *et al.*, 2006).

Além disso, os resultados mostraram uma alta prevalência de osteoporose em pacientes em diálise peritoneal. Estas estimativas elevadas podem estar relacionadas principalmente as complicações metabólicas como a hipocalcemia e níveis elevados níveis de PTH, no entanto, muitos outros fatores de risco como a idade, estado nutricional, menopausa, peso corporal e índice de massa corporal também têm sido associados a osteoporose nesta população (Lin *et al.*, 2017; Özkan *et al.*, 2013). A hipocalcemia é uma complicação comum em pacientes que realizam diálise peritoneal, tendo em vista que o dialisador peritoneal não contém potássio, desta forma, é esperado que os níveis deste mineral, principalmente naqueles pacientes que realizam diálise contínua, tornam-se mais propensos a hipocalcemia (Teitelbaum, 2021). Esta baixa disponibilidade sérica de cálcio no sangue ocasiona respostas hormonais detectadas pelos receptores sensíveis ao cálcio. Pequenas reduções nas concentrações extracelulares de cálcio detectadas pelos receptores

sensíveis ao cálcio, estimulam as glândulas paratireoides a aumentar de poucos segundos a minutos a produção de PTH, deste modo, reestabelecendo os níveis de cálcio sérico. De forma sustentada, estes complexos mecanismos que envolvem a interação de diferentes órgãos, não conseguem suprir de forma adequada o controle do metabolismo mineral e ósseo em pacientes com DRC, desta forma, afetando a capacidade de remodelação do osso, de modo que a reabsorção do osso é maior que a sua formação, criando um balanço negativo, contribuindo assim para a patogênese da osteoporose.

A perda de massa óssea é inevitável durante o processo de envelhecimento. Fatores hormonais como os níveis elevados de PTH, metabolismo da vitamina D prejudicado e reduções dos esteroides sexuais (hipogonadismo), induzem a aceleração de reabsorção óssea (Barnsley *et al.*, 2021). Em mulheres, as chances de desenvolvimento da osteoporose são de até 4 vezes maiores em comparação aos homens (Barnsley *et al.*, 2021). Não obstante, em nossos achados foi observado uma maior prevalência de osteoporose em mulheres com DRC em relação aos homens. Mulheres com DRC, principalmente realizando alguma terapia renal substitutiva, podem iniciar o período menopáusico precocemente (Kramer, Curhan e Singh, 2003). O cessamento na produção de estrogênio é um potencial influenciador na elevada taxa de reabsorção óssea. O estrogênio tem um papel significativo na prevenção da reabsorção óssea por inibir a ação dos osteoclastos, células especializadas em realizar a reabsorção de matriz óssea. Nesta lógica, Sugiya *et al.* (2011) evidenciaram que em mulheres com DRC na pós-menopausa, maiores níveis de estradiol foram associados positivamente aos valores de DMO (Sugiya *et al.*, 2011). No entanto, as descobertas acerca de quais mecanismos ocorrem estas mudanças até o presente momento não foram totalmente elucidados, porém, fatores como a obesidade, diabetes *mellitus* e o uso de glicocorticoides, podem contribuir nestes distúrbios gonodais, resultando em prejuízos na integridade óssea (Jørgensen *et al.*, 2021).

No presente estudo, não foi possível a realização de uma meta-análise estratificada de acordo com o período pré, perimenopausa ou pós-menopausa devido à falta das informações estratificadas de prevalência para tais condições específicas (p. ex., período de transição menopáusico) o que impossibilitou tais análises. Todavia, dentre os estudos incluídos na revisão, apenas um estudo reportou que houve reposição hormonal de estrogênio em toda a amostra do sexo feminino (Cayco *et al.*, 2000). Com base nestes achados, dada a

atual prevalência de osteoporose em mulheres com DRC, torna-se importante medidas preventivas e de controle, por meio de programas de prevenção e tratamentos eficazes de serem priorizados na conduta clínica, mas também em pesquisas, bem como uma maior conscientização dos pacientes em relação a osteoporose.

Tendo em vista a variedade de sítios ósseos avaliados para diagnóstico de osteoporose entre os estudos, foram realizadas análises de subgrupo de acordo com o sítio ósseo. Por meio das análises, os resultados apontam para uma possível maior prevalência de osteoporose no colo do fêmur em comparação aos demais sítios ósseos avaliados. Em comparação a população geral, as mudanças nas estruturas do osso cortical e trabecular em pacientes com DRC são dessemelhantes. Em 1994, as recomendações da OMS para as medições de DMO como diagnóstico de osteoporose priorizavam os sítios ósseos como coluna, quadril ou antebraço (Kanis *et al.*, 1994). Entretanto, em 2008 houve uma nova recomendação onde o colo do fêmur foi proposto como um novo local de medição. A justificativa se atribui pelo fato de que a DMO do colo do fêmur prediz o risco de fraturas de quadril ou grandes fraturas osteoporóticas de forma semelhante em ambos os sexos (Kanis *et al.*, 2008). No entanto, na população com DRC estas possíveis associações ainda não foram exploradas.

Em humanos, aproximadamente 80% do esqueleto é composto por osso cortical (compacto) e o restante por osso trabecular (esponjoso), no entanto, isto pode variar entre alguns sítios ósseos. A parte central do esqueleto humano possui uma maior proporção de osso trabecular, enquanto os ossos das extremidades distais possuem grande proporção de tecido ósseo cortical. Estas distinções são de extrema importância, pois acreditava-se que o processo de reabsorção óssea em pacientes com DRC no tecido trabecular eram mais expressivas em relação a parte cortical (Ott, 2009). Contudo, evidências robustas e contemporâneas demonstram que, em contraste a perda mais acelerada no osso trabecular como observado em idosos, em pacientes com DRC observa-se uma maior preservação da área trabecular e uma perda mais acelerada de osso cortical, estas descobertas foram observadas de maneiras semelhantes por meio de imagem de alta resolução e por biópsias ósseas (Nickolas *et al.*, 2013; Sharma *et al.*, 2018). Entretanto, o osso trabecular expande em volume, não em conteúdo ósseo em pacientes no estágio avançado da DRC (Malluche *et al.*, 2018). De fato, no presente estudo identificamos uma prevalência maior de osteoporose nos

sítios ósseos com maior conteúdo cortical como o colo do fêmur e quadril em relação aos sítios com maior conteúdo trabecular como a coluna. Uma possível explicação fisiológica para esta perda mais atenuada de osso trabecular em pacientes com DRC em comparação a população em geral, pode ser explicada pelos efeitos da produção exacerbada de PTH, um hormônio que exerce efeitos anabólicos no osso trabecular, por outro lado, possui efeitos contrários (catabólico) no osso cortical (Iseri *et al.*, 2020). Contudo, este quadro de forma sustentada, notoriamente vista em pacientes com DRC, acarreta em grandes consequências como o hiperparatiroidismo secundário, considerado um distúrbio comum em pacientes com DRC, que pode ser explicado, em partes, pela retenção de fósforo (hiperfosfatemia), reduções nos níveis de calcitriol e hiperplasia das glândulas paratireoides devido a sua hiperativação (Martin e González, 2007).

Outro importante achado do presente estudo, foi a observação da prevalência de osteoporose semelhante nas populações com DRC situadas no continente Asiático e Europeu. No entanto, na população em geral, as estimativas de prevalência de osteoporose são discrepantes. Chen *et al.* (2016) por meio de uma revisão sistemática com meta-análise identificou uma prevalência geral de 17,0 % (IC 95%: 13,3–21,0%) em chineses sem DRC (Chen, Li e Hu, 2016). No continente europeu as estimativas variam entre 9% a 35% (Hernlund *et al.*, 2013). Diversos fatores podem estar relacionados a uma possível maior prevalência de osteoporose em pacientes com DRC no continente Europeu e Asiático em relação aos demais continentes observados. Fatores como o estilo de vida, exposição ao sol, fatores sociodemográficos e socioeconômicos, como também fatores não modificáveis, podem ter implicado nestes resultados, bem como uma subnotificação. Contudo, a grande maioria dos estudos não reportaram tais informações. Desta forma, faz-se necessário estudos para melhor explorar e elucidar estas disparidades, assim como, maiores iniciativas para diagnóstico da osteoporose como medidas preventivas e de controle epidemiológico nos continentes com baixo número de estudos.

Nas últimas décadas, as descobertas sobre a patogênese da osteoporose na DRC progrediram (Hruska *et al.*, 2017; Hsu, Chen e Chen, 2020). Discussões sobre a classificação da osteoporose tornar-se uma das manifestações da osteodistrofia renal ainda são amplamente realizadas. No entanto, é prudente reconhecer que alguns fatores de risco para

osteoporose em pacientes com DRC não se diferem da população em geral. A osteoporose pode ser por causa primária ou secundária em pacientes com DRC por compartilharem mecanismos semelhantes (Evenepoel *et al.*, 2021b; Jørgensen *et al.*, 2021; Moe, 2017). A osteoporose primária é relacionada ao envelhecimento (senil) e pela pós-menopausa, e podem se manifestar de forma precoce em pacientes com DRC, tendo em vista que a DRC é considerada um estado de envelhecimento prematuro (Stenvinkel e Larsson, 2013), o que pode expor esta população ao elevado risco para o desenvolvimento de osteoporose ainda nos estágios iniciais da DRC, no entanto, futuros estudos são necessários para refutar ou não esta especulação. Contudo, identificamos uma prevalência global de osteoporose no estágio conservador de 2,6% (IC 95%: 0,9–4,9%) com uma alta heterogeneidade entre as estimativas ( $I^2 = 99\%$ ;  $p < 0,001$ ), compreendendo apenas 8 estudos. Embora observada uma baixa prevalência em relação as terapias renais substitutivas, vai ao encontro das recomendações preconizadas pelo KDIGO e EUROD sobre a importância das avaliações de DMO e diagnóstico da osteoporose, tendo em vista que, mesmo em estágios iniciais da DRC os fatores de risco para osteoporose são elevados em comparação a população geral (Evenepoel *et al.*, 2021; Ketteler *et al.*, 2017). Adicionalmente, fatores como o hipogonadismo, função muscular, estilo de vida, estado urêmico, nutricional, comorbidades (p. ex., diabetes *mellitus*, lúpus), estado inflamatório e os DMO-DRC são fatores que afetam negativamente os aspectos “quali-quantitativos” do tecido ósseo e que podem aumentar o risco para o desenvolvimento de osteoporose secundária em pacientes com DRC (Jørgensen *et al.*, 2021).

O presente trabalho, de acordo com extensa revisão literária, é o primeiro a reportar dados epidemiológicos sobre a prevalência global de osteoporose na população adulta com DRC. Adicionalmente, foram realizadas buscas em cinco importantes bancos de dados, o que resultou em um substancial número de participantes. As etapas de leitura dos títulos e resumos, avaliação da qualidade metodológica e extração dos dados foram padronizadas e realizadas por dois revisores independentes, contribuindo para a qualidade dos resultados encontrados. Outro ponto forte do presente estudo, foi a identificação das estimativas a partir de diferentes meta-análises. Digno de nota, outra relevância do trabalho diz respeito a identificação das subnotificações ou pela alta prevalência de osteoporose em alguns países do mundo, contribuindo assim para medidas de planejamento de gestões epidemiológicas



desta condição e prioridades de iniciativas de saúde pública e de pesquisas, devem ser consideradas nestas determinadas regiões/países específicos. Além disto, em relação a aplicabilidade prática, diz respeito a propagação destes resultados aos profissionais de saúde para possíveis tomadas de decisões nos cuidados relacionados aos pacientes com DRC frente aos elevados índices de osteoporose e suas possíveis consequências na qualidade de vida nesta população, possibilitando diminuições por internações relacionadas a fraturas osteoporóticas, na incidência de fraturas relacionadas a osteoporose, e atenuando um possível quadro pandêmico desta doença no futuro. Concomitantemente, medidas integrativas para a prevenção, maiores esforços para o diagnóstico e tratamento dos fatores de risco para osteoporose são necessários e devem ser prioridade em projetos de pesquisa e investimentos público no contexto global.

No entanto, algumas limitações devem ser observadas e os presentes resultados devem ser interpretados de forma cautelosa. Primeiro, como esperado, houve uma alta heterogeneidade nas estimativas de prevalência de osteoporose entre os estudos. Embora realizadas múltiplas análises de subgrupos para entender melhor onde a heterogeneidade poderia ter ocorrido, o pequeno número de estudos em algumas análises de subgrupos, variabilidades clínicas e metodológicas, bem como a falta de melhores descrições dos estudos, continuaram a apresentar uma alta heterogeneidade. Em segundo lugar, a maioria dos estudos eram de países ocidentais e poucos dados disponíveis nas regiões da América latina. No entanto, quando observada a prevalência geral entre os demais continentes, não houveram diferenças expressivas. Terceiro, semelhante à maioria das revisões sistemáticas, nosso estudo esteve sujeito ao viés de publicação o que podem ter afetado as estimativas de prevalência. No entanto, tentamos limitar o potencial risco de viés de publicação conduzindo uma análise de subgrupo de acordo com o tamanho amostral julgado como representativo, e de fato foi observado uma prevalência menor, todavia, a elevada heterogeneidade permaneceu. Neste sentido, faz-se necessários estudos com amostras de maior representatividade e com maior rigor metodológico.

## 8 CONCLUSÃO

Com base nos resultados observados, foi possível identificar uma alta prevalência de osteoporose em pacientes com DRC. Adicionalmente, uma provável maior prevalência de osteoporose em função da gravidade da DRC, isto é, uma tendência de maior prevalência nos estágios mais avançados da doença. Com a elevada prevalência de DRC no mundo e sua associação direta nos DMO-DRC, é provável que o número de pessoas com DRC diagnosticados com osteoporose aumente de forma substancial nas próximas décadas. Nesta perspectiva, planejamentos estratégicos para prevenção, diagnóstico precoce e tratamentos, sejam eles farmacológico ou não farmacológico, são imprescindíveis e devem ser considerados pelas autoridades governamentais, pesquisas científicas, e na prática clínica, para que, em última análise, seja possível reduções nos índices de osteoporose na população com DRC, diminuições de seus efeitos adversos e por fim, reduções no ônus decorrente desta condição.

Como recomendação, frente a elevada prevalência de osteoporose e suas repercussões graves na qualidade de vida em pacientes com DRC, encorajamos os pesquisadores e comunidade médica a adotar as recomendações recentes sobre osteoporose na DRC para auxiliar estudos futuros, permitindo comparações entre países e melhor compreensão dos desfechos da osteoporose associada à DRC. Finalmente, preconizamos que a avaliação da saúde óssea seja parte comum e imprescindível entre as avaliações médicas relacionadas a DRC, do mesmo modo que as análises bioquímicas, nutricionais e de função física são indiscutíveis.

## 9 REFERÊNCIAS

ABDELHAFIZ, A. H. *et al.* Chronic Kidney Disease in Older People: Physiology, Pathology or Both? **Nephron Clinical Practice**, v. 116, n. 1, p. c19–c24, 2010.

AGGARWAL, H. K. *et al.* Bone mineral density in patients with predialysis chronic kidney disease. **Renal Failure**, v. 35, n. 8, p. 1105–1111, 2013.

AHLBORG, H. G. *et al.* Bone Loss and Bone Size after Menopause. **New England Journal of Medicine**, v. 349, n. 4, p. 327–334, 24 jul. 2003.

AZIZIYEH, R. *et al.* The burden of osteoporosis in four Latin American countries: Brazil, Mexico, Colombia, and Argentina. **Journal of Medical Economics**, v. 22, n. 7, p. 638–644, 3 jul. 2019.

BARENDREGT, J. J. *et al.* Meta-analysis of prevalence. **Journal of Epidemiology and Community Health**, v. 67, n. 11, p. 974–978, nov. 2013.

BARNSLEY, J. *et al.* Pathophysiology and treatment of osteoporosis: challenges for clinical practice in older people. **Aging Clinical and Experimental Research**, v. 33, n. 4, p. 759–773, 2021.

BRÜCK, K. *et al.* CKD Prevalence Varies across the European General Population. **Journal of the American Society of Nephrology**, v. 27, n. 7, p. 2135–2147, jul. 2016.

BURGE, R. *et al.* Incidence and Economic Burden of Osteoporosis-Related Fractures in the United States, 2005-2025. **Journal of Bone and Mineral Research**, v. 22, n. 3, p. 465–475, mar. 2007.

CANNATA-ANDÍA, J. B. *et al.* Chronic Kidney Disease—Mineral and Bone Disorders: Pathogenesis and Management. **Calcified Tissue International**, 2020.

CARBONARA, C. *et al.* Renal osteodystrophy and clinical outcomes: data from the Brazilian Registry of Bone Biopsies - REBRABO. **Brazilian Journal of Nephrology**, v. 42, n. 2, p. 138–146, 2019.

CASTRO, M. C. M. Conservative management for patients with chronic kidney disease

refusing dialysis. **Brazilian Journal of Nephrology**, v. 41, n. 1, p. 95–102, mar. 2019.

CAYCO, A. V. *et al.* POSTTRANSPLANT BONE DISEASE: EVIDENCE FOR A HIGH BONE RESORPTION STATE. **Transplantation**, v. 70, n. 12, p. 1722–1728, dez. 2000.

CHEN, H. *et al.* Association of renal function with bone mineral density and fracture risk in the Longitudinal Aging Study Amsterdam. **Osteoporosis International**, v. 29, n. 9, p. 2129–2138, 15 set. 2018.

CHEN, P.; LI, Z.; HU, Y. Prevalence of osteoporosis in China: a meta-analysis and systematic review. **BMC public health**, v. 16, n. 1, p. 1039, out. 2016.

CONSENSUS DEVELOPMENT CONFERENCE. Prophylaxis and treatment of osteoporosis. **The American Journal of Medicine**, v. 90, n. 1, p. 107–110, jan. 1991.

CORESH, J. *et al.* Prevalence of Chronic Kidney Disease in the United States. **JAMA**, v. 298, n. 17, p. 2038, 7 nov. 2007.

DAUGIRDAS, J. T. *et al.* KDOQI Clinical Practice Guideline for Hemodialysis Adequacy: 2015 Update. **American Journal of Kidney Diseases**, v. 66, n. 5, p. 884–930, nov. 2015.

DAVINA, J. J. *et al.* Assessment of bone turnover markers to predict mineral and bone disorder in men with pre-dialysis non-diabetic chronic kidney disease. **Clinica Chimica Acta**, v. 469, n. April, p. 195–200, jun. 2017.

DERSIMONIAN, R.; LAIRD, N. Meta-analysis in clinical trials. **Controlled Clinical Trials**, v. 7, n. 3, p. 177–188, set. 1986.

DUARTE, M. P. *et al.* Global Prevalence of Osteoporosis in Chronic Kidney Disease: Protocol for a Systematic Review. **Kidney and Dialysis**, v. 1, n. 1, p. 47–52, 22 jul. 2021.

DUGGAN, S. N. *et al.* High Prevalence of Osteoporosis in Patients With Chronic Pancreatitis: A Systematic Review and Meta-analysis. **Clinical Gastroenterology and Hepatology**, v. 12, n. 2, p. 219–228, fev. 2014.

EVENEPOEL, P.; CLAES, K.; MEIJERS, B.; LAURENT, MICHAËL R; *et al.* Bone mineral density, bone turnover markers, and incident fractures in de novo kidney transplant recipients. **Kidney International**, v. 95, n. 6, p. 1461–1470, jun. 2019.

EVENEPOEL, P.; CLAES, K.; MEIJERS, B.; LAURENT, MICHAËL R.; *et al.* Bone mineral density, bone turnover markers, and incident fractures in de novo kidney transplant recipients. **Kidney International**, v. 95, n. 6, p. 1461–1470, jun. 2019.

EVENEPOEL, P. *et al.* European Consensus Statement on the diagnosis and management of osteoporosis in chronic kidney disease stages G4–G5D. **Nephrology Dialysis Transplantation**, v. 36, n. 1, p. 42–59, 1 jan. 2021.

FALAHATI-NINI, A. *et al.* Relative contributions of testosterone and estrogen in regulating bone resorption and formation in normal elderly men. **Journal of Clinical Investigation**, v. 106, n. 12, p. 1553–1560, 15 dez. 2000.

FÖGER-SAMWALD, U. *et al.* Osteoporosis: Pathophysiology and therapeutic options. **EXCLI Journal**, v. 19, p. 1017–1037, 2020.

GANJI, R. *et al.* Prevalence of osteoporosis and osteopenia in men and premenopausal women with celiac disease: a systematic review. **Nutrition Journal**, v. 18, n. 1, p. 9, 7 dez. 2019.

GLASSOCK, R. J.; RULE, A. D. Aging and the Kidneys: Anatomy, Physiology and Consequences for Defining Chronic Kidney Disease. **Nephron**, v. 134, n. 1, p. 25–29, 2016.

GLASSOCK, R. J.; WINEARLS, C. Ageing and the glomerular filtration rate: truths and consequences. **Transactions of the American Clinical and Climatological Association**, v. 120, p. 419–428, 2009.

GÓMEZ-ISLAS, V. E. *et al.* Evaluation of bone densitometry by dual-energy x-ray absorptiometry as a fracture prediction tool in women with chronic kidney disease. **Bone Reports**, v. 13, n. May, p. 100298, dez. 2020.

GROUP., K. D. I. G. O. (KDIGO) C. W. Definition, identification, and prediction of CKD progression. **Kidney International Supplements**, v. 3, n. 1, p. 63–72, 2013.

HERNLUND, E. *et al.* Osteoporosis in the European Union: medical management, epidemiology and economic burden. A report prepared in collaboration with the International Osteoporosis Foundation (IOF) and the European Federation of Pharmaceutical

- Industry Associations (EFPIA). **Archives of osteoporosis**, v. 8, n. 1, p. 136, 2013.
- HIGGINS, J. P. T.; THOMPSON, S. G. Quantifying heterogeneity in a meta-analysis. **Statistics in Medicine**, v. 21, n. 11, p. 1539–1558, 15 jun. 2002.
- HILL, N. R. *et al.* Global Prevalence of Chronic Kidney Disease – A Systematic Review and Meta-Analysis. **PLOS ONE**, v. 11, n. 7, p. e0158765, 6 jul. 2016.
- HOMMOS, M. S.; GLASSOCK, R. J.; RULE, A. D. Structural and Functional Changes in Human Kidneys with Healthy Aging. **Journal of the American Society of Nephrology**, v. 28, n. 10, p. 2838–2844, out. 2017.
- HRUSKA, K. A. *et al.* The chronic kidney disease — Mineral bone disorder (CKD-MBD): Advances in pathophysiology. **Bone**, v. 100, p. 80–86, 2017.
- HSU, C.-Y.; CHEN, L.-R.; CHEN, K.-H. Osteoporosis in Patients with Chronic Kidney Diseases: A Systemic Review. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 21, n. 18, p. 6846, 18 set. 2020.
- HUANG, J. F. *et al.* Association between bone mineral density and severity of chronic kidney disease. **International Journal of Endocrinology**, v. 2020, 2020.
- IIMORI, S. *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. **Nephrology Dialysis Transplantation**, v. 27, n. 1, p. 345–351, 1 jan. 2012.
- ISERI, K. *et al.* Bone mineral density at different sites and 5 years mortality in end-stage renal disease patients: A cohort study. **Bone**, v. 130, n. September 2019, p. 115075, jan. 2020.
- JADOUL, M. *et al.* Incidence and risk factors for hip or other bone fractures among hemodialysis patients in the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study. **Kidney International**, v. 70, n. 7, p. 1358–1366, out. 2006.
- JENNINGS, W. C. *et al.* Brachial vein transposition arteriovenous fistulas for hemodialysis access. **Journal of Vascular Surgery**, v. 50, n. 5, p. 1121–1126, nov. 2009.
- JHA, V. *et al.* Chronic kidney disease: global dimension and perspectives. **The Lancet**, v. 382, n. 9888, p. 260–272, jul. 2013.

JOHNELL, O.; KANIS, J. Epidemiology of osteoporotic fractures. **Osteoporosis International**, v. 16, n. S02, p. S3–S7, 8 mar. 2005.

JØRGENSEN, H. S. *et al.* Traditional and Non-traditional Risk Factors for Osteoporosis in CKD. **Calcified Tissue International**, v. 108, n. 4, p. 496–511, 2021.

KANIS, J. A. *et al.* The diagnosis of osteoporosis. **Journal of Bone and Mineral Research**, v. 9, n. 8, p. 1137–1141, 3 dez. 1994.

KANIS, J. A. *et al.* A reference standard for the description of osteoporosis. **Bone**, v. 42, n. 3, p. 467–475, mar. 2008.

KANIS, J. A. *et al.* European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. **Osteoporosis International**, v. 24, n. 1, p. 23–57, 19 jan. 2013.

KASSEM, M.; MARIE, P. J. Senescence-associated intrinsic mechanisms of osteoblast dysfunctions. **Ageing Cell**, v. 10, n. 2, p. 191–197, abr. 2011.

KDIGO CKD WORK GROUP. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. **Kidney Int Suppl**, v. 3, n. 1, p. 1–150, 2013.

KETTELER, M. *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 International**, v. 92, n. 1, p. 26–36, jul. 2017.

KHAIRALLAH, P.; NICKOLAS, T. L. Management of osteoporosis in CKD. **Clinical Journal of the American Society of Nephrology**, v. 13, n. 6, p. 962–969, 7 jun. 2018.

KHOSLA, S. *et al.* Effects of Sex and Age on Bone Microstructure at the Ultradistal Radius: A Population-Based Noninvasive In Vivo Assessment. **Journal of Bone and Mineral Research**, v. 21, n. 1, p. 124–131, 3 out. 2005.

KHOSLA, S.; AMIN, S.; ORWOLL, E. Osteoporosis in Men. **Endocrine Reviews**, v. 29, n. 4, p. 441–464, 1 jun. 2008.

KHOSLA, S.; RIGGS, B. L. Pathophysiology of Age-Related Bone Loss and Osteoporosis. **Endocrinology and Metabolism Clinics of North America**, v. 34, n. 4, p. 1015–1030, dez. 2005.

KIM, S. M. *et al.* Hip Fracture in Patients With Non-Dialysis-Requiring Chronic Kidney Disease. **Journal of Bone and Mineral Research**, v. 31, n. 10, p. 1803–1809, out. 2016.

KINSELLA, S. *et al.* Moderate Chronic Kidney Disease in Women Is Associated with Fracture Occurrence Independently of Osteoporosis. **Nephron Clinical Practice**, v. 116, n. 3, p. c256–c262, 2010.

KJELLSTRAND, C. M. *et al.* Short daily haemodialysis: survival in 415 patients treated for 1006 patient-years. **Nephrology Dialysis Transplantation**, v. 23, n. 10, p. 3283–3289, 16 jun. 2008.

KLAWANSKY, S.; KOMAROFF, E.; CAVANAUGH, P. F.; MITCHELL, DAVID Y; *et al.* Relationship between age, renal function and bone mineral density in the US population. **Osteoporosis International**, v. 14, n. 7, p. 570–576, 3 jul. 2003.

KRAMER, H. M.; CURHAN, G.; SINGH, A. Hemodialysis and estrogen levels in postmenopausal (HELP) patients: the multicenter HELP study. **American Journal of Kidney Diseases**, v. 41, n. 6, p. 1240–1246, jun. 2003.

LANDIS, J. R.; KOCH, G. G. The Measurement of Observer Agreement for Categorical Data. **Biometrics**, v. 33, n. 1, p. 159, mar. 1977.

LEVEY, A. S.; CORESH, J. Chronic kidney disease. **The Lancet**, v. 379, n. 9811, p. 165–180, jan. 2012.

LI, P. K.-T. *et al.* Kidney Health for Everyone Everywhere – From Prevention to Detection and Equitable Access to Care. **Kidney Diseases**, v. 6, n. 3, p. 136–143, 2020.

LIMA, G. A. C. *et al.* Bone Density Is Directly Associated With Glomerular Filtration and Metabolic Acidosis but Do Not Predict Fragility Fractures in Men With Moderate Chronic Kidney Disease. **Journal of Clinical Densitometry**, v. 19, n. 2, p. 146–153, abr. 2016.

LIN, T.-A.; WU, V. C.-C.; WANG, C.-Y. Autophagy in Chronic Kidney Diseases. **Cells**, v. 8, n. 1, p. 61, 16 jan. 2019.

LIN, Y.-L. *et al.* Triceps Skinfold Thickness Is Associated With Lumbar Bone Mineral Density in Peritoneal Dialysis Patients. **Therapeutic Apheresis and Dialysis**, v. 21, n. 1, p.



102–107, fev. 2017.

MALLUCHE, H. H. *et al.* Two-year cortical and trabecular bone loss in CKD-5D: biochemical and clinical predictors. **Osteoporosis International**, v. 29, n. 1, p. 125–134, 9 jan. 2018.

MALMGREN, L. *et al.* Reduced kidney function is associated with BMD, bone loss and markers of mineral homeostasis in older women: a 10-year longitudinal study. **Osteoporosis International**, v. 28, n. 12, p. 3463–3473, 16 dez. 2017.

MANNS, B. *et al.* The Cost of Care for People With Chronic Kidney Disease. **Canadian Journal of Kidney Health and Disease**, v. 6, p. 205435811983552, 4 jan. 2019.

MARIE, P. J.; KASSEM, M. Extrinsic Mechanisms Involved in Age-Related Defective Bone Formation. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 96, n. 3, p. 600–609, 1 mar. 2011.

MARINHO, A. W. G. B. *et al.* Prevalência de doença renal crônica em adultos no Brasil: revisão sistemática da literatura. **Cadernos Saúde Coletiva**, v. 25, n. 3, p. 379–388, 9 out. 2017.

MARINHO, B. C. G. *et al.* The burden of osteoporosis in Brazil. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, v. 58, n. 5, p. 434–443, jul. 2014.

MARINHO, F. *et al.* Burden of disease in Brazil, 1990–2016: a systematic subnational analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. **The Lancet**, v. 392, n. 10149, p. 760–775, 4 set. 2018.

MARTIN, K. J.; GONZÁLEZ, E. A. Metabolic bone disease in chronic kidney disease. **Journal of the American Society of Nephrology**, v. 18, n. 3, p. 875–885, 2007.

MIRFAKHRAEE, S. *et al.* Risk factors for diminished bone mineral density among male hemodialysis patients—a cross-sectional study. **Archives of Osteoporosis**, v. 7, n. 1–2, p. 283–290, 14 dez. 2012.

MISRA, M. The basics of hemodialysis equipment. **Hemodialysis International**, v. 9, n. 1, p. 30–36, jan. 2005.

MOE, S. *et al.* Definition, evaluation, and classification of renal osteodystrophy: A position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). **Kidney International**, v. 69, n. 11, p. 1945–1953, jun. 2006.

MOE, S. M. Renal Osteodystrophy or Kidney-Induced Osteoporosis? **Current Osteoporosis Reports**, v. 15, n. 3, p. 194–197, 11 jun. 2017.

MUNN, Z. *et al.* Methodological guidance for systematic reviews of observational epidemiological studies reporting prevalence and cumulative incidence data. **International Journal of Evidence-Based Healthcare**, v. 13, n. 3, p. 147–153, set. 2015.

MUSSO, C. G. *et al.* Glomerular filtration rate equations: a comprehensive review. **International Urology and Nephrology**, v. 48, n. 7, p. 1105–1110, jul. 2016.

MYONG, J.-P. *et al.* Relationship between Bone Mineral Density and Moderate to Severe Chronic Kidney Disease among General Population in Korea. **Journal of Korean Medical Science**, v. 28, n. 4, p. 569, 2013.

NAJAR, MS.; MIR, M.; MUZAMIL, M. Prevalence of osteoporosis in patients with chronic kidney disease (stages 3–5) in comparison with age- and sex-matched controls: A study from Kashmir Valley Tertiary Care Center. **Saudi Journal of Kidney Diseases and Transplantation**, v. 28, n. 3, p. 538, 2017.

NAYLOR, K. L. *et al.* Comparison of Fracture Risk Prediction among Individuals with Reduced and Normal Kidney Function. **Clinical Journal of the American Society of Nephrology**, v. 10, n. 4, p. 646–653, 7 abr. 2015.

NICKOLAS, T. L. *et al.* Rapid cortical bone loss in patients with chronic kidney disease. **Journal of Bone and Mineral Research**, v. 28, n. 8, p. 1811–1820, ago. 2013.

NICKOLAS, THOMAS L.; MCMAHON, D. J.; SHANE, E. Relationship between moderate to severe kidney disease and hip fracture in the United States. **Journal of the American Society of Nephrology**, v. 17, n. 11, p. 3223–3232, 2006.

NIH CONSENSUS DEVELOPMENT PANEL ON OSTEOPOROSIS PREVENTION, DIAGNOSIS, AND T. Osteoporosis Prevention, Diagnosis, and Therapy. **JAMA: The**

- Journal of the American Medical Association**, v. 285, n. 6, p. 785–795, 14 fev. 2001.
- OTT, S. M. Review article: Bone density in patients with chronic kidney disease stages 4-5. **Nephrology**, v. 14, n. 4, p. 395–403, 2009.
- ÖZDEMİR, O.; BILGIÇ, A. Evaluation of Bone Mineral Density in Hemodialysis Patients. **Türkiye Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Dergisi**, v. 56, n. 2, p. 62–66, 2010.
- ÖZKAN, O. *et al.* The Factors Effective on Bone Mineral Density in Peritoneal Dialysis Patients. **European Journal of General Medicine**, v. 10, n. 4, p. 219–225, 2013.
- PACCOU, J. *et al.* The Prevalence of Osteoporosis, Osteopenia, and Fractures Among Adults with Cystic Fibrosis: A Systematic Literature Review with Meta-Analysis. **Calcified Tissue International**, v. 86, n. 1, p. 1–7, 1 jan. 2010.
- PAN, B. L.; LOKE, S. S. Chronic kidney disease associated with decreased bone mineral density, uric acid and metabolic syndrome. **PLoS ONE**, v. 13, n. 1, p. 1–10, 2018.
- PARIZAD, N. *et al.* The prevalence of osteoporosis among Iranian postmenopausal women with type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. **Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews**, v. 13, n. 4, p. 2607–2612, jul. 2019.
- PARKER, C. R. *et al.* Cross-Sectional Analysis of Renal Transplantation Osteoporosis. **Journal of Bone and Mineral Research**, v. 14, n. 11, p. 1943–1951, 1 nov. 1999.
- PATTARO, C. *et al.* Estimating the Glomerular Filtration Rate in the General Population Using Different Equations: Effects on Classification and Association. **Nephron Clinical Practice**, v. 123, n. 1–2, p. 102–111, 2013.
- PERICO, N.; REMUZZI, G. Chronic kidney disease: A research and public health priority. **Nephrology Dialysis Transplantation**, v. 27, n. SUPPL. 3, 2012.
- RECKER, R. *et al.* Bone Remodeling Increases Substantially in the Years After Menopause and Remains Increased in Older Osteoporosis Patients. **Journal of Bone and Mineral Research**, v. 19, n. 10, p. 1628–1633, 21 jul. 2004.
- RIVADENEIRA, L. J. *et al.* Prevalencia y hemodiálisis factores de de osteoporosis en Prevalence and risk factors of osteoporosis in haemodialysis. **Medicina**, v. 10, n. 3, p. 195–

198, 2004.

RIX, M. *et al.* Bone mineral density and biochemical markers of bone turnover in patients with predialysis chronic renal failure. **Kidney International**, v. 56, n. 3, p. 1084–1093, set. 1999.

ROE, S. D. *et al.* Reduced bone mineral density in male renal transplant recipients: Evidence for persisting hyperparathyroidism. **Osteoporosis International**, v. 16, n. 2, p. 142–148, 2005.

SALARI, N. *et al.* The global prevalence of osteoporosis in the world: a comprehensive systematic review and meta-analysis. **Journal of Orthopaedic Surgery and Research**, v. 16, n. 1, p. 609, 17 dez. 2021.

SCHAAPVELD, M. *et al.* In-Center Hemodialysis Six Times per Week versus Three Times per Week. **New England Journal of Medicine**, v. 363, n. 24, p. 2287–2300, 9 dez. 2010.

SECCIA, T. M.; CAROCCIA, B.; CALÒ, L. A. Hypertensive nephropathy. Moving from classic to emerging pathogenetic mechanisms. **Journal of Hypertension**, v. 35, n. 2, p. 205–212, fev. 2017.

SEEMAN, E. Pathogenesis of bone fragility in women and men. **The Lancet**, v. 359, n. 9320, p. 1841–1850, maio 2002.

SESSO, R.; LUGON, J. R. Global Dialysis Perspective: Brazil. **Kidney360**, v. 1, n. 3, p. 216–219, 2020.

SHARMA, A. K. *et al.* Deterioration of Cortical Bone Microarchitecture: Critical Component of Renal Osteodystrophy Evaluation. **American Journal of Nephrology**, v. 47, n. 6, p. 376–384, 2018.

SIDIBÉ, A. *et al.* Fracture Risk in Dialysis and Kidney Transplanted Patients: A Systematic Review. **JBMR Plus**, v. 3, n. 1, p. 45–55, jan. 2019.

STENVINKEL, P.; LARSSON, T. E. Chronic kidney disease: a clinical model of premature aging. **American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation**, v. 62, n. 2, p. 339–351, ago. 2013.

STROUP, D. F. *et al.* Meta-analysis of observational studies in epidemiology: a proposal for reporting. **JAMA**, v. 283, n. 15, p. 2008–2012, 19 abr. 2000.

SUGIYA, N. *et al.* Endogenous estrogen may prevent bone loss in postmenopausal hemodialysis patients throughout life. **Osteoporosis International**, v. 22, n. 5, p. 1573–1579, 22 maio 2011.

SVEDBOM, A. *et al.* Osteoporosis in the European Union: a compendium of country-specific reports. **Archives of Osteoporosis**, v. 8, n. 1–2, p. 137, 11 dez. 2013.

TEITELBAUM, I. Peritoneal Dialysis. **New England Journal of Medicine**, v. 385, n. 19, p. 1786–1795, 4 nov. 2021.

THOMAS, B. *et al.* Maintenance Dialysis throughout the World in Years 1990 and 2010. **Journal of the American Society of Nephrology**, v. 26, n. 11, p. 2621–2633, nov. 2015.

THOMÉ, F. S. *et al.* Brazilian chronic dialysis survey 2017. **Brazilian Journal of Nephrology**, v. 41, n. 2, p. 208–214, jun. 2019.

TOK, E. C. *et al.* The effect of circulating androgens on bone mineral density in postmenopausal women. **Maturitas**, v. 48, n. 3, p. 235–242, jul. 2004.

TOMINO, Y. Pathogenesis and treatment of chronic kidney disease: A review of our recent basic and clinical data. **Kidney and Blood Pressure Research**, v. 39, n. 5, p. 450–489, 2014.

TSUR, N.; MENASHE, I.; HAVIV, Y. S. Risk Factors Before Dialysis Predominate as Mortality Predictors in Diabetic Maintenance Dialysis patients. **Scientific Reports**, v. 9, n. 1, p. 1–8, 2019.

URENA, P. Bone mineral density, biochemical markers and skeletal fractures in haemodialysis patients. **Nephrology Dialysis Transplantation**, v. 18, n. 11, p. 2325–2331, 1 nov. 2003.

WEBSTER, A. C. *et al.* Chronic Kidney Disease. **The Lancet**, v. 389, n. 10075, p. 1238–1252, mar. 2017.

WEST, S. L. *et al.* Bone Mineral Density Predicts Fractures in Chronic Kidney Disease. **Journal of Bone and Mineral Research**, v. 30, n. 5, p. 913–919, maio 2015.

WHITLOCK, R. H. *et al.* The Fracture Risk Assessment Tool (FRAX®) predicts fracture risk in patients with chronic kidney disease. **Kidney International**, v. 95, n. 2, p. 447–454, 2019.

WOLF, G.; ZIYADEH, F. N. Cellular and Molecular Mechanisms of Proteinuria in Diabetic Nephropathy. **Nephron Physiology**, v. 106, n. 2, p. p26–p31, 2007.

WRIGHT, N. C. *et al.* The Recent Prevalence of Osteoporosis and Low Bone Mass in the United States Based on Bone Mineral Density at the Femoral Neck or Lumbar Spine. **Journal of Bone and Mineral Research**, v. 29, n. 11, p. 2520–2526, nov. 2014.

WU, W.-T. *et al.* The Association of Serum Osteoprotegerin and Osteoporosis in Postmenopausal Hemodialysis Patients: A Pilot Study. **Journal of Women's Health**, v. 19, n. 4, p. 785–790, abr. 2010.

YENCHEK, ROBERT H *et al.* Bone mineral density and fracture risk in older individuals with CKD. **Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN**, v. 7, n. 7, p. 1130–1136, jul. 2012.

YENCHEK, ROBERT H. *et al.* Bone Mineral Density and Fracture Risk in Older Individuals with CKD. **Clinical Journal of the American Society of Nephrology**, v. 7, n. 7, p. 1130–1136, jul. 2012.

YU, F.; XIA, W. The epidemiology of osteoporosis, associated fragility fractures, and management gap in China. **Archives of Osteoporosis**, v. 14, n. 1, p. 32, 8 dez. 2019.

ZHANG, L. *et al.* Prevalence of chronic kidney disease in China: a cross-sectional survey. **The Lancet**, v. 379, n. 9818, p. 815–822, mar. 2012.

ZHANG, L. *et al.* Exercise therapy improves eGFR, and reduces blood pressure and BMI in non-dialysis CKD patients: evidence from a meta-analysis. **BMC Nephrology**, v. 20, n. 1, p. 398, 29 dez. 2019.

**LISTA DE ANEXO**

<b>ANEXO I</b> – Parecer do <i>International prospective register of systematic reviews</i> (PROSPERO) .....	80
<b>ANEXO II</b> – Estratégias de busca .....	81
<b>ANEXO III</b> – Resumo das características dos estudos incluídos.....	85
<b>ANEXO IV</b> – Qualidade metodológica dos estudos incluídos .....	95
<b>ANEXO V</b> – Gráfico do índice LFK da análise de prevalência global de osteoporose .....	99
<b>ANEXO VI</b> – Permissão para reprodução da figura do estudo de Levin e Stevens .....	100
<b>APÊNDICE A</b> – Referências incluídas na revisão sistemática .....	101

## ANEXO I – Parecer do *International prospective register of systematic reviews (PROSPERO)*

### Global prevalence of osteoporosis in chronic kidney disease: A Systematic Review and Meta-analysis.

Marvery Duarte, Heitor Ribeiro, Silvia G. R. Neri, Juliana Oliveira, João Viana, Ricardo Lima

To enable PROSPERO to focus on COVID-19 registrations during the 2020 pandemic, this registration record was automatically published exactly as submitted. The PROSPERO team has not checked eligibility.

#### Citation

Marvery Duarte, Heitor Ribeiro, Silvia G. R. Neri, Juliana Oliveira, João Viana, Ricardo Lima. Global prevalence of osteoporosis in chronic kidney disease: A Systematic Review and Meta-analysis.. PROSPERO 2020 CRD42020211077 Available from: [https://www.crd.york.ac.uk/prospero/display\\_record.php?ID=CRD42020211077](https://www.crd.york.ac.uk/prospero/display_record.php?ID=CRD42020211077)

#### Review question

In people with chronic kidney disease, what is the global prevalence of osteoporosis?

#### Searches

An electronic search will be carried out in the following databases: MEDLINE (1950-2020), EMBASE (1947-2020), Web of Science (1945-2020), CINAHL (1982-2020), and LILACS (1982-2020). The search will be conducted combining terms related to osteoporosis and chronic kidney disease. The reference lists of retrieved studies will also be hand-searched. The search will not be restricted to any specific language or date of publication.

#### Types of study to be included

The review will include observational studies (i.e., cross-sectional, case-control and cohort studies) that reported the prevalence of osteoporosis in people with chronic kidney disease. Studies that were not published as full reports, such as conference abstracts and letters to editors will be excluded.

#### Condition or domain being studied

Abnormalities in mineral metabolism, soft tissue calcifications, and skeletal health are common in people with chronic kidney disease. In this scenario, osteoporosis is a highly prevalent skeletal disorder characterized by compromised bone strength (bone density and quality) predisposing to adverse health outcomes. This systematic review will summarize the evidence of the global prevalence of osteoporosis in patients with chronic kidney disease.

#### Participants/population

Eligible studies will be those that include people with chronic kidney disease in stages 3a-5 and receiving renal replacement therapies (i.e. dialysis or transplantation). Studies that include only chronic kidney disease patients in stages 1 and 2, or pediatric patients (i.e., <18 years old).

#### Intervention(s), exposure(s)

Studies will be eligible for inclusion if they present a measure of osteoporosis at baseline. Osteoporosis will be defined as a bone mineral density, measured by dual energy X-ray absorptiometry, that lies 2.5 standard deviations or more below the average value for young healthy individuals (a T-score of <-2.5 SD). Measurements must have been performed in sites of biological relevance, including hip, spine, or forearm. Studies that defined osteoporosis according to self-report or other methods will be excluded.

#### Comparator(s)/control

Not applicable.

#### Main outcome(s)

Prevalence of osteoporosis.

#### \* Measures of effect



## **ANEXO II – Estratégias de busca**

### ***MEDLINE (OvidSP) – 2,311 referências***

1. exp Renal Insufficiency, Chronic/
2. (chronic kidney disease or chronic renal disease).tw,kf.
3. ((kidney or renal) adj5 (insufficienc\* or failure\*)).tw,kf.
4. exp Renal Dialysis/ or Kidney Transplantation/
5. ((renal or kidney) adj3 (transplant\* or replacement\*)).tw,kf.
6. (predialysis or pre-dialysis or dialysis or hemodialys\* or haemodialysis or hemofiltration or haemofiltration or hemodiafiltration or haemodiafiltration or peritoneal dialys\*).tw,kf.
7. or/1-6
8. exp osteoporose/ or bone density/
9. (osteoporo\* or bone densit\* or bone mineral densit\* or bone mass or bone deminerali\* or bone los\*).tw,kf.
10. or/8-9
11. 7 and 10
12. exp animals/ not humans/
13. 11 not 12
14. exp clinical trial/
15. 13 not 14
16. review.pt.
17. 15 not 16

### ***Embase (OvidSP) – 4,813 referências***

1. exp renal insufficiency, chronic/
2. (chronic kidney disease or chronic renal disease).tw.
3. ((kidney or renal) adj5 (insufficienc\* or failure\*)).tw.
4. exp renal dialysis/ or kidney transplantation/
5. ((renal or kidney) adj3 (transplant\* or replacement\*)).tw.

6. (predialysis or pre-dialysis or dialysis or hemodialys\* or haemodialysis or hemofiltration or haemofiltration or hemodiafiltration or haemodiafiltration or peritoneal dialys\*).tw.
7. or/1-6
8. exp osteoporose/ or bone density/
9. (osteoporo\* or bone densit\* or bone mineral densit\* or bone mass or bone deminerali\* or bone los\*).tw.
10. or/8-9
11. 7 and 10
12. (exp animals/ or nonhuman/) not exp human/
13. 11 not 12
14. exp clinical trial/
15. 13 not 14
16. (review or editorial or letter).pt.
17. 15 not 16

***CINAHL (Ebsco) – 642 referências***

1. MH Renal Insufficiency, Chronic+
2. TI (renal insufficienc\* OR kidney insufficienc\* OR renal diseas\* OR kidney diseas\* OR kidney failur\* OR renal failur\*) OR AB (renal insufficienc\* OR kidney insufficienc\* OR renal diseas\* OR kidney diseas\* OR kidney failure\* OR renal failure\*)
3. TI (chronic kidney disease OR chronic renal disease) OR AB (chronic kidney disease OR chronic renal disease)
4. MH renal dialysis+ or MH kidney transplantation
5. TI (non-dialysis OR predialysis OR pre-dialysis OR peritoneal dialys\* OR dialysis OR hemodialys\* OR haemodialysis OR hemofiltration OR haemofiltration OR hemodiafiltration OR haemodiafiltration OR renal transplant\* OR renal replacement\* OR kidney transplant\* OR kidney replacement\*) OR AB (non-dialysis OR predialysis OR pre-dialysis OR dialysis

OR hemodialys\* OR haemodialysis OR hemofiltration OR haemofiltration OR hemodiafiltration OR haemodiafiltration OR peritoneal dialys\* OR renal transplant\* OR renal replacement\* OR kidney transplant\* OR kidney replacement\*)

6. S1 OR S2 OR S3 OR S4 OR S5
7. MH osteoporose OR MH bone density
8. TI (osteoporo\* OR bone densit\* OR bone mineral densit\* OR bone mass OR bone deminerali\* OR bone los\*) OR AB (osteoporo\* OR bone densit\* OR bone mineral densit\* OR bone mass OR bone deminerali\* OR bone los\*)
9. S7 OR S8
10. S6 AND S9
11. MH animals+ not MH humans
12. S10 NOT S11
13. MH Clinical Trials+
14. S12 NOT S13
15. PT review OR PT systematic review
16. S14 NOT S15

**LILACS (BVS) – 59 referências**

(Renal Insufficiency OR Renal Insufficiency, Chronic OR Renal failure OR Kidney Failure, Chronic OR Chronic kidney disease OR Kidney Insufficienc\$ OR Renal disease OR Kidney diseas\$ OR Chronic renal disease OR Renal replacement therapy OR Hemofiltration OR Haemofiltration OR Hemodiafiltration OR Haemodiafiltration OR Renal Dialysis OR Haemodialysis OR Hemodialys\$ OR Dialysis OR Non-dialysis OR Predialysis OR Pre-dialysis OR Kidney transplant\$ OR Kidney replacement\$ OR Renal transplant\$ OR Renal replacement\$ OR Peritoneal dialys\$) AND (Osteoporose OR Bone densit\$ OR Osteoporo\$ OR Bone mineral densit\$ OR Bone mass OR Bone deminerali\$ OR Bone los\$)

**Web of Science – 5,362 referências**

1. TS=("chronic kidney disease" OR "chronic kidney insufficienc\$" OR "chronic renal disease" OR "chronic renal insufficienc\$" OR "kidney diseas\$" OR "kidney failure" OR "kidney insufficienc\$" OR "renal insufficienc\$" OR "renal failure\$" OR "renal diseas\$")
2. TS=(renal dialysis OR renal replacement therapy OR renal transplant\$ OR renal replacement\$ OR kidney transplant\$ OR kidney replacement\$)
3. TS=(non-dialysis OR predialysis OR pre-dialysis OR hemodialys\$ OR haemodialysis OR hemofiltration OR haemofiltration OR hemodiafiltration OR haemodiafiltration OR peritoneal dialys\$)
4. OR/1-3
5. TS=(osteoporose OR bone density)
6. TS=(osteoporo\$ or bone densit\$ or bone mineral densit\$ or bone mass or bone deminerali\$ or bone los\$)
7. OR/5-6
8. #4 and #7
9. TI=("controlled trial" OR "clinical trial")
10. #8 NOT #9
11. TI=review
12. #10 NOT #11

## ANEXO III – Resumo das características dos estudos incluídos

Autor, ano de publicação	País	Delineamento	Área e local	Idade, média (anos)	Estágio da DRC	Nº de mulheres	Tamanho da amostra	Casos de Osteoporose (n)
Afifi et al., 2019	Egito	Transversal	Urbano, hospital	Grupo A: 29.47 (10.98) Grupo B: 49.24 (10.79) Estágio 3: 50.2 (13.5)   Estágio 4: 49.8 (15.2)   Estágio 5: 55.1 (12.5)	HD	19	53	13
Aggarwal et al., 2013	Índia	Transversal	Urbano, hospital	42.2 (12.7)	3-5 ND	24	75	16
Aghighi et al., 2017	Irã	Transversal	Urbano, hospital	44 (IQ: 4-73)	HD	38	98	16
Akaberli et al., 2008	Suécia	Transversal	Urbano, hospital	52.1 (22.1)	Tx	92	238	34
Alca-Clares et al., 2013	Perú	Transversal	Urbano, hospital	53.9 (11.9)	HD	32	68	11
Aleksova et al., 2017	Austrália	Retrospectivo	Misto	39.9 (15.7)	Tx	71	146	26
Alis et al., 2017	Turquia	Transversal	Urbano, hospital	59.3 (11.8)	Tx	27	109	24
Avramovski et al., 2012	República da Macedônia	Transversal	Urbano, hospital	43.9 (21.2)	HD	17	80	12
Babarykin et al., 1999	Letônia	Transversal	Urbano, hospital	40.8 (12.6)	Tx	34	52	6
Basir et al., 2019	Turquia	Transversal	Urbano, hospital	50.9 (13.2)	Tx	23	78	34
Batteux et al., 2020	França	Prospectivo	Urbano, hospital	51.1 (12.8)	Tx	130	356	44
Batteux et al., 2020b	França	Longitudinal	Urbano, hospital	51 (16)	Tx	116	310	19
Bezerra de Carvalho et al., 2019	Brasil	Retrospectivo	Misto	51 (16)	3-5D (HD)	953	1172	100
Binici et al., 2010	Turquia	Transversal	Urbano, hospital	Com síndrome metabólica: 54.4 (12.2); Sem síndrome	HD	57	124	54

				metabólica: 48.2 (14.8)				
Blomquist et al., 2016	USA	Transversal	Urbano, hospital	50.7 (14)	HD	24	46	17
Bouksila et al., 2019	Tunisia	Transversal	Urbano, hospital	57.5 (15)	HD	36	100	22
Braga Júnio et al., 2006	Brasil	Transversal	Urbano, hospital	44.8 (0.8)	Tx	97	191	22
Brandenburg et al., 2002	Alemanha	Prospectivo	Urbano, hospital	45.3 (12.3)	Tx	13	26	4
Brandenburg et al., 2005	Alemanha	Retrospectivo	Urbano, hospital	47 (11)	Tx	29	67	15
Brunerová et al., 2016	República Checa	Transversal	Urbano, hospital	67.6 (13.1)	HD	16	59	20
Cayco et al., 2000	USA	Transversal	Urbano, hospital	45 (11.2)	Tx	29	69	30
Chia-Wen Lu et al., 2021	Taiwan	Transversal	Urbano, hospital	66.9 (10.3)	HD	39	80	10
Chih-Hsien Wang et al., 2016	Taiwan	Prospectivo	Urbano, hospital	52.9 (13.2)	DP	32	52	10
Chih-Hsien Wang et al., 2020	Taiwan	Transversal	Urbano, hospital	66.3 (9.4)	HD	50	98	13
Coskun et al., 2016	Turquia	Transversal	Urbano, hospital	40.1 (11.1)	Tx	45	136	29
Davina et al., 2017	Índia	Transversal	Urbano, hospital	Casos: 42.6 (8.7)   Controle 43.96 (9.6)	4-5 ND	0	32	10
Disthabanchong et al., 2014	Tailândia	Prospectivo	Urbano, hospital	57.3 (13.4)	HD	45	83	17
Dolgos et al., 2008	Noruega	Transversal	Urbano, hospital	52.2 (14.9)	Tx	42	133	20
Durieux et al., 2002	França	Transversal	Urbano, hospital	49.6 (11.4)	Tx	27	59	31
Ersoy et al., 2006	Canadá, Grécia, Turquia	Transversal	Misto	56 (16)	DP	130	292	57
Etta et al., 2017	Índia	Transversal	Urbano, hospital	37 (7.3)	4-5 ND	27	95	48
Evenepoel et al., 2019	Bélgica	Prospectivo	Urbano, hospital	54.7 (12.8)	Tx	204	518	247
Fidan et al., 2016	Turquia	Transversal	Urbano, hospital	59.9 (11.6)	3-5 ND	42	83	26
Filon et al., 2019	Polônia	Transversal	Urbano, hospital	64.2 (10.7)	HD	29	76	8

Fouad et al., 2015	Egito	Transversal	Urbano, hospital	46.7 (14.3)	HD	234	550	89
Gallego et al., 2006	Espanha	Transversal	Urbano, hospital	50.3 (11.2)	Tx	52	106	21
Giannini et al., 2001	Itália	Transversal	Urbano, hospital	45.4 (1.0)	Tx	44	124	69
Gomez-Islas et al., 2020	México	Retrospectivo	Urbano, hospital	Total: Mediana (IQ): 60 (40-73)   Não fraturados: 57 (37-70)   Fraturados: 69 (51-75) Grupo idoso: 73.6 (6.2)   Grupo jovem: 44.6 (12.6)	3-5 ND	218	218	66
Grzegorzewska et al., 2007	Polônia	Transversal	Urbano, hospital		HD + DP	18	30	7
Grzegorzewska et al., 2011	Polônia	Transversal	Urbano, hospital	55.7 (17.7)	DP	15	26	4
Guey-Shiun Huang et al., 2009	Taiwan	Transversal	Urbano, hospital	55.7 (13.5)	DP + Tx	28	63	8
Gupta et al., 2012	Canadá	Transversal	Urbano, hospital	51 (12)	Tx	142	389	27
Hashimoto et al., 2021	Japão	Transversal	Urbano, hospital	Mediana (IQ): 66 (55-72)	HD	109	321	131
Heaf et al., 2000	Dinamarca	Transversal	Urbano, hospital	48.9 (13)	Tx	70	125	26
Heeryong Lee et al., 2020	Coréia do Sul	Transversal	Urbano, hospital	66.2 (10.5)	HD	60	131	51
Ho-Sing Wong et al., 2005	China	Prospectivo	Urbano, hospital	39.8 (9.2)	Tx	12	31	1
Hsu et al., 2012	Taiwan	Transversal	Urbano, hospital	51 (9.7)	Tx	24	65	6
Hsu et al., 2015	Taiwan	Transversal	Urbano, hospital	51.8 (8.8)	Tx	26	69	8
Hyun et al., 2020	Coréia do Sul	Prospectivo	Misto	54 (12)	HD	1304	2128	170
Isiktas Sayilar et al., 2020	Turquia	Retrospectivo	Urbano, hospital	40.7 (13.8)	Tx	17	69	19
Jabbar et al., 2013	Índia	Transversal	Urbano, hospital	DRC pacientes: 42 (14.5); sem	4-5 ND	32	126	9

				DRC 40.2 (9.3)					
Jamal et al., 2002	Canadá	Transversal	Urbano, hospital	69.4 (9.1)	HD	33	104	25	
Jaros et al., 1999	República Checa	Transversal	Urbano, hospital	55 (NS)	HD	13	35	14	
Jeong et al., 2010	Coréia do Sul	Transversal	Urbano, hospital	52.8 (13.9)	DP	41	91	15	
Jerman et al., 2017	Eslovênia	Retrospectivo	Urbano, hospital	54.3 (12)	Tx	227	507	135	
Jiménez et al., 2016	Espanha	Transversal	Urbano, hospital	43.2 (12.9)	Tx	59	138	32	
Jin-Feng Huang et al., 2020	China	Transversal	Misto	Estágio 3: 71.2 (10.4)   Estágio 4: 67.1 (12.7)	3-4	5511	11050	57	
Jørgensen et al., 2015	Noruega	Transversal	Urbano, hospital	52.2 (14.7)	Tx	227	701	243	
Joy et al., 2002	USA	Transversal	Urbano, hospital	50 (10)	Tx	20	31	7	
Jui-Hua Huang., 2015	Taiwan	Transversal	Rural, hospital	69 (58.8-75.8), Mediana (IQ)	3-5 ND	24	56	29	
Kart-Koseoglu et al., 2005	Turquia	Transversal	Urbano, hospital	45.8 (8.8)	HD	40	80	14	
Kaya et al., 2019	Turquia	Transversal	Urbano, hospital	37 (10.7)	Tx	31	117	41	
Keven et al., 2007	Turquia	Transversal	Urbano, hospital	38 (11)	Tx	35	109	22	
Khan et al., 2014	Arábia Saudita	Transversal	Urbano, hospital	Homen: 37.9 (11.8)   Mulher: 40.2 (9.4)	HD	78	120	25	
Kim et al., 2017	Coréia do Sul	Longitudinal	Urbano, hospital	20 to 75	3-5 ND		2238	91	
Kinsella et al., 2010	Irlanda	Transversal	Urbano, hospital	61.7 (10.8)	3-4	2900	2900	192	
Kinsella et al., 2015	Irlanda	Transversal	Urbano, hospital	47.3 (13)	Tx	25	64	8	
Kocyigit et al., 2010	Turquia	Transversal	Urbano, hospital	36.9 (10.1)	Tx	20	70	30	
Konstantinos et al., 2008	Grécia	Transversal	Urbano, hospital	58.1 (12)	HD	27	54	17	
Korucu et al., 2020	Turquia	Transversal	Urbano, hospital	Normal DMO: 42.1	Tx	88	234	34	



				(12.9)   Alterada DMO: 38.5 (12.2)				
Kovac et al., 2003	Eslovênia	Prospectivo	Urbano, hospital	IQ: 26-62 anos	Tx	21	46	14
Kratochvílová et al., 2019	República Checa	Retrospectivo	Misto	40 (NS); Mediana (IQ): 32.5- 49	4-5D (HD + DP)	62	177	49
Lacativa et al., 2005	Brasil	Transversal	Urbano, hospital	45.8 (12.7)	HD	24	42	24
Lim et al., 2009	Austrália	Prospectivo	Urbano, hospital	52.8 (12.1)	Tx	43	97	14
Lima et al., 2016	Brasil	Transversal	Urbano, hospital	Estágio 3: 61 (IQ: 58-67)   Estágio 4: 66.5 (IQ: 58- 69)	3-4	0	51	2
Lofdahl et al., 2020	Suécia	Retrospectivo	Urbano, hospital	Sem DRC: 52 (14)   DRC estágio ≥ 3: 56 (11)	3-5 ND	37	159	61
Mack-Shipman et al., 2004	USA	Transversal	Urbano, hospital	43.1 (1.3)	Tx	21	37	10
Malluche et al., 2014	USA	Prospectivo	Urbano, hospital	52.6 (12.3)	HD	36	81	27
Malmgren et al., 2017	Suécia	Longitudinal	Urbano, hospital	75, 80 e 85	3-5 ND	2031	2031	417
Marcén et al., 2007	Espanha	Transversal	NS	41.1 (12.6)	Tx	16	40	11
Marques et al., 2017	Brasil	Transversal	Urbano, hospital	41 (11)	5 ND + HD + DP	12	31	8
Mazzaferro et al., 2006	Itália	Transversal	Urbano, hospital	45 (12)	Tx	22	53	13
Mirfakhraee et al., 2012	USA	Transversal	Urbano, hospital	52.2 (8.3)	HD	0	66	14
Mondry et al., 2001	Alemanha	Transversal	Urbano, hospital	50 (13)	Tx	29	50	11
Montalban et al., 2003	Espanha	Transversal	NS	54.4 (11.1)	Tx	11	29	13
Muxí et al., 2009	Espanha	Prospectivo	Urbano, hospital	52 (18)	HD	13	40	9
Myong et al., 2013	Coréia do Sul	Retrospectivo	Misto	Homens: 69.6 (0.8);	3-4	1762	3190	78

				Mulheres: 64 (0.8)				
Najar et al., 2017	Índia	Prospectivo	Urbano, hospital	51 (14)	3-5 ND	53	151	48
Nazzal et al., 2020	Palestine	Transversal	Urbano, hospital	57 (14.5)	HD + DP	80	194	83
Negri et al., 2004	Argentina	Transversal	NS	Homens: 53.2 (13.1)   Mulher: 48.3 (13.1)	DP	45	65	14
Nouri-Majalan et al., 2008	Irã	Transversal	Urbano, hospital	Dialysis patients: 38 (10.6)   Tx: 39 (11.8)	HD + DP + Tx	401	654	20
Orlic et al., 2010	Croácia	Transversal	Urbano, hospital	56.4 (12.4)	HD	62	134	43
Orlic et al., 2017	Croácia	Prospectivo	Urbano, hospital	59.2 (11.3)	HD	49	102	33
Ozdemir et al., 2010	Turquia	Transversal	Urbano, hospital	49.7 (16)	HD	10	30	16
Ozel et al., 2011	Turquia	Prospectivo	Urbano, hospital	Total: 35 (12)   Normal t score: 38.1 (1.1)   Osteoporose: 25.4 (4.4)	Tx	15	44	5
Ozkan et al., 2013	Turquia	Transversal	Urbano, hospital	52.7 (15.2)	DP	30	53	29
Pajouhi et al., 2005	Irã	Transversal	Urbano, hospital	40.2 (12)	Tx	22	42	8
Parker et al., 1999	Reino Unido	Caso-controle	Urbano, hospital	47.4 (1.3)	Tx	54	54	31
Patel et al., 2001	Reino Unido	Transversal	Misto	Participantes grupo: 45 (NS), Mediana (IQ): 18–80	Tx	127	330	130
Pereira et al., 2010	Portugal	Retrospectivo	Urbano, hospital	24.3 (5.9)	Tx	37	57	16
Perrin et al., 2012	França	Retrospectivo	Urbano, hospital	47.4 (12.2)	Tx	59	143	30
Pichette et al., 1996	Canadá	Transversal	Urbano, hospital	Men: 45.5 (12.2); Mulher: 47.3 (12.3)	Tx	24	70	8

Polymeris et al., 2012	Grécia	Transversal	Urbano, hospital	Mulheres: 56.7 (10.4); Homens: 58.4 (16.4)	HD	18	37	8
Pongchaiyakul et al., 2005	Tailândia	Transversal	Urbano, hospital	DRC grupo: 56.7 (11.9)	DP	64	124	73
Prasad et al., 2019	Canadá	Retrospectivo	Urbano, hospital	67 (0.7)	3-5 ND	146	374	39
Qing Wu et al., 2014	China	Transversal	Urbano, hospital	60.6 (11.3)	HD	34	64	30
Rivadeneira et al., 2005	Ecuador	Transversal	Urbano, hospital	Man: 55 (12)   Mulher: 54 (13)	HD	44	153	91
Rix et al., 1999	Dinamarca	Transversal	Urbano, hospital	Grupo 1: 59 (14)   Grupo 2: 55 (13)	3-5 ND	60	202	19
Rocha et al., 2016	Portugal	Prospectivo	Urbano, hospital	35 (6)	Tx	28	48	19
Roe et al., 2005	Reino Unido	Transversal	Urbano, hospital	49.7 (11.8)	Tx	0	134	55
Rubello et al., 2005	Itália	Transversal	Urbano, hospital	47 (11)	Tx	25	75	41
Savaj et al., 2012	Irã	Transversal	Urbano, hospital	46.1 (13.6)	Tx	58	113	58
Segaud et al., 2018	França	Longitudinal	Urbano, hospital	49.7 (12.1)	Tx	96	259	106
Sezer et al., 2005	Turquia	Prospectivo	Urbano, hospital	35.5 (11.7)	Tx	27	82	39
Shin et al., 2014	Coréia do Sul	Retrospectivo	Misto	Total: Homens: 44.9 (8.1)   Mulheres: 51 (9.9)	3-5 ND	826	1352	6
Sikgenc et al., 2010	Turquia	Prospectivo	Urbano, hospital	36.3 (10.5)	Tx	28	85	25
Sit et al., 2007	Turquia	Transversal	Urbano, hospital	Homens: 46.2 (17); Mulher: 44 (13.1)	Tx	33	70	33
Slouma et al., 2020	Tunisia	Transversal	Urbano, hospital	53 (15)	HD	32	90	18
Smets et al., 2004	Holanda	Prospectivo	Urbano, hospital	39 (7.4)	Tx	6	19	7
Song Lee et al., 2019	Coréia do Sul	Retrospectivo	Misto	45.7 (11.5)	Tx	354	941	104

Sotomayor et al., 2021	Holanda	Transversal	Urbano, hospital	51 (13)	Tx	284	678	65
Stavroulopoulos et al., 2008	Reino Unido	Transversal	Urbano, hospital	Mediana (IQ): 51 (26-65) Branços: ≤50, n=5 (17.2%); 51-60, n=5 (17.2%); >60, n=19 (65.5%)	3-4	33	89	2
Stehman-Breen et al., 1999	USA	Transversal	Urbano, hospital	Negros: ≤50, n=20 (26%); 51-60, n=16 (20.8%); >60, n=41 (53.2%)	HD	49	106	34
Szu-Chia Chen et al., 2019	Taiwan	Transversal	Urbano, hospital	60.1 (10.6)	HD	74	164	72
Taal et al., 1999b	Reino Unido	Transversal	Urbano, hospital	58 (17)	HD	40	88	17
Tamadon et al., 2018	Irã	Transversal	Urbano, hospital	62.3 (15)	HD	38	77	27
Tangvoraphonkchai et al., 2019	Reino Unido	Retrospectivo	Urbano, hospital	64.4 (15.3)	DP	54	125	27
Techawathanawanna et al., 2005	Tailândia	Transversal	Urbano, hospital	46.2 (10.7)	Tx	50	102	27
Toro et al., 2003	Espanha	Transversal	Urbano, hospital	49.3 (9.9)	Tx	72	123	29
Toussaint et al., 2008	Austrália	Transversal	Urbano, hospital	64.5 Mediana (IQ): 26-80	3-4	14	48	7
Toussaint et al., 2009	Austrália	Transversal	Urbano, hospital	Mediana: 58 (IQ: 25-80) Grupo 1: 30.3 (8.9)   Grupo 2: 29.1 (8.5)   Grupo 3: 35 (10.1)   Grupo 4: 42.4 (11)	HD	16	45	11
Trabulus et al., 2003	Turquia	Transversal	Urbano, hospital	29.1 (8.5)   Grupo 3: 35 (10.1)   Grupo 4: 42.4 (11)	Tx	22	65	22
Total et al., 2013	Turquia	Transversal	Urbano, hospital	37.2 (10.8)	Tx	34	103	42

Ugur et al., 2001	Turquia	Transversal	Urbano, hospital	30.9 (10.3)	Tx	49	130	68
Ureña et al., 2003	França	Transversal	Urbano, hospital	60.5 (14.3)	HD	26	70	56
Valkovsky et al., 2015	República Checa	Transversal	Urbano, hospital	65.2 (14)	HD	28	82	29
W.Y. Park et al., 2017	Coréia do Sul	Prospectivo	Urbano, hospital	45 (11)	HD + DP + Tx	96	207	86
Walder et al., 2018	Switzerland	Transversal	Urbano, hospital	Mediana (IQ): 58 (49–63)	Tx	39	115	23
Wen-Hung Huang et al., 2011	Taiwan	Retrospectivo	Urbano, hospital	50.6 (8.8)	Tx	44	84	48
Wen-Tien Wu et al., 2010	Taiwan	Transversal	Urbano, hospital	62 (10.3)	HD	56	56	12
Xianglei Kong et al., 2015	China	Transversal	Urbano, hospital	Total: 49.9 (13.9)   DRC estágio 3 grupo: 66.1 (13)	3-4	6844	24002	16
Yamanouchi et al., 2013	Japão	Retrospectivo	Urbano, hospital	55.2 (12.6)	HD	15	35	23
Yanishi et al., 2018	Japão	Transversal	Urbano, hospital	46.6 (12.7)	Tx	16	58	10
Yap et al., 2017	Austrália	Prospectivo	Urbano, hospital	Alive: 58 (15); Deceased: 65 (16)	HD	23	58	8
Yenchek et al., 2012	USA	Longitudinal	Urbano, hospital	73.6 (2.9)	3-5 ND	1409	2754	58
Yin-Ting Wu et al., 2020	Taiwan	Transversal	Urbano, hospital	Total: 66.3 (10); Osteoporose grupo: 68.9 (6.8)	HD	45	95	11
Yong-ho Lee et al., 2014	Coréia do Sul	Transversal	Misto	Homens com DRC sem deficiência vitamina D: 70.4 (7.7); Homens com DRC sem deficiência de vitamina	3-4	3896	6949	151

				D: 71.1 (7.8)   Mulheres com DRC sem deficiência de vitamina D: 72.5 (7.1); Mulheres com DRC sem deficiência de vitamina D: 74.9 (7.4)				
Yoon et al., 2019	Coréia do Sul	Caso-controle	Urbano, hospital	48 (11)	HD + DP + Tx	92	152	10
Yucel et al., 2004	Turquia	Transversal	Urbano, hospital	HCV (-) grupo: 44 (7.8)   HCV (+) grupo: 44.3 (8.6)	HD	32	76	40
Yu-Li Lin et al., 2017	China	Transversal	Urbano, hospital	51.6 (12.6)	DP	29	48	8
Zayour et al., 2004	Líbano	Transversal	Urbano, hospital	61 (15)	HD	8	28	18
Zheng et al., 2018	China	Transversal	Urbano, hospital	63.3 (14.7)	HD	52	125	62
Zhimin Chen et al., 2016	Suécia	Prospectivo	Urbano, hospital	Mediana (IQ): 45 (22–63)	Tx	21	66	4

**DMO**, densidade mineral óssea; **DP**, diálise peritoneal; **DRC**, doença renal crônica; **HCV**, Hepatite C; **HD**, hemodiálise; **IQ**, intervalo interquartil; **ND**, não-dialíticos; **Tx**, transplante renal.

### ANEXO IV – Qualidade metodológica dos estudos incluídos

Estudo	Item 2	Item 3	Item 4	Item 5	Item 6	Item 7	Item 8	Item 9	Total
Afifi et al., 2019	0	0	1	1	1	1	0	NA	4
Aggarwal et al., 2013	0	0	1	1	1	1	0	NA	5
Aghighi et al., 2017	0	0	1	1	1	1	1	NA	6
Akaberi et al., 2008	0	1	1	1	1	1	0	NA	6
Alca-Clares et al., 2013	0	0	0	1	1	1	0	NA	4
Aleksova et al., 2017	0	1	1	1	1	1	0	NA	5
Alis et al., 2017	0	0	0	1	1	1	0	NA	4
Avramovski et al., 2012	0	0	1	1	1	1	0	NA	5
Babarykin et al., 1999	0	0	0	1	1	1	0	NA	4
Basir et al., 2019	0	0	1	1	1	1	0	NA	5
Batteux et al., 2020	1	1	1	1	1	1	0	NA	6
Batteux et al., 2020b	0	1	1	1	1	1	0	NA	6
Bezerra de Carvalho et al., 2019	1	1	1	1	1	1	0	NA	7
Binici et al., 2010	0	0	1	1	1	1	0	NA	5
Blomquist et al., 2016	0	0	0	1	1	1	0	NA	4
Bouksila et al., 2019	0	0	0	1	1	1	0	NA	4
Braga Júnio et al., 2006	1	1	0	1	1	1	1	NA	7
Brandenburg et al., 2002	0	0	0	1	1	1	0	NA	4
Brandenburg et al., 2005	0	0	0	1	1	1	0	NA	4
Brunerová et al., 2016	0	0	0	1	1	1	0	NA	4
Cayco et al., 2000	0	0	0	1	1	1	0	NA	4
Chia-Wen Lu et al., 2021	0	0	1	1	1	1	0	NA	5
Chih-Hsien Wang et al., 2016	0	0	1	1	1	1	0	NA	5
Chih-Hsien Wang et al., 2020	0	0	1	1	1	1	0	NA	5
Coskun et al., 2016	0	0	0	1	1	1	0	NA	4
Davina et al., 2017	0	0	0	1	1	1	0	NA	3
Disthabanchong et al., 2014	0	0	1	1	1	1	0	NA	5
Dolgos et al., 2008	0	0	1	1	1	1	0	NA	5
Durieux et al., 2002	0	0	1	1	1	1	0	NA	5
Ersoy et al., 2006	1	1	1	1	1	1	0	NA	7
Etta et al., 2017	0	0	1	1	1	1	0	NA	5
Evenepoel et al., 2019	1	1	1	1	1	1	1	NA	8
Fidan et al., 2016	0	0	1	1	1	1	0	NA	5
Filon et al., 2019	0	0	0	1	1	1	0	NA	4
Fouad et al., 2015	0	1	0	1	1	1	0	NA	5
Gallego et al., 2006	0	0	0	1	1	1	0	NA	4
Giannini et al., 2001	0	0	0	1	1	1	0	NA	4
Gomez-Islas et al., 2020	1	1	1	1	1	1	0	NA	6
Grzegorzewska et al., 2007	0	0	0	1	1	1	0	NA	4

Grzegorzewska et al., 2011	0	0	0	1	1	1	0	NA	4
Guey-Shiun Huang et al., 2009	0	0	1	1	1	1	0	NA	5
Gupta et al., 2012	0	1	1	1	1	1	0	NA	6
Hashimoto et al., 2021	0	1	1	1	1	1	0	NA	6
Heaf et al., 2000	0	0	0	1	1	1	0	NA	4
Heeryong Lee et al., 2020	0	0	1	1	1	1	0	NA	5
Ho-Sing Wong et al., 2005	0	0	0	1	1	1	0	NA	4
Hsu et al., 2012	0	0	1	1	1	1	0	NA	5
Hsu et al., 2015	0	0	1	1	1	1	0	NA	5
Hyun et al., 2020	1	1	1	1	1	1	0	NA	7
Isiktas Sayilar et al., 2020	0	0	0	1	1	1	0	NA	4
Jabbar et al., 2013	0	0	0	1	1	1	0	NA	4
Jamal et al., 2002	0	0	1	1	1	1	0	NA	5
Jaros et al., 1999	0	0	0	1	1	1	0	NA	4
Jeong et al., 2010	0	0	1	1	1	1	0	NA	5
Jerman et al., 2017	0	1	1	1	1	1	0	NA	6
Jiménez et al., 2016	0	0	1	1	1	1	0	NA	5
Jin-Feng Huang et al., 2020	1	1	1	1	1	1	0	NA	7
Jørgensen et al., 2015	0	1	1	1	1	1	0	NA	6
Joy et al., 2002	0	0	0	1	1	1	0	NA	4
Jui-Hua Huang., 2015	0	0	0	1	1	1	0	NA	4
Kart-Koseoglu et al., 2005	0	0	1	1	1	1	0	NA	5
Kaya et al., 2019	0	0	1	1	1	1	0	NA	5
Keven et al., 2007	0	0	0	1	1	1	0	NA	3
Khan et al., 2014	0	0	0	1	1	1	0	NA	4
Kim et al., 2017	1	1	0	1	1	1	0	NA	6
Kinsella et al., 2010	0	1	1	1	1	1	0	NA	5
Kinsella et al., 2015	0	0	1	1	1	1	0	NA	5
Kocyigit et al., 2010	0	0	0	1	1	1	0	NA	4
Konstantinos et al., 2008	0	0	0	1	1	1	0	NA	4
Korucu et al., 2020	0	1	0	1	1	1	0	NA	5
Kovac et al., 2003	0	0	0	1	1	1	0	NA	4
Kratochvílová et al., 2019	0	1	1	1	1	1	0	NA	5
Lacativa et al., 2005	0	0	1	1	1	1	0	NA	4
Lim et al., 2009	0	0	0	1	1	1	0	NA	4
Lima et al., 2016	0	0	0	1	1	1	0	NA	3
Lofdahl et al., 2020	0	1	0	1	1	1	0	NA	4
Mack-Shipman et al., 2004	0	0	0	1	1	1	0	NA	3
Malluche et al., 2014	0	0	1	1	1	1	0	NA	5
Malmgren et al., 2017	1	1	1	1	1	1	0	NA	6
Marcén et al., 2007	0	0	0	1	1	1	0	NA	4
Marques et al., 2017	0	0	1	1	1	1	0	NA	5

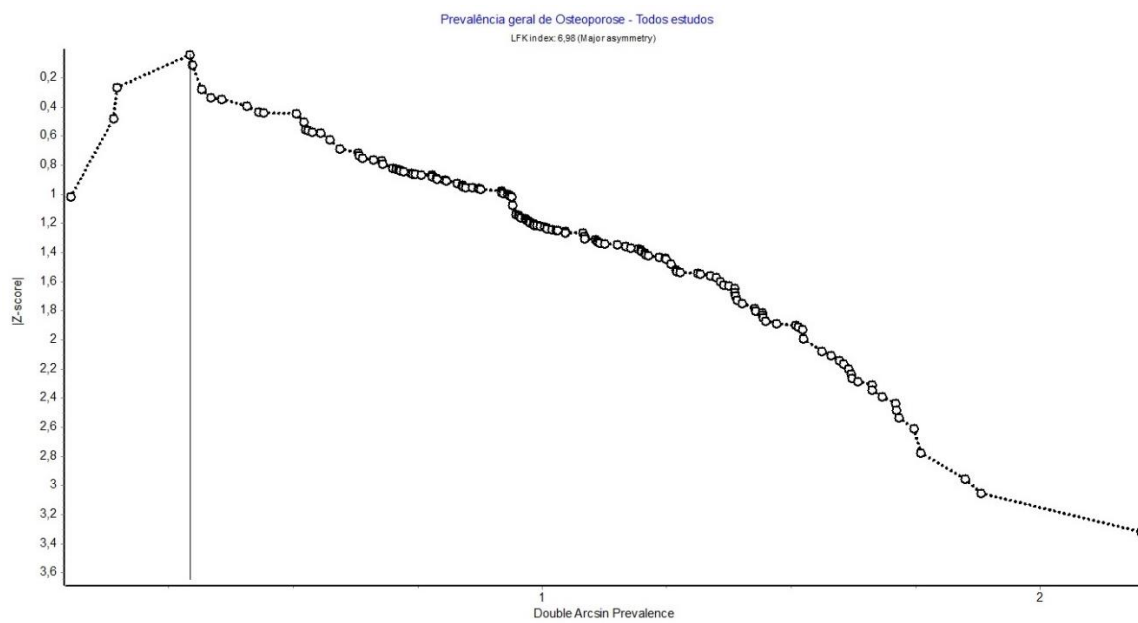


Mazzaferro et al., 2006	0	0	0	1	1	1	0	NA	4
Mirfakhraee et al., 2012	0	0	1	1	1	1	0	NA	4
Mondry et al., 2001	0	0	0	1	1	1	0	NA	4
Montalban et al., 2003	0	0	0	1	1	1	0	NA	4
Muxí et al., 2009	0	0	0	1	1	1	0	NA	4
Myong et al., 2013	1	1	1	1	1	1	1	NA	8
Najar et al., 2017	0	1	0	1	1	1	0	NA	5
Nazzal et al., 2020	0	1	1	1	1	1	0	NA	6
Negri et al., 2004	0	0	0	1	1	1	0	NA	4
Nouri-Majalan et al., 2008	0	0	0	1	1	1	0	NA	4
Orlic et al., 2010	0	0	0	1	1	1	0	NA	4
Orlic et al., 2017	0	0	1	1	1	1	0	NA	5
Ozdemir et al., 2010	0	0	0	1	1	1	0	NA	4
Ozel et al., 2011	0	0	0	1	1	1	0	NA	4
Ozkan et al., 2013	0	0	0	1	1	1	0	NA	4
Pajouhi et al., 2005	0	0	0	1	1	1	0	NA	4
Parker et al., 1999	0	0	1	1	1	1	0	NA	4
Patel et al., 2001	0	1	1	1	1	1	0	NA	6
Pereira et al., 2010	0	0	0	1	1	1	0	NA	3
Perrin et al., 2012	0	1	1	1	1	1	0	NA	6
Pichette et al., 1996	0	0	0	1	1	1	0	NA	4
Polymeris et al., 2012	0	0	0	1	1	1	0	NA	4
Pongchaiyakul et al., 2005	0	0	0	1	1	1	0	NA	4
Prasad et al., 2019	0	1	1	1	1	1	0	NA	6
Qing Wu et al., 2014	0	0	1	1	1	1	0	NA	5
Rivadeneira et al., 2005	0	1	0	1	1	1	0	NA	5
Rix et al., 1999	0	0	1	1	1	1	0	NA	5
Rocha et al., 2016	0	0	1	1	1	1	0	NA	4
Roe et al., 2005	0	0	1	1	1	1	0	NA	4
Rubello et al., 2005	0	0	0	1	1	1	0	NA	3
Savaj et al., 2012	0	0	0	1	1	1	0	NA	4
Segaud et al., 2018	0	1	1	1	1	1	0	NA	6
Sezer et al., 2005	0	0	0	1	1	1	0	NA	4
Shin et al., 2014	0	0	0	1	1	1	0	NA	4
Sikgenc et al., 2010	0	0	0	1	1	1	0	NA	4
Sit et al., 2007	0	0	0	1	1	1	0	NA	3
Slouma et al., 2020	0	0	1	1	1	1	0	NA	5
Smets et al., 2004	0	0	0	1	1	1	0	NA	3
Song Lee et al., 2019	1	1	0	1	1	1	0	NA	6
Sotomayor et al., 2021	0	1	1	1	1	1	0	NA	6
Stavroulopoulos et al., 2008	0	0	0	1	1	1	0	NA	4
Stehman-Breen et al., 1999	0	0	0	1	1	1	0	NA	4

Szu-Chia Chen et al., 2019	0	1	1	1	1	1	0	NA	6
Taal et al., 1999b	0	0	0	1	1	1	0	NA	4
Tamadon et al., 2018	0	0	0	1	1	1	0	NA	4
Tangvoraphonkchai et al., 2019	0	0	1	1	1	1	0	NA	5
Techawathanawanna et al., 2005	0	0	1	1	1	1	0	NA	5
Toro et al., 2003	0	0	0	1	1	1	0	NA	4
Toussaint et al., 2008	1	0	1	1	1	1	0	NA	6
Toussaint et al., 2009	0	0	1	1	1	1	0	NA	4
Trabulus et al., 2003	0	0	0	1	1	1	0	NA	4
Tutal et al., 2013	0	0	0	1	1	1	0	NA	4
Ugur et al., 2001	0	0	1	1	1	1	0	NA	5
Ureña et al., 2003	0	0	1	1	1	1	0	NA	5
Valkovsky et al., 2015	0	0	1	1	1	1	0	NA	5
W.Y. Park et al., 2017	0	1	1	1	1	1	0	NA	6
Walder et al., 2018	0	0	0	1	1	1	0	NA	4
Wen-Hung Huang et al., 2011	0	0	0	1	1	1	0	NA	4
Wen-Tien Wu et al., 2010	0	0	0	1	1	1	0	NA	3
Xianglei Kong et al., 2015	0	1	1	1	1	1	0	NA	6
Yamanouchi et al., 2013	0	0	0	1	1	1	0	NA	3
Yanishi et al., 2018	0	0	1	1	1	1	0	NA	5
Yap et al., 2017	0	0	1	1	1	1	0	NA	5
Yenchek et al., 2012	1	1	0	1	1	1	0	NA	6
Yin-Ting Wu et al., 2020	0	0	1	1	1	1	0	NA	5
Yong-ho Lee et al., 2014	1	1	1	1	1	1	0	NA	7
Yoon et al., 2019	0	0	1	1	1	1	0	NA	5
Yucel et al., 2004	0	0	0	1	1	1	0	NA	3
Yu-Li Lin et al., 2017	0	0	1	1	1	1	0	NA	5
Zayour et al., 2004	0	0	1	1	1	1	0	NA	5
Zheng et al., 2018	0	0	1	1	1	1	0	NA	5
Zhimin Chen et al., 2016	0	0	1	1	1	1	0	NA	5

NA, não aplicável.

## ANEXO V – Gráfico do índice LFK da análise de prevalência global de osteoporose



## ANEXO VI – Permissão para reprodução da figura do estudo de Levin e Stevens



Dear Mr. Marvery Duarte,

Elsevier Science & Technology Journals has approved your recent request. Before you can use this content, you must accept the license fee and terms set by the publisher.

Use this [link](#) to accept (or decline) the publisher's fee and terms for this order.

**Request Summary:**

Submit date: 18-Sep-2021

Request ID: 600054960

Publication: Kidney international

Title: Summary of KDIGO 2012 CKD Guideline: behind the scenes, need for guidance, and a framework for moving forward.

Type of Use: Republish in a thesis/dissertation

Please do not reply to this message.

To speak with a Customer Service Representative, call +1-855-239-3415 toll free or +1-978-646-2600 (24 hours a day), or email your questions and comments to [support@copyright.com](mailto:support@copyright.com).

Sincerely,

Copyright Clearance Center

Tel: 1-855-239-3415 / +1-978-646-2600  
[support@copyright.com](mailto:support@copyright.com)  
[Manage Account](#)



### Marketplace™

Dear Marvery Duarte,

Thank you for placing your order on Marketplace™.

**Order Summary:**

Order date: 20 Sep 2021

Order number: 1148959

No. of items: 1

Order total: 0.00 USD

**Billing Summary:**

Payment method: Invoice

An invoice will be generated and emailed within 24 hours.

To view your order details, click the following link, sign in, and search for your order: [Manage Account](#).

How was your experience? [Click here to give us feedback](#)

Please do not reply to this message.

To speak with a Customer Service Representative, call +1-855-239-3415 toll free or +1-978-646-2600 (24 hours a day), or email your questions and comments to [support@copyright.com](mailto:support@copyright.com).

Sincerely,

The CCC Marketplace Team

Tel: 1-855-239-3415 / +1-978-646-2600  
[support@copyright.com](mailto:support@copyright.com)  
[Manage Account](#)



## APÊNDICE A – Referências incluídas na revisão sistemática

- AFIFI, W. *et al.* Musculoskeletal manifestations in end-stage renal disease patients on hemodialysis and relation to parathyroid dysfunction. **Saudi Journal of Kidney Diseases and Transplantation**, v. 30, n. 1, p. 68, 2019.
- AGGARWAL, H. K. *et al.* Bone mineral density in patients with predialysis chronic kidney disease. **Renal Failure**, v. 35, n. 8, p. 1105–1111, 23 set. 2013.
- AGHIGHI, M. *et al.* Factors associated with lumbar and femoral bone mineral density in kidney transplants candidates. **Iranian Journal of Kidney Diseases**, v. 11, n. 5, p. 379–384, 2017.
- AKABERI, S. *et al.* Can DXA predict fractures in renal transplant patients? **American Journal of Transplantation**, v. 8, n. 12, p. 2647–2651, 2008.
- ALCA-CLARES, R. *et al.* Muscle skeletal manifestations in patients on chronic hemodialysis. **Revista Medica Herediana**, v. 24, n. 4, p. 298- 304 7p, 2013.
- ALEKSOVA, J. *et al.* Serum phosphorus levels and fracture following renal transplantation. **Clinical Endocrinology**, v. 87, n. 2, p. 141–148, 2017.
- ALIS, G. *et al.* Evaluation of Bone Disease in Kidney Transplant Recipients. **Transplantation Proceedings**, v. 49, n. 3, p. 509–511, 2017.
- AVRAMOVSKI, P.; SIKOLE, A. The progression of bone mineral density loss in dialysis patients compared with the general population. **Korean Journal of Internal Medicine**, v. 27, n. 4, p. 436–442, 2012.
- BABARYKIN, D. *et al.* Disorders of Calcium Metabolism at Various Times after Renal Transplantation. **Annals of Transplantation**, v. 4, n. 1, p. 46–53, 1999.
- BASIR, H. *et al.* Relationship Between Osteoporosis and Serum Sclerostin Levels in Kidney Transplant Recipients. **Experimental and Clinical Transplantation**, p. 1–8, 2019.
- BATTEUX, B. *et al.* Early steroid withdrawal has a positive effect on bone in kidney transplant recipients: a propensity score study with inverse probability-of-treatment weighting. **Therapeutic Advances in Musculoskeletal Disease**, v. 12, p. 1–20, 2020.
- BATTEUX, B. *et al.* Association between uremic toxin concentrations and bone mineral density after kidney transplantation. **Toxins**, v. 12, n. 11, 2020.
- BEZERRA DE CARVALHO, K. S. *et al.* Chronic kidney disease is associated with low BMD at the hip but not at the spine. **Osteoporosis International**, v. 30, n. 5, p. 1015–1023, 2019.
- BINICI, D. N.; GUNES, N. Risk factors leading to reduced bone mineral density in hemodialysis patients with metabolic syndrome. **Renal Failure**, v. 32, n. 4, p. 469–474, 2010.
- BLOMQUIST, G. A. *et al.* Diagnosis of low bone mass in CKD-5D patients. **Clinical Nephrology**, v. 85, n. 2, p. 77–83, 2016.
- BOUKSILA, M. *et al.* Correlation of fgf23 and balp with bone mineral density in hemodialysis patients. **Journal of Medical Biochemistry**, v. 38, n. 4, p. 418–426, 30 jul. 2019.
- BRAGA, J. W. R. *et al.* Prevalence of low trauma fractures in long-term kidney transplant patients with preserved renal function. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, v. 39, n. 1, p. 137–147, 2006.
- BRANDENBURG, V. M. *et al.* Development of lumbar bone mineral density in the late course after kidney transplantation. **American Journal of Kidney Diseases**, v. 40, n. 5, p. 1066–1074, 2002.

- BRANDENBURG, V. M. *et al.* Lumbar bone mineral density in very long-term renal transplant recipients: Impact of circulating sex hormones. **Osteoporosis International**, v. 16, n. 12, p. 1611–1620, 2005.
- BRUNEROVÁ, L. *et al.* Osteoporosis and Impaired Trabecular Bone Score in Hemodialysis Patients. **Kidney and Blood Pressure Research**, v. 41, n. 3, p. 345–354, 2016.
- CAYCO, A. V. *et al.* Posttransplant bone disease: Evidence for a high bone resorption state. **Transplantation**, v. 70, n. 12, p. 1722–1728, 2000.
- LU, C. W. *et al.* Serum osteoprotegerin level is negatively associated with bone mineral density in patients undergoing maintenance hemodialysis. **Medicina (Lithuania)**, v. 57, n. 8, 2021.
- WANG, C. H. *et al.* Inverse relationship of bone mineral density and serum level of N-terminal pro-B-type natriuretic peptide in peritoneal dialysis patients. **Tzu Chi Medical Journal**, v. 28, n. 2, p. 68–72, 2016.
- WANG, C.-H. *et al.* Increased Serum Leptin Level Predicts Bone Mineral Density in Hemodialysis Patients. **International Journal of Endocrinology**, p. 1–7, 3 jun. 2020.
- COSKUN, Y. *et al.* Bone Disease and Serum Fibroblast Growth Factor-23 Levels in Renal Transplant Recipients. **Transplantation Proceedings**, v. 48, n. 6, p. 2040–2045, 2016.
- DAVINA, J. J. *et al.* Assessment of bone turnover markers to predict mineral and bone disorder in men with pre-dialysis non-diabetic chronic kidney disease. **Clinica Chimica Acta**, v. 469, n. March, p. 195–200, 2017.
- DISTHABANCHONG, S. *et al.* Low hip bone mineral density predicts mortality in maintenance hemodialysis patients: A five-year follow-up study. **Blood Purification**, v. 37, n. 1, p. 33–38, 2014.
- DOLGOS, S. *et al.* Determinants of bone mass in end-stage renal failure patients at the time of kidney transplantation. **Clinical Transplantation**, v. 22, n. 4, p. 462–468, 2008.
- DURIEUX, S. *et al.* Bone mineral density and fracture prevalence in long-term kidney graft recipients. **Transplantation**, v. 74, n. 4, p. 496–500, 2002.
- ETTA, P. K.; SHARMA, R. K.; GUPTA, A. Study of chronic kidney disease-mineral bone disorders in newly detected advanced renal failure patients: A Hospital-based cross-sectional study. **Saudi journal of kidney diseases and transplantation**, v. 28, n. 4, p. 874–885, 2017.
- EVENEPOEL, P. *et al.* Bone mineral density, bone turnover markers, and incident fractures in de novo kidney transplant recipients. **Kidney international**, v. 95, n. 6, p. 1461–1470, jun. 2019.
- FIDAN, N. *et al.* Bone mineral density and biochemical markers of bone metabolism in predialysis patients with chronic kidney disease. **Journal of Investigative Medicine**, v. 64, n. 4, p. 861–866, 2016.
- FILON, T. *et al.* Muscle strength and bone mass density in haemodialysis patients. **Physiotherapy Quarterly**, v. 27, n. 1, p. 39–45, 2019.
- FOUAD, M.; BORAIE, M. The impact of chronic kidney disease -mineral and bone disorder on the locomotor system and quality of life in hemodialysis patients. **Turkish Nephrology, Dialysis and Transplantation Journal**, v. 24, n. 3, p. 294–301, 2015.
- GALLEGO, R. *et al.* Steroids and Bone Density in Patients With Functioning Kidney Allografts. **Transplantation Proceedings**, v. 38, n. 8, p. 2434–2437, 2006.
- GIANNINI, S. *et al.* Persistently increased bone turnover and low bone density in long-term survivors to kidney transplantation. **Clinical nephrology**, v. 56, n. 5, p. 353–363, 2001.
- GRZEGORZEWSKA, A. E.; MŁOT-MICHALSKA, M. Influence of age and sex on bone mineral density in dialysis patients. **Advances in peritoneal dialysis. Conference on Peritoneal Dialysis**, v. 23, p. 77–81, 2007.

- GRZEGORZEWSKA, A. E.; MŁOT-MICHALSKA, M. Bone mineral density, its predictors, and outcomes in peritoneal dialysis patients. **Advances in peritoneal dialysis. Conference on Peritoneal Dialysis**, v. 27, p. 140–145, 2011.
- GÓMEZ-ISLAS, V. E. *et al.* Evaluation of bone densitometry by dual-energy x-ray absorptiometry as a fracture prediction tool in women with chronic kidney disease. **Bone Reports**, v. 13, p. 100298, 2020.
- HUANG, G. S. *et al.* Factors associated with low bone mass in the hemodialysis patients—a cross-sectional correlation study. **BMC Musculoskeletal Disorders**, v. 10, n. 1, p. 1–10, 2009.
- GUPTA, A. K.; HUANG, M.; RAMESH PRASAD, G. V. Determinants of bone mineral density in stable kidney transplant recipients. **Journal of Nephrology**, v. 25, n. 3, p. 373–383, 2012.
- HASHIMOTO, H. *et al.* Calcium-based phosphate binder use is associated with lower risk of osteoporosis in hemodialysis patients. **Scientific Reports**, v. 11, n. 1, p. 1–9, 2021.
- HEAF, J. *et al.* Bone loss after renal transplantation: Role of hyperparathyroidism, acidosis, cyclosporine and systemic disease. **Clinical Transplantation**, v. 14, n. 5, p. 457–463, 2000.
- LEE, H. *et al.* Association of nutritional status with osteoporosis, sarcopenia, and cognitive impairment in patients on hemodialysis. **Asia Pacific Journal of Clinical Nutrition**, v. 29, n. 4, p. 712–723, 2020.
- WONG, H. S. *et al.* Prevalence of osteoporosis in patients after renal transplantation: Results from a single center. **Hong Kong Journal of Nephrology**, v. 7, n. 2, p. 70–76, 2005.
- HSU, B. G. *et al.* Inverse association of serum long-acting natriuretic peptide and bone mineral density in renal transplant recipients. **Clinical Transplantation**, v. 26, n. 2, p. 105–110, 2012.
- HSU, B. G. *et al.* Inverse Association between Serum Osteoprotegerin and Bone Mineral Density in Renal Transplant Recipients. **Transplantation Proceedings**, v. 48, n. 3, p. 864–869, 2016.
- HYUN, Y. Y. *et al.* Risk factors and renal outcomes of low bone mineral density in patients with non-dialysis chronic kidney disease. **Osteoporosis International**, v. 31, n. 12, p. 2373–2382, 2020.
- IŞIKTAŞ SAYILAR, E.; ERGÜN, İ. Changes in bone mineral density after kidney transplantation. **Duzce Medical Journal**, v. 22, n. 1, p. 41–45, 2020.
- JABBAR, Z. *et al.* Noninvasive assessment of bone health in Indian patients with chronic kidney disease. **Indian Journal of Nephrology**, v. 23, n. 3, p. 161–167, 2013.
- JAMAL, S. A. *et al.* Bone density and heel ultrasound testing do not identify patients with dialysis-dependent renal failure who have had fractures. **American Journal of Kidney Diseases**, v. 39, n. 4, p. 843–849, 2002.
- JAROS, A. *et al.* Single photon bone densitometry in hemodialysis patients. **Acta Universitatis Palackianae Olomucensis Facultatis Medicae**, v. 142, n. February 1999, p. 135–138, 1999.
- PERRIN, P. *et al.* Persistent hyperparathyroidism is a major risk factor for fractures in the five years after kidney transplantation. **American Journal of Transplantation**, v. 13, n. 10, p. 2653–2663, 2013.
- JEONG, J. U. *et al.* Nutritional markers, not markers of bone turnover, are related predictors of bone mineral density in chronic peritoneal dialysis patients. **Clinical Nephrology**, v. 74, n. 5, p. 336–342, 2010.
- JERMAN, A. *et al.* Prevalence and risk factors for nonvertebral bone fractures in kidney transplant recipients - A single-center retrospective analysis. **Clinical Nephrology**, v. 88, p. S101–S108, 2017.
- JIMÉNEZ, S. *et al.* Bone fractures and lumbar mineral density after renal transplantation. A long-term cross-sectional study. **Clinical Transplantation**, v. 30, n. 2, p. 131–137, 2016.
- HUANG, J. F. *et al.* Association between bone mineral density and severity of chronic kidney disease. **International Journal of Endocrinology**, v. 2020, 2020.

- JØRGENSEN, H. S. *et al.* Plasma n-3 Polyunsaturated Fatty Acids and Bone Mineral Density in Renal Transplant Recipients. **Journal of Renal Nutrition**, v. 26, n. 3, p. 196–203, 2016.
- HUANG, J. H.; CHENG, F. C.; WU, H. C. Low magnesium exacerbates osteoporosis in chronic kidney disease patients with diabetes. **International Journal of Endocrinology**, v. 2015, 2015.
- KART-KÖSEOĞLU, H. *et al.* Osteoarthritis in hemodialysis patients: Relationships with bone mineral density and other clinical and laboratory parameters. **Rheumatology International**, v. 25, n. 4, p. 270–275, 2005.
- KAYA, B. *et al.* Evaluation of the Relationship Between Homocysteine, Parathormone, Vitamin D3, and Bone Mineral Densitometry in Recipients of Kidney Transplant. **Transplantation Proceedings**, v. 51, n. 7, p. 2324–2329, 2019.
- KEVEN, K. *et al.* Renal tubular acidosis after kidney transplantation - Incidence, risk factors and clinical implications. **Nephrology Dialysis Transplantation**, v. 22, n. 3, p. 906–910, 2007.
- KHAN, M. I. *et al.* Mean bone mineral density and frequency of occurrence of osteopenia and osteoporosis in patients on hemodialysis: a single-center study. **Saudi journal of kidney diseases and transplantation**, v. 25, n. 1, p. 38–43, 2014.
- KIM, C. S. *et al.* Chronic kidney disease-mineral bone disorder in Korean patients: A report from the KoreaN Cohort Study for Outcomes in Patients With Chronic Kidney Disease (KNOW-CKD). **Journal of Korean Medical Science**, v. 32, n. 2, p. 240–248, 2017.
- KINSELLA, S. *et al.* Moderate Chronic Kidney Disease in Women Is Associated with Fracture Occurrence Independently of Osteoporosis. **Nephron Clinical Practice**, v. 116, n. 3, p. c256–c262, 2010.
- KINSELLA, S. *et al.* Comparison of single CT scan assessment of bone mineral density, vascular calcification and fat mass with standard clinical measurements in renal transplant subjects: The ABC HeART study. **BMC Nephrology**, v. 16, n. 1, p. 1–11, 2015.
- UNAL, A. *et al.* Loss of bone mineral density in renal transplantation recipients. **Transplantation Proceedings**, v. 42, n. 9, p. 3550–3553, 2010.
- DOUMOUCHTSIS, K. K. *et al.* Associations between osteoprotegerin and femoral neck BMD in hemodialysis patients. **Journal of Bone and Mineral Metabolism**, v. 26, n. 1, p. 66–72, 2008.
- KORUCU, B. *et al.* Vitamin D receptor polymorphisms and bone health after kidney transplantation. **Turkish Journal of Medical Sciences**, v. 51, n. 2, p. 802–812, 2021.
- KOVAČ, D. *et al.* Quantitative ultrasound of the calcaneus and dual X-ray absorptiometry of the lumbar spine in assessment and follow-up of skeletal status in patients after kidney transplantation. **Osteoporosis International**, v. 14, n. 2, p. 166–170, 2003.
- KRATOCHVÍLOVÁ, S. *et al.* Retrospective analysis of bone metabolism in patients on waiting list for simultaneous pancreas-kidney transplantation. **Journal of Diabetes Research**, v. 2019, 2019.
- LACATIVA, P. *et al.* Risk Factors for Decreased Total Body and Regional Bone Mineral Density in Hemodialysis Patients With Severe Secondary Hyperparathyroidism. **Journal of Clinical Densitometry**, v. 8, n. 3, p. 352–361, 2005.
- LEE, E. S. *et al.* Pretransplant Osteoporosis and Osteopenia are Risk Factors for Fractures After Kidney Transplantation. **Transplantation Proceedings**, v. 51, n. 8, p. 2704–2709, 2019.
- LIM, W. H. *et al.* Hyperparathyroidism and vitamin D deficiency predispose to bone loss in renal transplant recipients. **Transplantation**, v. 88, n. 5, p. 678–683, 2009.
- LIMA, G. A. C. *et al.* Bone Density Is Directly Associated With Glomerular Filtration and Metabolic Acidosis but Do Not Predict Fragility Fractures in Men With Moderate Chronic Kidney Disease. **Journal of Clinical Densitometry**, v. 19, n. 2, p. 146–153, abr. 2016.



- LÖFDAHL, E.; HAGGÅRD, C.; RÅDEGRAN, G. Bone Mineral Density in Relation to Chronic Kidney Disease after Heart Transplantation: A Retrospective Single-center Study at Skåne University Hospital in Lund 1988-2016. **Transplantation Direct**, p. 1–10, 2020.
- MACK-SHIPMAN, L. R. *et al.* Heel ultrasonography is not a good screening tool for bone loss after kidney and pancreas transplantation. **Clinical Transplantation**, v. 18, n. 5, p. 613–618, 2004.
- MALLUCHE, H. H. *et al.* Bone mineral density and serum biochemical predictors of bone loss in patients with CKD on dialysis. **Clinical Journal of the American Society of Nephrology**, v. 9, n. 7, p. 1254–1262, 2014.
- MALMGREN, L. *et al.* Reduced kidney function is associated with BMD, bone loss and markers of mineral homeostasis in older women: a 10-year longitudinal study. **Osteoporosis International**, v. 28, n. 12, p. 3463–3473, 2017.
- MARCÉN, R. *et al.* Prevalence of Osteoporosis, Osteopenia, and Vertebral Fractures in Long-Term Renal Transplant Recipients. **Transplantation Proceedings**, v. 39, n. 7, p. 2256–2258, 2007.
- MARQUES, I. D. B. *et al.* Biopsy vs. peripheral computed tomography to assess bone disease in CKD patients on dialysis: differences and similarities. **Osteoporosis International**, v. 28, n. 5, p. 1675–1683, 2017.
- MAZZAFERRO, S. *et al.* Morphometric X-ray absorptiometry in the assessment of vertebral fractures in renal transplant patients. **Nephrology Dialysis Transplantation**, v. 21, n. 2, p. 466–471, 2006.
- MIRFAKHRAEE, S. *et al.* Risk factors for diminished bone mineral density among male hemodialysis patients—a cross-sectional study. **Archives of Osteoporosis**, v. 7, n. 1–2, p. 283–290, 2012.
- MONDRY, A. *et al.* Quantitative heel ultrasound in assessment of bone structure in renal transplant recipients. **American Journal of Kidney Diseases**, v. 37, n. 5, p. 932–937, 2001.
- MONTALBAN, C. *et al.* Bone disease in long-term adult kidney transplant patients with normal renal function. **Kidney International, Supplement**, v. 63, n. 85, 2003.
- MUXÍ, Á. *et al.* Arteriovenous fistula affects bone mineral density measurements in end-stage renal failure patients. **Clinical Journal of the American Society of Nephrology**, v. 4, n. 9, p. 1494–1499, 2009.
- MYONG, J.-P. *et al.* Relationship between Bone Mineral Density and Moderate to Severe Chronic Kidney Disease among General Population in Korea. **Journal of Korean Medical Science**, v. 28, n. 4, p. 569, 2013.
- NAJAR, M. S.; MIR, M. M.; MUZAMIL, M. Prevalence of osteoporosis in patients with chronic kidney disease (stages 3-5) in comparison with age- and sex-matched controls: A study from Kashmir Valley Tertiary Care Center. **Saudi journal of kidney diseases and transplantation, Saudi Arabia**, v. 28, n. 3, p. 538–544, 2017.
- NAZZAL, Z. *et al.* Bone mineral density in Palestinian patients with end-stage renal disease and the related clinical and biochemical factors: Cross-sectional study. **PLoS ONE**, v. 15, n. 11 November, p. 1–12, 2020.
- NEGRI, A. L. *et al.* Bone mineral density: Serum markers of bone turnover and their relationships in peritoneal dialysis. **Peritoneal Dialysis International**, v. 24, n. 2, p. 163–168, 2004.
- NOURI-MAJALAN, N. *et al.* Bone mineral density in kidney transplant recipients and patients on hemodialysis: a comparison with healthy individuals. **Iranian journal of kidney diseases**, v. 2, n. 3, p. 154–159, 2008.
- ORLIC, L. *et al.* Bone mineral densitometry in patients on hemodialysis: Difference between genders and what to measure. **Renal Failure**, v. 32, n. 3, p. 300–308, 2010.
- ORLIC, L. *et al.* Forearm bone mass predicts mortality in chronic hemodialysis patients. **Journal of Bone and Mineral Metabolism**, v. 35, n. 4, p. 396–404, 2017.

- OZEL, L. *et al.* Risk factors for osteoporosis after renal transplantation and effect of vitamin D receptor Bsm i polymorphism. **Transplantation Proceedings**, v. 43, n. 3, p. 858–862, 2011.
- PAJOUHI, M. *et al.* Assessment of bone structure in renal transplant recipients: Comparison of phalangeal qualitative ultrasound and dual X-ray absorptiometry. **Transplantation Proceedings**, v. 37, n. 7, p. 3112–3115, 2005.
- PARKER, C. R. *et al.* Cross-Sectional Analysis of Renal Transplantation Osteoporosis. **Journal of Bone and Mineral Research**, v. 14, n. 11, p. 1943–1951, 1 nov. 1999.
- PATEL, S. *et al.* Prevalence and causes of low bone density and fractures in kidney transplant patients. **Journal of Bone and Mineral Research**, v. 16, n. 10, p. 1863–1870, 2001.
- PEREIRA, S. *et al.* Bone Mineral Density After Simultaneous Kidney-Pancreas Transplantation: Four Years Follow-up of 57 Recipients. **Transplantation Proceedings**, v. 42, n. 2, p. 555–557, 2010.
- PICHETTE, V. *et al.* Long-term bone loss in kidney transplant recipients: A cross-sectional and longitudinal study. **American Journal of Kidney Diseases**, v. 28, n. 1, p. 105–114, 1996.
- POLYMERIS, A.; DOUMOCHTSIS, K.; GRAPSA, E. Bone mineral density and bone metabolism in hemodialysis patients. Correlation with PTH, 25OHD3 and leptin. **Nefrologia**, v. 32, n. 1, p. 73–78, 2012.
- PONGCHAIYAKUL, C. *et al.* Bone mineral density among patients undergoing continuous ambulatory peritoneal dialysis (CAPD). **Journal of the Medical Association of Thailand = Chotmai het thangphaet**, v. 88 Suppl 5, p. 40–45, 2005.
- PRASAD, B. *et al.* Association of Bone Mineral Density With Fractures Across the Spectrum of Chronic Kidney Disease: The Regina CKD-MBD Study. **Canadian Journal of Kidney Health and Disease**, v. 6, 2019.
- WU, Q. *et al.* Effect of Serum Fibroblast Growth Factor-23, Matrix Gla Protein and Fetuin-A in Predicting Osteoporosis in Maintenance Hemodialysis Patients. **Therapeutic Apheresis and Dialysis**, v. 18, n. 5, p. 427–433, 2014.
- ROCHA, A. *et al.* Changes in bone mineral density following long-term simultaneous pancreas-kidney transplantation. **Journal of Bone and Mineral Metabolism**, v. 34, n. 2, p. 209–215, 2016.
- ROE, S. D. *et al.* Reduced bone mineral density in male renal transplant recipients: Evidence for persisting hyperparathyroidism. **Osteoporosis International**, v. 16, n. 2, p. 142–148, 2005.
- RUBELLO, D. *et al.* Secondary hyperparathyroidism is associated with vitamin D receptor polymorphism and bone density after renal transplantation. **Biomedicine and Pharmacotherapy**, v. 59, n. 7, p. 402–407, 2005.
- SAVAJ, S.; GHODS, F. J. Vitamin D, parathyroid hormone, and bone mineral density status in kidney transplant recipients. **Iranian Journal of Kidney Diseases**, v. 6, n. 4, p. 295–299, 2012.
- IŞIKTAŞ SAYILAR, E.; ERGÜN, İ. Changes in bone mineral density after kidney transplantation. **Duzce Medical Journal**, v. 22, n. 1, p. 41–45, 2020.
- SEZER, S. *et al.* Risk factors for osteoporosis in young renal transplant recipients. **Transplantation Proceedings**, v. 37, n. 7, p. 3116–3118, 2005.
- SHIN, J. HO; KIM, S. H.; YU, S. H. Metabolic syndrome and chronic kidney disease as risk factors of osteoporosis. **Clinical Nephrology**, v. 81, n. 1, p. 1–8, 2014.
- SIKGENC, M. M. *et al.* Bone disease in renal transplantation and pleiotropic effects of vitamin D therapy. **Transplantation Proceedings**, v. 42, n. 7, p. 2518–2526, 2010.
- SIT, D. *et al.* Relationship between bone mineral density and biochemical markers of bone turnover in hemodialysis patients. **Advances in Therapy**, v. 24, n. 5, p. 987–995, 2007.

- SLOUMA, M. *et al.* Mineral bone disorder and osteoporosis in hemodialysis patients. **Advances in Rheumatology**, v. 60, n. 1, p. 1–7, 2020.
- SMETS, Y. F. C. *et al.* Long-term follow-up study on bone mineral density and fractures after simultaneous pancreas-kidney transplantation. **Kidney international**, v. 66, n. 5, p. 2070–2076, 2004.
- SOTOMAYOR, C. G. *et al.* Bone Mineral Density and Aortic Calcification: Evidence for a Bone-vascular Axis after Kidney Transplantation. **Transplantation**, v. 105, n. 1, p. 231–239, 2021.
- STAVROULOPOULOS, A. *et al.* Relationship between vitamin D status, parathyroid hormone levels and bone mineral density in patients with chronic kidney disease stages 3 and 4. **Nephrology**, v. 13, n. 1, p. 63–67, 2008.
- STEHMAN-BREEN, C. O. *et al.* Racial differences in bone mineral density and bone loss among end-stage renal disease patients. **American Journal of Kidney Diseases**, v. 33, n. 5, p. 941–946, 1999.
- CHEN, S. C. *et al.* Associations among Geriatric Nutrition Risk Index, bone mineral density, body composition and handgrip strength in patients receiving hemodialysis. **Nutrition**, v. 65, p. 6–12, 2019.
- TAAL, M. W. *et al.* Usefulness of quantitative heel ultrasound compared with dual-energy X-ray absorptiometry in determining bone mineral density in chronic haemodialysis patients. **Nephrology Dialysis Transplantation**, v. 14, n. 8, p. 1917–1921, 1999.
- TAMADON, M. R.; MOGHIMI, J.; SEMNANI, V. Bone mineral density and bone metabolism biochemical markers in patients with chronic kidney disease at the hemodialysis treatment. **Journal of Parathyroid Disease**, v. 6, n. 2, p. 50–56, 2017.
- TANGVORAPHONKCHAI, K.; DAVENPORT, A. Aortic pulse wave velocity is greater in peritoneal dialysis patients with lower dual energy X-ray absorptiometry (DXA) femoral neck bone mineral density. **Journal of Nephrology**, v. 32, n. 3, p. 471–476, 2019.
- TECHAWATHANAWANNA, N. *et al.* The prevalence and risk factors of osteoporosis in Thai renal-transplant patients. **Journal of the Medical Association of Thailand = Chotmaihet thangphaet**, v. 88 Suppl 4, n. August 2014, 2005.
- TORO, J. *et al.* Osteoarticular pain and bone mineral density in renal transplantation. **Transplantation Proceedings**, v. 35, n. 5, p. 1769–1771, 2003.
- TOUSSAINT, N. D. *et al.* Associations between vascular calcification, arterial stiffness and bone mineral density in chronic kidney disease. **Nephrology Dialysis Transplantation**, v. 23, n. 2, p. 586–593, 2008.
- TOUSSAINT, N. D. *et al.* Relationship between vascular calcification, arterial stiffness and bone mineral density in a cross-sectional study of prevalent Australian haemodialysis patients. **Nephrology**, v. 14, n. 1, p. 105–112, 2009.
- DOUNOUSI, E. *et al.* Osteoporosis after renal transplantation. **International Urology and Nephrology**, v. 47, n. 3, p. 503–511, 2015.
- TUTAL, E. *et al.* Low graft function and ongoing hyperparathyroidism are closely related to post-transplantation osteoporosis. **Transplantation Proceedings**, v. 45, n. 4, p. 1562–1566, 2013.
- DOUNOUSI, E. *et al.* Osteoporosis after renal transplantation. **International Urology and Nephrology**, v. 47, n. 3, p. 503–511, 2015.
- VALKOVSKY, I. *et al.* Evaluation of biochemical markers and bone mineral density in patients with chronic kidney disease stage 5D at the start of hemodialysis treatment. **Biomedical Papers**, v. 159, n. 1, p. 93–99, 2015.
- PARK, W. Y. *et al.* Progression of Osteoporosis After Kidney Transplantation in Patients With End-Stage Renal Disease. **Transplantation Proceedings**, v. 49, n. 5, p. 1033–1037, 2017.

- URENA, P. Bone mineral density, biochemical markers and skeletal fractures in haemodialysis patients. **Nephrology Dialysis Transplantation**, v. 18, n. 11, p. 2325–2331, 1 nov. 2003.
- WALDER, A. *et al.* The effect of a previous created distal arteriovenous-fistula on radial bone DXA measurements in prevalent renal transplant recipients. **PLoS ONE**, v. 13, n. 7, p. 1–12, 2018.
- HUANG, W. H.; LAI, P. C. Age at transplant-One of the factors affecting bone mineral density in kidney recipients-A single-center retrospective study. **Renal Failure**, v. 33, n. 8, p. 776–780, 2011.
- WU, W.-T. *et al.* The Association of Serum Osteoprotegerin and Osteoporosis in Postmenopausal Hemodialysis Patients: A Pilot Study. **Journal of Women's Health**, v. 19, n. 4, p. 785–790, abr. 2010.
- KONG, X. *et al.* Relationship between mild-to-moderate chronic kidney disease and decreased bone mineral density in Chinese adult population. **International Urology and Nephrology**, v. 47, n. 9, p. 1547–1553, 2015.
- YAMANOUCHI, M. *et al.* Bone mineral density 5 years after parathyroidectomy in hemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism. **Clinical Nephrology**, v. 79, n. 5, p. 380–386, 2013.
- YANISHI, M. *et al.* Factors Related to Osteosarcopenia in Kidney Transplant Recipients. **Transplantation Proceedings**, v. 50, n. 10, p. 3371–3375, 2018.
- YAP, N. *et al.* Femoral Neck X-Ray Absorptiometry Parameters and Peripheral Quantitative Computer Tomography Tibial Cortical Density Predict Survival in Dialysis Patients. **Nephron**, v. 136, n. 3, p. 183–192, 2017.
- WU, Y. T. *et al.* Lower serum fibroblast growth factor 21 levels are associated with normal lumbar spine bone mineral density in hemodialysis patients. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, v. 17, n. 6, 2020.
- LEE, Y. H. *et al.* The combination of vitamin D deficiency and mild to moderate chronic kidney disease is associated with low bone mineral density and deteriorated femoral microarchitecture: Results from the knhanes 2008-2011. **Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, v. 99, n. 10, p. 3879–3888, 2014.
- YENCHEK, R. H. *et al.* Bone Mineral Density and Fracture Risk in Older Individuals with CKD. **Clinical Journal of the American Society of Nephrology**, v. 7, n. 7, p. 1130–1136, jul. 2012.
- YOON, H. E. *et al.* Factors associated with low trabecular bone scores in patients with end-stage kidney disease. **Journal of Bone and Mineral Metabolism**, v. 37, n. 3, p. 475–483, 2019.
- YÜCEL, A. E. *et al.* Bone mineral density in patients on maintenance hemodialysis and effect of chronic hepatitis C virus infection. **Renal Failure**, v. 26, n. 2, p. 159–164, 2004.
- LIN, Y.-L. *et al.* Triceps Skinfold Thickness Is Associated With Lumbar Bone Mineral Density in Peritoneal Dialysis Patients. **Therapeutic Apheresis and Dialysis**, v. 21, n. 1, p. 102–107, fev. 2017.
- ZAYOUR, D. *et al.* Predictors of bone mineral density in patients on hemodialysis. **Transplantation Proceedings**, v. 36, n. 5, p. 1297–1301, 2004.
- ZHENG, S. *et al.* Correlation of serum levels of fibroblast growth factor 23 and Klotho protein levels with bone mineral density in maintenance hemodialysis patients. **European Journal of Medical Research**, v. 23, n. 1, p. 1–7, 2018.
- CHEN, Z. *et al.* Bone mineral density of extremities is associated with coronary calcification and biopsy-verified vascular calcification in living-donor renal transplant recipients. **Journal of Bone and Mineral Metabolism**, v. 35, n. 5, p. 536–543, 2017.
- RIX, M. *et al.* Bone mineral density and biochemical markers of bone turnover in patients with predialysis chronic renal failure. **Kidney International**, v. 56, n. 3, p. 1084–1093, set. 1999.

ERSOY, F. F. *et al.* Bone mineral density and its correlation with clinical and laboratory factors in chronic peritoneal dialysis patients. **Journal of Bone and Mineral Metabolism**, v. 24, n. 1, p. 79–86, 27 dez. 2005.

ÖZKAN, O. *et al.* The Factors Effective on Bone Mineral Density in Peritoneal Dialysis Patients. **European Journal of General Medicine**, v. 10, n. 4, p. 219–225, 2013.

RIVADENEIRA, L. J. *et al.* Prevalencia y hemodiálisis factores de de osteoporosis en Prevalence and risk factors of osteoporosis in haemodialysis. **Medicina**, v. 10, n. 3, p. 195–198, 2004.

## ANEXO VII – Publicações durante o mestrado

Marvery P. Duarte, Heitor S. Ribeiro, Sílvia G. R. Neri, Lucas S. Almeida, João L. Viana, Ricardo M. Lima. *Global prevalence of osteoporose in chronic kidney disease: protocol for a systematic review*. *Kidney and Dialysis*, 1:47–52, 2021.



kidney and dialysis



Protocol

## Global Prevalence of Osteoporosis in Chronic Kidney Disease: Protocol for a Systematic Review

Marvery P. Duarte <sup>1,\*</sup>, Heitor S. Ribeiro <sup>1,2</sup>, Sílvia G. R. Neri <sup>1</sup>, Lucas S. Almeida <sup>1</sup>, João L. Viana <sup>2</sup> and Ricardo M. Lima <sup>1</sup>

<sup>1</sup> Faculty of Physical Education, University of Brasília, Brasília 70910-900, Brazil; heitorsiqueira95@gmail.com (H.S.R.); silvia\_gm@hotmail.com (S.G.R.N.); lucasalmeidaed@gmail.com (L.S.A.); ricardomoreno@unb.br (R.M.L.)

<sup>2</sup> Research Center in Sports Sciences and Human Development, University Institute of Maia, 4475-690 Maia, Portugal; jviana@ismaipt  
\* Correspondence: marveryp@gmail.com

**Abstract:** Abnormalities in mineral metabolism, soft tissue calcifications, and bone health are common in people with chronic kidney disease (CKD). In this scenario, osteoporosis is a highly prevalent skeletal disorder characterized by reduced bone strength predisposing patients to adverse health outcomes. We will summarize the evidence of the prevalence of osteoporosis in adults with CKD. **Methods:** We will perform a comprehensive literature search using MEDLINE, EMBASE, Web of Science, CINAHL, and LILACS databases, without date or language restrictions from inception until January 2021. We will include cross-sectional, case-control, or cohort studies that report prevalence data of osteoporosis in adults aged  $\geq 18$  years with CKD in stages 3a–5, including those receiving kidney replacement therapies. We will exclude conference abstracts and experimental studies. The primary outcome will be the prevalence of osteoporosis according to the World Health Organization criteria ( $T$ -score  $\leq -2.5$ ). Two independent reviewers will screen title and abstract, full-text review, critical appraisal of the quality of studies, risk of bias, heterogeneity, and data extraction. The quality of the included studies will be assessed with the Joanna Briggs Institute (JBI) appraisal checklist. The overall prevalence of the studies will be synthesized using random-effects meta-analysis. This systematic review will be reported according to the guidelines for Meta-Analyses and Systematic Reviews of Observational Studies (MOOSE) and the JBI methodological guidance for systematic reviews of observational epidemiological studies. The qualitative and quantitative results will be synthesized and presented in tables, figures or graphs.

**Keywords:** osteoporosis; chronic kidney disease; osteopenia; bone mineral density; renal osteodystrophy



**Citation:** Duarte, M.P.; Ribeiro, H.S.; Neri, S.G.R.; Almeida, L.S.; Viana, J.L.; Lima, R.M. Global Prevalence of Osteoporosis in Chronic Kidney Disease: Protocol for a Systematic Review. *Kidney Dial.* 2021, 1, 47–52. <https://doi.org/10.3390/kidneydial101008>

Academic Editor: Georgina Barbara Piccoli

Received: 16 June 2021  
Accepted: 20 July 2021  
Published: 22 July 2021

**Publisher's Note:** MDPI stays neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.



Copyright © 2021 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

### 1. Introduction

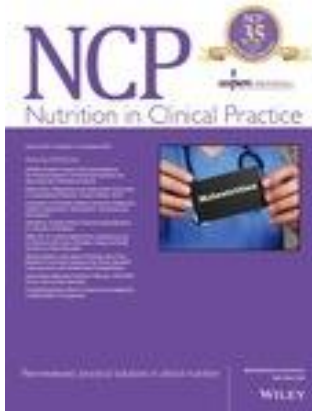
Chronic kidney disease (CKD) is defined as abnormalities of kidney structure or function, present for  $>3$  months, with implications for health [1]. CKD is a worldwide health problem with an estimated global prevalence of 11–13% [2]. This prevalence is rising, driven by an aging population and the increasing incidence of cardiometabolic diseases [2]. In 2017, 1.2 million people died from CKD worldwide, an increase of 29.3% compared to 1990 [3].

Chronic Kidney Disease leads to systemic changes in mineral and bone disorders (MBD), a common and universal complication in the CKD population. According to the Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO), the term CKD-MBD is defined as:

*“A systemic disorder of mineral and bone metabolism due to CKD manifested by either one or a combination of the following: (i) abnormal metabolism of calcium, phosphorus, parathyroid hormone, or vitamin D; (ii) abnormalities in bone turnover, mineralization, volume, linear growth, or strength; (iii) vascular or other soft-tissue calcification [4].”*

**Marvery Duarte**, Heitor S. Ribeiro, Lucas S. Almeida, Victor M. Baião, Antônio Inda-Filho, Carla Maria Avesani, Aparecido P. Ferreira, **Ricardo M. Lima**. *SARC-F and SARC-CalF are associated with sarcopenia traits in hemodialysis patients.*

\*Aceito para publicação



**Periódico:** *Nutrition in Clinical Practice*

**Fator de impacto:** 3,08

15/11/2021 19:30 ScholarOne Manuscripts

Nutrition in Clinical Practice

**Decision Letter (NCP-2021-08-352.R1)**

**From:** jm.hasse@sbcglobal.net  
**To:** marveryp@gmail.com  
**CC:**  
**Subject:** Nutrition in Clinical Practice - Decision on Manuscript ID NCP-2021-08-352.R1  
**Body:** 14-Nov-2021

Dear Dr. Duarte:

It is a pleasure to accept your manuscript entitled "SARC-F and SARC-CalF are associated with sarcopenia traits in hemodialysis patients" in its current form for publication in Nutrition in Clinical Practice.

Your article cannot be published until the publisher has received the appropriate signed license agreement. Once your article has been received by Wiley for production the corresponding author will receive an email from Wiley's Author Services system which will ask them to log in and will present them with the appropriate license for completion.

You will be receiving electronic proofs for your approval from the Wiley production office within the next four to six weeks. If you will not be able to check the proofs, please contact the production office at [ncpprod@wiley.com](mailto:ncpprod@wiley.com). Please reference the manuscript number in all communications with their office.

Thank you for your contribution. On behalf of the Editors of Nutrition in Clinical Practice, we look forward to your continued contributions to the Journal.

Sincerely,  
 Jeanette Hasse, PhD, RD, LD, CNSC  
 Editor in Chief, Nutrition in Clinical Practice

P.S. - You can help your research get the attention it deserves! Wiley Editing Services offers professional video abstract and infographic creation to help you promote your research at [www.wileyauthors.com/eo/promotion](http://www.wileyauthors.com/eo/promotion). And, check out Wiley's free Promotion Guide for best-practice recommendations for promoting your work at [www.wileyauthors.com/eo/guide](http://www.wileyauthors.com/eo/guide).

**Date Sent:** 14-Nov-2021

**ANEXO VIII – Produções em andamento**

1. **Marvery Duarte**, Heitor S. Ribeiro, Silvia G. R. Neri, Lucas S. Almeida, Juliana S. Oliveira, João L. Viana, **Ricardo M. Lima**. *Global prevalence of osteoporosis in chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis.*
2. Lucas S. Almeida, Heitor S. Ribeiro, Silvia G. R. Neri, **Marvery Duarte**, Juliana S. Oliveira, João L. Viana, **Ricardo M. Lima**. *Global prevalence of sarcopenia in chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis.*
3. Gustavo Neves, **Marvery Duarte**, Fernando Lamarca, Kenia Mara Baiocchi de Carvalho, Eliana Saidi Dutra, **Ricardo M. Lima**. *The association between muscle strength and quality with physical function long-term after Roux-en-Y gastric bypass.*



## ANEXO IX – Artigos científicos em revisão

1. **Marvery P. Duarte**, Heitor S. Ribeiro, Lucas S. Almeida, Thomas J. Wilkinson, Antônio Inda-Filho, Aparecido P. Ferreira, **Ricardo M. Lima**. *Fluid status is associated with physical function in hemodialysis patients: a cross-sectional exploratory study.*



**Periódico:** *Clinical Nutrition (ESPEN)*

2. Lucas Silva Almeida, Heitor Siqueira Ribeiro, **Marvery Peterson Duarte**, Gustavo Ítalo Dourado, Thalita Lauanna Ferreira, Antônio Jose Inda-Filho, **Ricardo Moreno Lima**, Aparecido Pimentel Ferreira. *Physical activity is associated with nutritional biomarkers in hemodialysis patients: a cross-sectional study.*



**Periódico:** *Therapeutic Apheresis and Dialysis*

**Fator de impacto:** 1,762