

ATUALIZAÇÕES EM BIOMARCADORES PARA DIAGNÓSTICO PRECOCE DE DOENÇAS ÓSSEAS

AUTORES: Natanael Falquetto de Sá Raposa, Thiago Vinicius Araujo, Ana Clara Kramer Canhim, Rodrigo Mendes Almeida, Marcos Castro Mendes, Luana de Melo Simmer, Nancy Faber Malavoti.

RESUMO

Introdução: Os biomarcadores desempenham um papel crucial na identificação precoce de doenças e na avaliação da resposta ao tratamento. Este estudo visa explorar a eficácia de diferentes biomarcadores na previsão e monitoramento de doenças crônicas, com foco em condições cardiovasculares e oncológicas. **Metodologia:** Realizou-se uma revisão sistemática de estudos publicados entre 2010 e 2023, analisando a validade e aplicabilidade de biomarcadores específicos, como troponina, BNP (peptídeo natriurético tipo B), e CA-125. Foram incluídos ensaios clínicos randomizados, estudos de coorte e meta-análises. A qualidade dos estudos foi avaliada usando a escala de Jadad e o método de Newcastle-Ottawa. **Resultados:** Os biomarcadores analisados mostraram alta sensibilidade e especificidade para diagnóstico precoce e monitoramento de doenças. A troponina revelou-se particularmente eficaz na detecção de infarto do miocárdio, enquanto o BNP teve um bom desempenho na avaliação da insuficiência cardíaca. O CA-125 foi útil para monitorar a progressão do câncer de ovário, mas com limitações na detecção precoce. **Discussão:** A análise indica que biomarcadores podem oferecer informações valiosas para a gestão de doenças crônicas, melhorando o diagnóstico e o acompanhamento do tratamento. No entanto, a precisão dos biomarcadores pode ser afetada por variáveis como comorbidades e características individuais dos pacientes. Estudos adicionais são necessários para validar e refinar o uso desses biomarcadores em diferentes contextos clínicos. **Conclusão:** Os biomarcadores são ferramentas promissoras para a detecção e monitoramento de doenças crônicas, com potencial para transformar a prática clínica. A implementação de biomarcadores deve ser acompanhada de estudos adicionais para assegurar sua eficácia e precisão em diversos cenários clínicos.

PALAVRAS-CHAVE

Biomarcadores, Diagnóstico Precoce, Doenças Crônicas

INTRODUÇÃO

Os biomarcadores ósseos são substâncias biológicas que podem ser medidas em fluidos corporais, como sangue ou urina, e que refletem a atividade metabólica dos ossos. Esses marcadores são produtos da formação ou reabsorção óssea e fornecem informações valiosas sobre o estado de saúde dos ossos. Entre os principais biomarcadores ósseos estão a fosfatase alcalina específica do osso (BALP), a osteocalcina e os telopeptídeos C-terminal e N-terminal do colágeno tipo I (CTX e NTX, respectivamente) (Kuo & Chen, 2017; Medscape, 2024).

A importância dos biomarcadores ósseos no diagnóstico de doenças ósseas é crescente, dado que eles oferecem uma maneira não invasiva e relativamente rápida de avaliar a saúde óssea. Esses marcadores são particularmente úteis na identificação precoce de condições como osteoporose, doença de Paget e distúrbios metabólicos ósseos. Além disso, permitem o monitoramento contínuo da progressão da doença e da eficácia dos tratamentos, contribuindo para a personalização das intervenções terapêuticas (Seibel, 2006; Fernández-Villabrille et al., 2024).

O diagnóstico precoce de doenças ósseas é crucial para prevenir complicações severas e melhorar a qualidade de vida dos pacientes. Biomarcadores ósseos permitem detectar alterações no metabolismo ósseo antes que mudanças estruturais significativas ocorram, oferecendo uma janela terapêutica importante. Por exemplo, na osteoporose, a medição de biomarcadores de reabsorção óssea pode indicar aumento da degradação óssea, permitindo intervenções precoces que podem retardar ou até reverter a perda óssea (Seibel, 2006; Fernández-Villabrille et al., 2024).

Além do diagnóstico precoce, os biomarcadores ósseos desempenham um papel vital no monitoramento da resposta ao tratamento. Terapias farmacológicas, como bisfosfonatos e moduladores seletivos do receptor de estrogênio (SERMs), podem ser avaliadas através da medição de biomarcadores específicos. Uma

redução nos níveis de biomarcadores de reabsorção óssea, por exemplo, indica que o tratamento está sendo eficaz em reduzir a degradação óssea (Kuo & Chen, 2017; Seibel, 2006).

A utilização de biomarcadores ósseos também tem implicações significativas na pesquisa clínica. Eles permitem a avaliação de novas terapias e intervenções, proporcionando dados quantitativos que podem ser usados para avaliar a eficácia e segurança de tratamentos inovadores. Estudos clínicos frequentemente utilizam biomarcadores ósseos como endpoints secundários para complementar medidas tradicionais, como a densidade mineral óssea (DMO) (Fernández-Villabril et al., 2024; Medscape, 2024).

Contudo, a interpretação dos níveis de biomarcadores ósseos deve ser feita com cautela, considerando variáveis biológicas e fatores externos que podem influenciar os resultados. Fatores como idade, sexo, dieta, estado hormonal e o uso de certos medicamentos podem afetar os níveis de biomarcadores. Portanto, é essencial que os profissionais de saúde interpretem esses dados no contexto clínico individual de cada paciente (Seibel, 2006; Medscape, 2024).

O objetivo deste artigo é explorar o papel dos biomarcadores ósseos no diagnóstico e manejo de doenças ósseas. Através de uma revisão abrangente da literatura científica, buscamos definir e categorizar os principais biomarcadores ósseos, discutir seus mecanismos de ação, e avaliar suas aplicações clínicas. Além disso, o artigo visa destacar as vantagens e limitações do uso desses biomarcadores e apresentar estudos de caso e pesquisas recentes que exemplificam sua eficácia na prática clínica. Ao fornecer uma análise detalhada e atualizada, esperamos contribuir para a compreensão e utilização otimizada dos biomarcadores ósseos na detecção precoce, monitoramento e tratamento de doenças ósseas (Kuo & Chen, 2017; Fernández-Villabril et al., 2024).

METODOLOGIA

Esta revisão de literatura tem como objetivo analisar a aplicação e a eficácia dos biomarcadores ósseos no diagnóstico e manejo de doenças ósseas. Para alcançar esse objetivo, a metodologia será estruturada em várias etapas.

Primeiramente, será definida a pergunta de pesquisa e o problema a ser investigado, que é compreender o papel dos biomarcadores ósseos na prática clínica. Para guiar a busca de literatura, serão escolhidos descritores apropriados, baseados nos termos do DeCS (Descritores em Ciências da Saúde) e do MeSH (Medical Subject Headings). Os descritores selecionados incluirão “biomarcadores ósseos”, “diagnóstico de doenças ósseas”, “monitoramento de tratamento” e “doenças ósseas metabólicas”, bem como seus correspondentes em inglês e espanhol.

A pesquisa será realizada em bases de dados acadêmicas e científicas, incluindo PubMed, SciELO e LILACS. Os critérios de inclusão para a seleção dos artigos serão: a publicação sem limite de tempo para garantir uma visão histórica e evolutiva do tema, a disponibilidade dos artigos em português, inglês ou espanhol, e a relevância dos estudos no que tange ao uso de biomarcadores ósseos para diagnóstico e monitoramento de doenças ósseas. O foco será em aspectos clínicos, métodos de análise e eficácia dos biomarcadores.

Os critérios de exclusão incluirão estudos que não estejam diretamente relacionados com o tema dos biomarcadores ósseos, estudos com amostras pequenas que não proporcionem dados significativos, artigos que não apresentem informações suficientes para avaliar a qualidade da pesquisa, artigos duplicados e estudos publicados em formatos não acessíveis para download.

A busca nas bases de dados será realizada utilizando operadores booleanos (AND, OR) e filtros de data e idioma, para restringir os resultados aos artigos mais relevantes e atualizados. Esses filtros ajudarão a garantir que apenas os estudos que atendam aos critérios estabelecidos sejam incluídos na revisão.

A metodologia adotará o método PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) para realizar a revisão sistemática. O uso do PRISMA permitirá uma seleção rigorosa dos estudos, garantindo transparência, reprodutibilidade e qualidade na análise dos dados. Este método facilitará a identificação e a avaliação crítica dos estudos relevantes e a síntese dos dados para obter conclusões confiáveis.

Os artigos selecionados serão analisados por meio da leitura dos títulos, resumos e textos completos, para verificar se atendem aos critérios estabelecidos. A análise focará na aplicação dos biomarcadores ósseos, métodos de diagnóstico, eficácia no monitoramento de doenças ósseas e impacto no manejo clínico. Os artigos serão organizados em categorias relevantes, como tipos de biomarcadores ósseos, técnicas de análise e aplicações clínicas, para facilitar a análise sistemática.

Após a análise dos artigos, será realizada uma síntese dos dados para extrair conclusões sobre a eficácia

e a aplicação dos biomarcadores ósseos. A revisão também abordará as perspectivas futuras e a necessidade de mais pesquisas na área, destacando lacunas no conhecimento e áreas que necessitam de investigação adicional para aprimorar o diagnóstico e tratamento das doenças ósseas.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os biomarcadores ósseos são divididos em duas categorias principais: biomarcadores de formação óssea e biomarcadores de reabsorção óssea. Os biomarcadores de formação óssea refletem a atividade dos osteoblastos, que são responsáveis pela síntese e mineralização da matriz óssea. Entre os biomarcadores de formação óssea mais utilizados estão a fosfatase alcalina específica do osso (BALP), a osteocalcina e o propeptídeo N-terminal do pró-colágeno tipo I (P1NP) (Seibel, 2006; Watts, 1999).

A fosfatase alcalina específica do osso (BALP) é uma enzima que desempenha um papel crucial no processo de mineralização óssea. A BALP é produzida pelos osteoblastos e está envolvida na hidrólise de ésteres de fosfato, facilitando a deposição de fosfato de cálcio na matriz óssea. Níveis elevados de BALP no sangue são indicativos de aumento na formação óssea, sendo particularmente úteis no diagnóstico e monitoramento de doenças como osteoporose e doença de Paget (Fernández-Villabrille et al., 2024). Além disso, a BALP pode ser utilizada para avaliar a eficácia de tratamentos farmacológicos que visam aumentar a formação óssea (Filella & Guañabens, 2024).

A osteocalcina, também conhecida como proteína Gla do osso, é uma proteína não colágena sintetizada pelos osteoblastos e incorporada na matriz óssea. A osteocalcina é dependente da vitamina K para sua carboxilação, o que é essencial para sua função na regulação da mineralização óssea. Níveis elevados de osteocalcina no sangue indicam aumento na atividade osteoblástica e, conseqüentemente, na formação óssea (Seibel, 2006). Estudos mostram que a osteocalcina pode ser um marcador eficaz para o diagnóstico de doenças ósseas metabólicas e para o monitoramento da resposta ao tratamento (Fernández-Villabrille et al., 2024).

O propeptídeo N-terminal do pró-colágeno tipo I (P1NP) é um fragmento liberado durante a formação do colágeno tipo I, o principal componente orgânico da matriz óssea. O P1NP é um marcador altamente sensível e específico para a formação óssea, refletindo diretamente a síntese de novo colágeno. Níveis séricos elevados de P1NP são indicativos de aumento na formação óssea, sendo útil no diagnóstico e monitoramento de várias condições ósseas, incluindo osteoporose e doenças metabólicas ósseas (Filella & Guañabens, 2024). A medição de P1NP é amplamente utilizada na prática clínica devido à sua alta estabilidade e confiabilidade (Fernández-Villabrille et al., 2024).

Os biomarcadores de reabsorção óssea, por outro lado, refletem a atividade dos osteoclastos, que são responsáveis pela degradação da matriz óssea. Entre os principais biomarcadores de reabsorção óssea estão o telopeptídeo C-terminal do colágeno tipo I (CTX), as desoxipiridinolinas (DPD) e os N-telopeptídeos (NTX) (Watts, 1999; Seibel, 2006).

O telopeptídeo C-terminal do colágeno tipo I (CTX) é um fragmento peptídico liberado durante a degradação do colágeno tipo I pela atividade osteoclástica. Níveis elevados de CTX no sangue ou na urina indicam aumento na reabsorção óssea, sendo um marcador sensível e específico para o diagnóstico e monitoramento de doenças ósseas caracterizadas por aumento da reabsorção óssea, como a osteoporose (Filella & Guañabens, 2024). A medição de CTX é frequentemente utilizada para avaliar a eficácia de terapias anti-reabsortivas, como bisfosfonatos e moduladores seletivos do receptor de estrogênio (SERMs) (SEIBEL, 2024).

As desoxipiridinolinas (DPD) são produtos de ligação cruzada do colágeno que são liberados durante a degradação da matriz óssea. As DPD podem ser medidas na urina e são indicativas de atividade osteoclástica. Níveis elevados de DPD na urina sugerem aumento na reabsorção óssea e podem ser úteis no diagnóstico e monitoramento de condições como osteoporose, doença de Paget e hipertireoidismo (Fernández-Villabrille et al., 2024).

Os N-telopeptídeos (NTX) são outro grupo de fragmentos peptídicos liberados durante a degradação do colágeno tipo I. Semelhante aos CTX, os NTX podem ser medidos no sangue ou na urina e são indicadores de reabsorção óssea. Níveis elevados de NTX são associados a aumento na atividade osteoclástica, sendo úteis no diagnóstico e monitoramento de várias doenças ósseas metabólicas (Seibel, 2006). A medição de NTX é frequentemente utilizada em conjunto com outros biomarcadores para fornecer uma avaliação abrangente da saúde óssea (Filella & Guañabens, 2024).

A combinação de biomarcadores de formação e reabsorção óssea pode proporcionar uma visão mais completa do metabolismo ósseo, auxiliando no diagnóstico preciso e no monitoramento eficaz das intervenções terapêuticas. Além disso, a utilização de múltiplos biomarcadores pode ajudar a diferenciar entre diversas

doenças ósseas, melhorando a acurácia diagnóstica e o manejo clínico (Fernández-Villabrille et al., 2024).

Os avanços na tecnologia de medição e a padronização dos ensaios laboratoriais têm melhorado significativamente a precisão e a confiabilidade dos testes de biomarcadores ósseos (Filella & Guañabens, 2024). No entanto, é importante considerar fatores biológicos e técnicos que podem influenciar os níveis desses biomarcadores, como idade, sexo, estado hormonal e condições comórbidas (SEIBEL, 2024). A interpretação dos resultados deve ser feita no contexto clínico de cada paciente, levando em conta todas essas variáveis para uma avaliação completa e precisa (Seibel, 2006).

Mecanismos de Ação dos Biomarcadores

Os biomarcadores ósseos desempenham um papel crucial na compreensão dos mecanismos de formação e reabsorção óssea. Esses processos são interdependentes e essenciais para a manutenção da integridade e funcionalidade do tecido ósseo.

Processo de Formação Óssea

O processo de formação óssea é conduzido pelos osteoblastos, células responsáveis pela síntese e mineralização da matriz óssea. Os osteoblastos produzem a matriz orgânica composta principalmente por colágeno tipo I, que posteriormente se mineraliza com a deposição de cristais de hidroxiapatita. Durante a formação óssea, vários biomarcadores são liberados no sangue e na urina. Entre eles, destacam-se a fosfatase alcalina específica do osso (BALP), a osteocalcina e o propeptídeo N-terminal do pró-colágeno tipo I (P1NP) (Seibel, 2006).

A fosfatase alcalina específica do osso (BALP) é uma enzima que facilita a mineralização ao hidrolisar os ésteres de fosfato, promovendo a deposição de fosfato de cálcio na matriz óssea (Fernández-Villabrille et al., 2024).

A osteocalcina, uma proteína não colagenosa, desempenha um papel na regulação da mineralização óssea e na comunicação entre os osteoblastos e a matriz óssea (UpToDate, 2024).

O P1NP, liberado durante a síntese de colágeno tipo I, reflete diretamente a formação de novo colágeno, sendo um marcador específico da atividade osteoblástica (Kuo & Chen, 2017).

Processo de Reabsorção Óssea

A reabsorção óssea é o processo pelo qual os osteoclastos degradam a matriz óssea, liberando cálcio e fosfato na circulação. Esse processo é essencial para a remodelação óssea, permitindo a substituição do tecido ósseo velho ou danificado por novo tecido. Os biomarcadores de reabsorção óssea, como o telopeptídeo C-terminal do colágeno tipo I (CTX), as desoxipiridinolinas (DPD) e os N-telopeptídeos (NTX), são liberados durante a degradação da matriz óssea (Seibel, 2006).

O CTX é um fragmento de colágeno tipo I que é liberado na circulação durante a atividade osteoclástica. Níveis elevados de CTX no sangue ou na urina indicam aumento na reabsorção óssea, sendo um marcador sensível para a atividade osteoclástica (Fernández-Villabrille et al., 2024).

As DPD são produtos de ligação cruzada do colágeno que podem ser medidas na urina e refletem a degradação da matriz óssea (Kuo & Chen, 2017).

Os NTX, similares aos CTX, são fragmentos peptídicos liberados durante a degradação do colágeno tipo I e podem ser medidos tanto no sangue quanto na urina, proporcionando uma medida da atividade osteoclástica (Seibel, 2006).

Interação entre os Processos de Formação e Reabsorção Óssea

4

A formação e a reabsorção óssea são processos interdependentes que ocorrem em um ciclo contínuo de remodelação óssea. Este ciclo é fundamental para a manutenção da saúde óssea, permitindo a reparação de microdanos e a adaptação do esqueleto às cargas mecânicas. A remodelação óssea é regulada por uma complexa rede de sinais celulares e humorais, que incluem hormônios, citocinas e fatores de crescimento (SEIBEL, 2024).

Os biomarcadores ósseos fornecem uma visão detalhada desses processos ao refletirem a atividade específica dos osteoblastos e osteoclastos. A combinação de biomarcadores de formação e reabsorção óssea

permite uma avaliação abrangente do equilíbrio entre a formação e a reabsorção óssea, essencial para o diagnóstico e monitoramento de doenças ósseas. Por exemplo, na osteoporose, um desequilíbrio caracterizado por uma reabsorção óssea excessiva em relação à formação óssea pode ser detectado pela análise conjunta de biomarcadores de reabsorção (como o CTX) e formação (como o P1NP) (UpToDate, 2024).

Aplicações Clínicas dos Biomarcadores

Os biomarcadores ósseos têm uma ampla gama de aplicações clínicas, especialmente no diagnóstico e manejo de doenças ósseas. Seu uso é essencial para a identificação precoce de condições, monitoramento da progressão da doença e avaliação da eficácia dos tratamentos (Kuo & Chen, 2017).

Diagnóstico de Osteoporose

A osteoporose é uma condição caracterizada pela diminuição da densidade mineral óssea e deterioração da microarquitetura óssea, aumentando o risco de fraturas. O diagnóstico precoce da osteoporose é crucial para a implementação de intervenções preventivas eficazes. Biomarcadores ósseos desempenham um papel fundamental na identificação precoce da osteoporose. A medição de biomarcadores de formação óssea, como a fosfatase alcalina específica do osso (BALP) e o propeptídeo N-terminal do pró-colágeno tipo I (P1NP), pode indicar alterações na atividade osteoblástica antes que mudanças significativas na densidade mineral óssea sejam detectadas por métodos de imagem (Cabral et al., 2016). Biomarcadores de reabsorção óssea, como o telopeptídeo C-terminal do colágeno tipo I (CTX), ajudam a identificar um aumento na atividade osteoclástica, o que também pode preceder a perda óssea detectável radiograficamente (Seibel, 2006).

O monitoramento da progressão da osteoporose é facilitado pelo uso contínuo desses biomarcadores. Alterações nos níveis de biomarcadores como o P1NP e o CTX podem indicar a eficácia das intervenções terapêuticas e a necessidade de ajustes no tratamento (Filella & Guañabens, 2024). A análise regular dos biomarcadores pode fornecer informações valiosas sobre a dinâmica do metabolismo ósseo e a resposta ao tratamento (Vasikaran et al., 2023).

Diagnóstico de Doenças Metabólicas Ósseas

Além da osteoporose, os biomarcadores ósseos são úteis no diagnóstico de outras doenças metabólicas ósseas, como a doença de Paget e o hiperparatireoidismo. A doença de Paget é uma condição que causa crescimento ósseo anormal e pode levar a deformidades e fraturas. Biomarcadores de formação óssea, como a osteocalcina e a BALP, frequentemente estão elevados em pacientes com doença de Paget, refletindo a atividade osteoblástica aumentada característica desta condição (Kuo & Chen, 2017). A monitorização dos níveis desses biomarcadores pode auxiliar no diagnóstico e na avaliação da gravidade da doença (Cabral et al., 2016).

O hiperparatireoidismo é uma condição em que há produção excessiva de paratormônio, resultando em aumento da reabsorção óssea e perda de densidade mineral óssea. Biomarcadores de reabsorção óssea, como o CTX e as desoxipiridinolinas (DPD), são úteis na avaliação da atividade osteoclástica aumentada associada ao hiperparatireoidismo. A monitorização desses biomarcadores pode ajudar a diagnosticar a condição e avaliar a resposta ao tratamento, como a cirurgia ou a terapia medicamentosa (Seibel, 2006).

Monitoramento do Tratamento

Os biomarcadores ósseos são essenciais para o monitoramento da eficácia terapêutica e o ajuste de tratamentos em doenças ósseas. A avaliação da eficácia terapêutica é frequentemente realizada através da medição de biomarcadores de formação e reabsorção óssea. Por exemplo, em pacientes em tratamento com bisfosfonatos, a redução nos níveis de biomarcadores de reabsorção óssea, como o CTX, indica a eficácia da terapia na diminuição da reabsorção óssea (Filella & Guañabens, 2024). Além disso, a resposta ao tratamento pode ser monitorada com a medição de biomarcadores de formação óssea, como o P1NP, para garantir que a formação óssea esteja adequadamente estimulada (Vasikaran et al., 2023).

Ajustes no tratamento podem ser feitos com base nas alterações observadas nos níveis dos biomarcadores. Se os níveis de biomarcadores indicarem uma resposta inadequada à terapia, ajustes no regime de tratamento podem ser necessários. A utilização de biomarcadores para o ajuste de tratamentos permite uma abordagem mais personalizada e eficaz, melhorando os resultados para o paciente e minimizando o risco de

Métodos de análise dos biomarcadores

A análise desses biomarcadores envolve uma série de técnicas para coleta e processamento de amostras, bem como métodos laboratoriais para a sua quantificação. As técnicas empregadas garantem a precisão e a confiabilidade dos resultados obtidos. A escolha da técnica de análise depende do biomarcador em questão, da complexidade da amostra e dos requisitos de sensibilidade e especificidade (Xie et al., 2021; T et al., 2021).

Técnicas de Coleta de Amostras

A coleta adequada de amostras é fundamental para a análise dos biomarcadores ósseos. As amostras podem ser obtidas de diferentes fluidos corporais, sendo os mais comuns o sangue e a urina. A escolha do tipo de amostra depende do biomarcador específico que se deseja medir (T et al., 2021).

A coleta de sangue é amplamente utilizada para a análise de biomarcadores como a fosfatase alcalina específica do osso (BALP), a osteocalcina e o propeptídeo N-terminal do pró-colágeno tipo I (P1NP). O sangue é coletado geralmente por punção venosa e as amostras são então processadas para separar o soro ou o plasma, que contém os biomarcadores de interesse (Kuo & Chen, 2017; RH, 1997). A coleta de urina é utilizada para a análise de biomarcadores de reabsorção óssea, como o telopeptídeo C-terminal do colágeno tipo I (CTX), as desoxipiridinolinas (DPD) e os N-telopeptídeos (NTX). A urina deve ser coletada em recipientes estéreis e pode exigir condições específicas de armazenamento para garantir a estabilidade dos biomarcadores (Xie et al., 2021; RH, 1997).

Técnicas Laboratoriais

Uma vez coletadas as amostras, várias técnicas laboratoriais podem ser empregadas para a análise dos biomarcadores ósseos. Entre as técnicas mais comuns estão o ensaio imunoenzimático (ELISA), a cromatografia líquida de alta eficiência (HPLC) e a espectrometria de massa (Kuo & Chen, 2017; Fernández-Villabrille et al., 2024).

O ensaio imunoenzimático (ELISA) é uma técnica altamente sensível e específica para a detecção e quantificação de biomarcadores. No ELISA, um anticorpo específico é usado para se ligar ao biomarcador de interesse, e a quantidade de biomarcador é medida por uma reação enzimática que produz um sinal colorimétrico ou luminescente. Esta técnica é amplamente utilizada para a medição de biomarcadores como a osteocalcina e a BALP (Kuo & Chen, 2017).

A cromatografia líquida de alta eficiência (HPLC) é uma técnica utilizada para separar, identificar e quantificar compostos em uma amostra. Na análise de biomarcadores ósseos, a HPLC é frequentemente empregada para medir fragmentos de colágeno e outras pequenas moléculas. A técnica é baseada na separação dos componentes da amostra através de uma coluna, utilizando um líquido (fase móvel) e um sólido (fase estacionária), com a detecção posterior dos compostos separados. A HPLC é particularmente útil para a análise de biomarcadores como o P1NP e as DPD (Kuo & Chen, 2017).

A espectrometria de massa é uma técnica poderosa para a análise de biomarcadores, oferecendo alta precisão e resolução. Na espectrometria de massa, os biomarcadores são ionizados e analisados com base em suas relações massa/carga. A técnica pode fornecer informações detalhadas sobre a estrutura e a quantidade dos biomarcadores, e é utilizada na análise de biomarcadores complexos e na identificação de novas moléculas de interesse. A espectrometria de massa é especialmente valiosa para a análise de biomarcadores como o CTX e os NTX, permitindo uma detecção altamente sensível e específica (Xie et al., 2021; Fernández-Villabrille et al., 2024).

6 Vantagens e limitações do uso de biomarcadores ósseos

O uso de biomarcadores ósseos oferece diversas vantagens para o diagnóstico e manejo de doenças ósseas, mas também apresenta algumas limitações. A seguir, discutiremos os principais pontos positivos e desafios associados ao uso desses biomarcadores.

Uma das principais vantagens dos biomarcadores ósseos é que eles permitem o diagnóstico e o monitoramento das condições ósseas de forma não invasiva. A coleta de amostras de sangue ou urina, que são

relativamente simples e seguras, evita a necessidade de procedimentos invasivos como biópsias ósseas, tornando o processo mais confortável para o paciente e reduzindo o risco de complicações (Kuo & Chen, 2017; Xie et al., 2021).

Os biomarcadores ósseos permitem a detecção precoce de alterações no metabolismo ósseo que podem preceder mudanças significativas na densidade mineral óssea observadas por métodos de imagem. Por exemplo, aumentos nos níveis de biomarcadores de reabsorção óssea podem sinalizar a perda óssea antes que fraturas ocorram, permitindo intervenções precoces e potencialmente mais eficazes para prevenir a progressão da doença (Cabral et al., 2016; Seibel, 2006).

Outra vantagem significativa é a capacidade de monitorar continuamente a eficácia do tratamento e a progressão da doença. A medição regular de biomarcadores ósseos permite ajustes no tratamento com base em mudanças no metabolismo ósseo, proporcionando um acompanhamento dinâmico e personalizado do paciente. Isso é particularmente útil no manejo de condições como a osteoporose, onde a resposta ao tratamento pode variar entre os indivíduos (Filella & Guañabens, 2024; Vasikaran et al., 2023).

Uma limitação importante do uso de biomarcadores ósseos é a variabilidade biológica entre os indivíduos. Fatores genéticos, idade e sexo podem influenciar os níveis de biomarcadores, o que pode complicar a interpretação dos resultados. Essa variabilidade pode levar a dificuldades na padronização dos testes e na definição de valores de referência universais (RH, 1997; T et al., 2021).

Os níveis de biomarcadores ósseos podem ser influenciados por fatores externos, como dieta, uso de medicamentos e condições fisiológicas específicas. Por exemplo, a ingestão de cálcio e vitamina D pode afetar os biomarcadores de formação óssea, enquanto o uso de medicamentos que alteram o metabolismo ósseo pode influenciar os biomarcadores de reabsorção óssea. Esses fatores podem confundir a interpretação dos resultados e exigir ajustes na análise para considerar essas influências (Kuo & Chen, 2017; Xie et al., 2021).

O custo dos testes de biomarcadores ósseos pode ser uma limitação, especialmente em contextos onde os recursos são limitados. Técnicas avançadas como a espectrometria de massa e a cromatografia líquida de alta eficiência (HPLC) podem ser dispendiosas e não estão sempre disponíveis em todos os ambientes clínicos. Isso pode restringir o acesso aos testes e limitar sua aplicação a contextos específicos (Fernández-Villabril et al., 2024).

CONCLUSÃO

Os biomarcadores ósseos desempenham um papel crucial no diagnóstico, monitoramento e manejo de doenças ósseas. Este artigo discutiu os principais tipos de biomarcadores, os mecanismos de ação envolvidos, os métodos de análise, e as vantagens e limitações associadas ao seu uso.

Biomarcadores de formação óssea, como a fosfatase alcalina específica do osso (BALP), a osteocalcina e o propeptídeo N-terminal do pró-colágeno tipo I (P1NP), são utilizados para avaliar a atividade osteoblástica. Já biomarcadores de reabsorção óssea, como o telopeptídeo C-terminal do colágeno tipo I (CTX), as desoxipiridinolinas (DPD) e os N-telopeptídeos (NTX), permitem a análise da atividade osteoclástica. Em seguida, foram explorados os mecanismos de ação desses biomarcadores, destacando como eles refletem os processos de formação e reabsorção óssea e a interação entre esses processos.

Os métodos de análise dos biomarcadores, que incluem técnicas de coleta de amostras e diversas abordagens laboratoriais, foram discutidos. Técnicas como o ensaio imunoenzimático (ELISA), a cromatografia líquida de alta eficiência (HPLC) e a espectrometria de massa foram detalhadas por sua importância na precisão e confiabilidade dos resultados. Além disso, as vantagens e limitações do uso de biomarcadores ósseos foram analisadas, incluindo sua capacidade de diagnóstico não invasivo, a detecção precoce de alterações ósseas e o monitoramento contínuo, assim como as limitações relacionadas à variabilidade biológica, influência de fatores externos e custos dos testes.

Os biomarcadores ósseos são ferramentas valiosas na prática clínica, pois permitem a detecção precoce e o monitoramento eficaz de doenças ósseas. A capacidade de identificar alterações no metabolismo ósseo antes que sejam visíveis por métodos de imagem melhora a intervenção precoce e a eficácia dos tratamentos. O monitoramento contínuo dos biomarcadores também proporciona informações cruciais para ajustar as terapias, tornando o manejo das condições ósseas mais personalizado e eficaz.

Apesar dos avanços significativos, ainda há necessidade de mais pesquisas para superar as limitações atuais dos biomarcadores ósseos. Estudos futuros devem focar na padronização dos métodos de análise, na redução da variabilidade biológica e na avaliação dos impactos de fatores externos. Além disso, a pesquisa deve explorar novos biomarcadores e técnicas inovadoras que possam fornecer uma visão mais aprofundada

do metabolismo ósseo e melhorar o diagnóstico e tratamento das doenças ósseas. A integração de novas descobertas e avanços tecnológicos será fundamental para aprimorar o uso clínico dos biomarcadores ósseos e otimizar o manejo das doenças ósseas no futuro.

Em conclusão, os biomarcadores ósseos são ferramentas essenciais para a prática clínica e representam uma área promissora para o desenvolvimento de novas estratégias diagnósticas e terapêuticas. A contínua evolução e investigação na área contribuirão para um melhor entendimento e manejo das doenças ósseas, beneficiando significativamente a saúde óssea dos pacientes.

REFERÊNCIAS

1. CABRAL, Hebert Wilson Santos; ANDOLPHI, Bruna Ferreira Galone; FERREIRA, Brunna Vila Coutinho; *et al.* The use of biomarkers in clinical osteoporosis. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v. 62, p. 368–376, 2016. Disponível em: <<https://www.scielo.br/j/ramb/a/MpJzrkPwJhfQWnCXbCfktDS/>>. Acesso em: 6 ago. 2024.
2. FERNÁNDEZ-VILLABRILLE, Sara; MARTÍN-CARRO, Beatriz; MARTÍN-VÍRGALA, Julia; *et al.* Novel Biomarkers of Bone Metabolism. **Nutrients**, v. 16, n. 5, p. 605, 2024. Disponível em: <<https://www.mdpi.com/2072-6643/16/5/605>>. Acesso em: 6 ago. 2024.
3. FILELLA, Xavier; GUAÑABENS, Núria. Clinical use of bone markers: a challenge to variability. **Advances in Laboratory Medicine**, v. 5, n. 1, p. 7, 2024. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC11019881/>>. Acesso em: 6 ago. 2024.
4. RH, Christenson. Biochemical markers of bone metabolism: an overview. **Clinical biochemistry**, v. 30, n. 8, 1997. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9455610/>>. Acesso em: 6 ago. 2024.
5. SEIBEL, Markus J. Clinical application of biochemical markers of bone turnover. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, v. 50, p. 603–620, 2006. Disponível em: <<https://www.scielo.br/j/abem/a/x5SvzTHvgSvjbfTygX7fykC/?lang=en>>. Acesso em: 6 ago. 2024.
6. T, Feng; Y, Xie; W, Xie; *et al.* Characterization of multi-biomarkers for bone health assessment based on photoacoustic physicochemical analysis method. **Photoacoustics**, v. 25, 2021. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35004172/>>. Acesso em: 6 ago. 2024.
7. TR, Kuo; CH, Chen. Bone biomarker for the clinical assessment of osteoporosis: recent developments and future perspectives. **Biomarker research**, v. 5, 2017. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28529755/>>. Acesso em: 6 ago. 2024.
8. VASIKARAN, Samuel D.; MIURA, Masakazu; PIKNER, Richard; *et al.* Practical Considerations for the Clinical Application of Bone Turnover Markers in Osteoporosis. **Calcified Tissue International**, v. 112, n. 2, p. 148–157, 2023.
9. Bone Markers in Osteoporosis: Bone Turnover Markers, Bone Formation Markers, Bone Resorption Markers. 2024. Disponível em: <<https://emedicine.medscape.com/article/128567-overview>>. Acesso em: 6 ago. 2024.