

MARIANA DE MORAIS LIRA GOUVEA SIQUEIRA

**PREVALÊNCIA DE BAIXA DENSIDADE MINERAL ÓSSEA E FRATURA POR
FRAGILIDADE EM PACIENTES PORTADORES DE CIRROSE HEPÁTICA**

BRASÍLIA, 2019

UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA
FACULDADE DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE

MARIANA DE MORAIS LIRA GOUVEA SIQUEIRA

**PREVALÊNCIA DE BAIXA DENSIDADE MINERAL ÓSSEA E FRATURA POR
FRAGILIDADE EM PACIENTES PORTADORES DE CIRROSE HEPÁTICA**

Dissertação apresentada como requisito parcial para a obtenção de Título de Mestre em Ciências da Saúde pelo Programa de Pós Graduação em Ciências da Saúde da Universidade de Brasília.

Orientador: Dr Luiz Augusto Casulari Roxo da Motta
Co-orientadora: Dra Liliana Sampaio Costa Mendes

BRASÍLIA
2019

MARIANA DE MORAIS LIRA GOUVEA SIQUEIRA

**FATORES DE RISCO PARA FRATURA ÓSSEA DE COLUNA E
QUALIDADE DE VIDA EM CIRRÓTICOS**

Dissertação apresentada como requisito parcial para a obtenção de Título de Mestre em Ciências da Saúde pelo Programa de Pós Graduação em Ciências da Saúde da Universidade de Brasília.

Aprovado em ___/___/___

BANCA EXAMINADORA

Dr Luiz Augusto Casulari Roxo da Motta (presidente)
Universidade de Brasília

Dr Marcos Vasconcelos Carneiro
Instituto Hospital de Base do Distrito Federal

Dr Fábio Ferreira Amorim
Escola Superior de Ciências da Saúde

Dedico este trabalho ao meu padrasto Debrair Lopes do Amaral (in memoriam), que em muito contribuiu para formar o meu caráter e a conquistar tudo o que eu sonhei em minha vida. Não existem palavras para expressar a minha eterna gratidão pelo exemplo de amor e dedicação incondicionais que foi para a nossa família. A ele que me ensinou que, querer é poder e quando se deseja verdadeiramente algo, se conquista.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus pelo dom da vida e a saúde que me concede todos os dias para buscar novos horizontes e conhecimentos, pela proteção constante e por me iluminar em todos os meus passos.

Agradeço de forma genuína ao meu esposo Hugo, pela dedicação tão sincera nos grandes momentos das nossas vidas e nos momentos mais corriqueiros do dia à dia. Sinto-me cuidada, protegida e amada. Sei que ao seu lado nunca me sentirei só. Agradeço por sempre me incentivar, acreditar no meu potencial e me impulsionar para caminhos cada vez melhores.

À minha pequena filha Beatriz que ainda está em meu ventre, me ajudou a ter força e disposição para concluir esta etapa. É o meu maior projeto de vida, o meu mais desejado sonho. É por ela que acordo sorrindo todas as manhãs. Obrigada minha pequena, por já preencher meu coração de amor e me transformar em um ser humano melhor.

À minha mãe, exemplo de altruísmo, força e garra, grande incentivadora para buscar mais conhecimento. Com seu apoio inquestionável e seu amor pelos livros e estudos se tornou o maior exemplo de capacidade acadêmica que eu poderia ter.

Ao meu pai, por sua sensibilidade e valores imensuráveis os quais me inspiram a ser uma pessoa espiritualmente mais evoluída. Ensinou aos filhos que a felicidade está nas pequenas coisas. Agradeço por ser um porto seguro para mim.

A minha avó, mulher guerreira, a frente do seu tempo, que nos ensinou o verdadeiro amor pela família e a importância de se lutar pelos nossos sonhos.

Ao meu orientador Dr Luiz Augusto Casulari, pela oportunidade que me deu de aprimorar meus conhecimentos, pela disposição e compreensão durante todo este processo. Com que ele obtive muitos aprendizados, dentre eles aprendi uma frase que muito me marcou em um momento muito delicado da minha vida. A frase é do

personagem Guimarães Rosa e que assim diz: “As pessoas não morrem, elas ficam encantadas no coração da gente.”

À minha co-orientadora Dra. Liliana Mendes, por todos os aprendizados que pude ter ao seu lado como sua residente e por esta oportunidade em seguir com o mestrado. Professora, amiga e fonte de inspiração, sempre disponível para ensinar com doçura e leveza. Ao Dr. Wladimir Magalhães, pela paciência, dedicação e auxílio durante o processo.

Agradeço aos pacientes que foram tão importantes nesta etapa, que se disponibilizaram a participar da pesquisa e se doaram com o intuito de ajudar aos que padecem das mesmas enfermidades. Aos professores da pós-graduação da Universidade de Brasília (UNB) e do Hospital de Base do Distrito Federal (HBDF) que muito me ensinaram e contribuíram para a minha formação.

“A persistência é o caminho do êxito”.

(Charles Chaplin)

RESUMO

Introdução: O termo osteofistofia hepática é usado para definir as alterações do metabolismo ósseo associados à doença hepática crônica e inclui osteoporose, osteopenia e ostemalácia. Osteoporose e fraturas por fragilidade óssea são mais frequentes em pacientes com cirrose hepática do que na população geral e possuem altas prevalências. A detecção de osteoporose e fratura óssea requer alto índice de suspeita diagnóstica pois ambas as condições podem afetar a qualidade de vida e até mesmo a sobrevida destes pacientes. O objetivo deste estudo foi detectar os fatores de risco para fratura óssea em cirróticos e avaliar a qualidade de vida dos cirróticos com fratura por fragilidade óssea. **Métodos:** Estudo observacional, descritivo e transversal realizado com 71 portadores de cirrose hepática do Serviço de Hepatologia do Hospital de Base do Distrito Federal, no período de julho de 2017 à dezembro de 2018. Todos os pacientes foram submetidos a densitometria óssea de coluna lombar e colo de fêmur, raio x de coluna lombo-sacra e ao questionário CLDQ para avaliação de qualidade de vida. Análises bivariadas foram utilizadas para avaliação dos fatores de risco associados a fratura de coluna lombo-sacra. Foi calculado o escore de “FRAX Maior” em todos os pacientes acima de 50 anos a fim de se correlacionar escores mais elevados de “FRAX Maior” com fratura lombo-sacra ao raio x. **Resultados:** Dos 71 pacientes avaliados, a maioria (62%) teve o diagnóstico de osteoporose/osteopenia à densitometria e 21,1% apresentaram fratura de coluna lombo-sacra ao raio x. Dos 44 pacientes portadores de osteopenia/osteoporose, 52,3% eram do sexo feminino, com idade média de $62,6 \pm 9,5$ anos, sendo a maioria (72,7%) Child A, cirróticos de etiologia alcoólica (36,4%) e com qualidade de vida intermediária ao CLDQ (3,3). Dos pacientes com fratura de coluna lombo-sacra, a média de idade foi de $61,6 \pm 11,1$ anos, 60% eram do sexo feminino, maioria Child A (66,7%), e de etiologia alcoólica (46,7%); e apresentaram qualidade de vida intermediária ao CLDQ (3,5). Ao se realizar a análise bivariada encontrou-se que a presença de osteopenia e/ou osteoporose à densitometria foi um fator preditivo da fratura lombo-sacra ($p < 0,001$), sem correlação com as demais variáveis analisadas (idade, IMC, sexo, presença e ausência de ascite, classificação de *Child Pugh*, concentrações séricas de vitamina D, cálcio e fósforo, etiologia da cirrose e “FRAX maior”). **Conclusão:** A frequência de fratura de coluna lombo-sacra é alta e pode ocorrer não somente em pacientes cirróticos com osteoporose, quanto naqueles com

osteopenia. Isso sugere que se faça pesquisa ativa com raio X de coluna lombo-sacra nestes pacientes para o diagnóstico precoce da fratura e instituir tratamento adequado. Encontramos como fator de risco para fratura de coluna lombo-sacra somente osteoporose ou osteopenia em relação aos outros parâmetros avaliados. A qualidade de vida do portador de osteodistrofia hepática tem nível intermediário e não há diferença entre os pacientes com fratura e sem fratura.

Palavras-chave: osteodistrofia hepática; osteoporose; cirrose hepática; fratura óssea; qualidade de vida.

ABSTRACT

Introduction: Hepatic osteodystrophy is an entity that encloses several bone disorders associated with chronic liver disease including osteoporosis, osteopenia and osteomalacia. Osteoporosis may result in spontaneous fracture and is very prevalent in patients with liver cirrhosis. This condition has been shown not only to impact patient's quality of life but also overall survival. Detection of Osteoporosis in this population requires high levels of suspicion and early diagnostic screening. The aim of this study was to detect the risk factors for bone fracture in cirrhotic patients and to evaluate the quality of life of cirrhotic patients with fragility fracture. **Methods:** From July of 2017 to December of 2018, we conducted an observational cross-sectional study in patients with liver cirrhosis at the Base Hospital of the Federal District. All patients underwent bone densitometry of the lumbar spine and femoral neck as well as x-ray of the lumbosacral spine. Quality of life was assessed by the CLDQ questionnaire. Bivariate analyzes were performed to identify risk factors associated with lumbosacral spine fracture. The "Major FRAX" score was calculated in all patients over 50 years of age and results were correlated with the risk of lumbosacral X-ray fracture. **Results:** Seventy-one patients with liver cirrhosis were identified in our institution. About 62% of the patients were diagnosed with osteoporosis/osteopenia and lumbosacral spine fracture was noticed in 21.1% of patients. From the 44 patients with osteopenia / osteoporosis, 52.3% were female. The majority (72.7%) was Child A score and exhibited intermediate quality of life based on CLDQ questionnaire (3.3). The mean age of the patients was around $62.6 \pm 9,5$ years. Alcohol related cirrhosis was noticed in 36.4% of patients. Among the group of patients with a lumbosacral spine fracture, 66.7% were Child A and most of them had an intermediate quality of life based on CLDQ questionnaire (3.5). The mean age in this group was $61.6 \pm 11,1$ years and 60% of the group was female. Based on the bivariate analysis, the presence of osteopenia and / or osteoporosis by bone densitometry was a strong predictor of lumbosacral fracture ($p < 0.001$), which was independent of the other variables analyzed (age, BMI, gender, presence and absence of ascites, *Child Pugh* classification, serum concentrations of vitamin D, calcium and phosphorus, etiology of cirrhosis and "major FRAX"). **Conclusion:** The frequency of lumbosacral spine fractures is high and may occur not only in cirrhotic patients with osteoporosis but also

in those with osteopenia. The quality of life was intermediate among patients with hepatic osteodystrophy regardless the presence of lumbosacral fracture. Our study shows that abnormal bone densitometry is a strong predictor of lumbosacral fracture and suggests that early lumbosacral screening is warranted in cirrhotic patients for prevention and adequate treatment of fractures.

Key words: hepatic osteodystrophy; osteoporosis; liver cirrhosis; bone fracture; quality of life.

LISTA DE TABELAS

Tabela 01. Características epidemiológicas, clínicas e laboratoriais dos pacientes

Tabela 02. Características epidemiológicas e clínicas dos pacientes com osteopenia ou osteoporose

Tabela 03. Comparação entre as características clínicas e laboratoriais entre os pacientes com e sem fratura óssea

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

1, 25 (OH)₂ vitamina D₃ - Calcitriol

CBP - Colangite biliar primária

CEP - Colangite esclerosante primária

CLDQ - Questionário para doença hepática crônica (Chronic liver disease questionnaire)

COX 2 - Ciclo-oxigenase 2

DHGNA - Doença hepática gordurosa não alcoólica

DMO - Densidade mineral óssea

DXA - Densitometria óssea (Dual energy X-ray Absorptiometry)

ERK - Quinases reguladas por sinais extracelulares

FEPECS – Fundação de Ensino e Pesquisa em Ciências da Saúde

FRAX - Ferramenta para avaliação do risco de fratura (Fracture Risk Assessment tool)

FSH - Hormônio folículo estimulante

HBDF - Hospital de Base do Distrito Federal

HFE - Gene da hemocromatose hereditária

HH - Hemocromatose hereditária

HREs - Elementos de resposta hormonal

IGF-1 - Fator de crescimento semelhante à insulina 2

IGF-2 - Fator de crescimento semelhante à insulina 2

IL- 11 - Interleucina 11

IL-1 - Interleucina 1

IL-6 - Interleucina 6

IL-8 - Interleucina 8

IMC - Índice de massa corporal

LH - Hormônio luteinizante

MELD - Modelo para doença hepática terminal (Model for end-stage liver disease)

NASH - Esteatohepatite não alcoólica

NOF - Fundação Nacional de Osteoporose (National Osteoporosis Foundation)

OMS - Organização Mundial de Saúde

OPG - Osteoprotegerina

PCDT - Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas de Osteoporose

PGE2 - Prostaglandina E2

PTH - Paratormônio

PTH-rP - Paratormônio com ligante endógeno

RANK - Ativador do receptor do fator nuclear kB

RANKL - Ligante do ativador do receptor do fator nuclear kB

TNF- α - Fator de necrose tumoral α

TRH - Terapia de reposição hormonal

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	16
2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA.....	18
2.1. CONCEITO.....	18
2.2. PATOGÊNESE.....	18
2.3. OSTEODISTROFIA HEPÁTICA NAS DOENÇAS HEPÁTICAS.....	27
2.3.1. Cirrose hepática.....	27
2.3.2. Colangite biliar primária.....	28
2.3.3. Colangite esclerosante primária.....	31
2.3.4. Hemocromatose.....	32
2.3.5. Doença hepática alcoólica.....	33
2.3.6. Hepatites virais.....	34
2.3.7. Doença hepática gordurosa não alcoólica.....	35
2.4. OSTEODISTROFIA HEPÁTICA NO TRANSPLANTE ORTOTÓPICO DE FÍGADO.....	36
2.5. DIAGNÓSTICO E SEGUIMENTO.....	40
2.6. TRATAMENTO.....	42
2.6.1. Prevenção e cuidados de suporte.....	42
2.6.2. Vitamina D e cálcio.....	44
2.6.3. Bisfosfonatos.....	45
2.6.4. Terapia de reposição hormonal.....	48
2.6.5. Raloxifeno e fluoreto de sódio.....	49
2.6.6. Testosterona.....	50
2.6.7. Calcitonina.....	51
2.6.8. Outras terapias.....	52
3. OBJETIVOS.....	53
3.1. OBJETIVO GERAL.....	53
3.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	53
4. MÉTODOS.....	54
4.1. SUJEITOS E VARIÁVEIS.....	54
4.2. ASPECTOS ÉTICOS.....	57

4.3. ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	57
5. RESULTADOS.....	58
6. DISCUSSÃO.....	62
7. CONCLUSÃO.....	68
REFERÊNCIAS.....	69
ANEXOS.....	91
Anexo A. Parecer aprovação do projeto no comitê de ética em pesquisa da FEPECS.....	91
Anexo B. Parecer consubstanciado do comitê de ética da FEPECS.....	92
Anexo C. Termo de consentimento livre e esclarecido.....	93
Anexo D. Folha de rosto para pesquisa CONEP.....	95
Anexo E. Ficha de atendimento médico.....	96
Anexo F. Questionário CLDQ.....	100
Anexo G. FRAX - Ferramenta de avaliação de risco de fratura.....	105

1. INTRODUÇÃO

A doença mineral óssea é uma das principais complicações da doença hepática crônica (1,2). O termo osteodistrofia hepática, controverso na literatura, mas ainda citado em publicações recentes, é usado para definir a doença óssea associada à doença hepática crônica e inclui osteoporose, osteopenia e osteomalácia (3–5).

A cirrose hepática se desenvolve quando o parênquima hepático assume uma forma nodular como resultado da fibrose decorrente ao dano hepático crônico (6). Como consequência, há desequilíbrio na remodelação óssea, seguido por diminuição na osteogênese e maior reabsorção óssea (7,8). Assim, em casos avançados, a massa óssea diminuirá e o risco de fratura aumentará (9).

A patogênese dos distúrbios ósseos em pacientes com cirrose hepática ainda não está completamente elucidada (10), mas fatores de risco já estabelecidos para osteoporose, como idade avançada, abuso de álcool, tabagismo, fraturas prévias, desnutrição e perda de massa muscular, são frequentes em pacientes com cirrose hepática (11). Outros fatores específicos envolvidos na fisiopatogênese da doença hepática crônica também têm sido defendidos para justificar a perda de massa óssea em cirróticos (12) como por exemplo, aumento da fibronectina oncofetal, níveis diminuídos de fator de crescimento semelhante à insulina 1 (IGF-1), aumento da expressão de citocinas pró-inflamatórias, colestase crônica com aumento de bilirrubina e ácidos biliares e hipogonadismo (13,14).

A osteoporose e as fraturas por fragilidade óssea são mais frequentes em pacientes com cirrose hepática do que na população geral (15) mesmo na ausência de fatores como colestase ou abuso de álcool (10). A prevalência de osteoporose entre pacientes com doença hepática crônica é relatada entre 12% e 55% (3,4) dependendo dos critérios utilizados para o diagnóstico, etiologia, estado nutricional, faixa etária e grau da doença hepática (1,3).

A osteoporose, além de ser clinicamente importante e frequentemente diagnosticada em portadores de cirrose hepática, resulta em fraturas vertebrais que, muitas vezes, não são detectadas clinicamente, mas levam à significativa morbidade do paciente (3,16). Independentemente da etiologia da doença hepática crônica, a presença da cirrose implica em risco duas vezes maior de fratura óssea em relação à população não cirrótica (3) e a etiologia desses distúrbios é complexa e multifatorial (1).

A detecção de osteoporose requer alto índice de suspeita clínica para o seu diagnóstico, já que cerca de um terço das fraturas da coluna vertebral são assintomáticas e serão identificadas apenas radiologicamente (3). Ambas as condições, osteoporose e fratura óssea, têm impacto significativo para estes pacientes, por causar fraturas que podem resultar em dor crônica, imobilidade prolongada, deformidades, afetar a qualidade de vida e até mesmo a sobrevivência (1,3,12). A fratura óssea implica em risco maior de refratura (17), o que pode impactar ainda mais a morbidade e a piora da qualidade de vida do paciente com cirrose hepática.

Com o desenvolvimento da densitometria óssea tornou-se possível medir a densidade mineral óssea (DMO) e assim avaliar quais pacientes estariam sob maior risco de fratura óssea. As radiografias diagnósticas convencionais também são um componente importante na avaliação da osteoporose, pois são úteis na detecção de fraturas por fragilidade, tais como fraturas por compressão vertebral, independentemente da densitometria óssea (3).

Ferramentas clínicas também podem ser úteis na avaliação do risco de fratura por fragilidade óssea, como o algoritmo *Fracture Risk Assessment tool* (FRAX®). Esse escore foi desenvolvido pela Organização Mundial da Saúde (OMS) com a finalidade de se avaliar a probabilidade de fratura óssea nos próximos 10 anos (probabilidade de fratura de quadril e fratura maior expressa em porcentagem) e avaliar a decisão quanto ao início do tratamento medicamentoso para osteoporose (18,19).

Quanto a avaliação da qualidade de vida em pacientes cirróticos pode-se utilizar o Questionário de Doença Crônica do Fígado (CLDQ do inglês *Chronic Liver Disease Questionnaire*), o qual foi desenvolvido e validado para avaliar a qualidade de vida especificamente nesta população. É importante esta avaliação em pacientes com baixa DMO e fratura por fragilidade óssea, pois tais alterações podem impactar negativamente na qualidade de vida desses pacientes.

Diante do exposto, torna-se necessário conhecer a prevalência de osteopenia ou osteoporose e de fraturas por fragilidade óssea em portadores de cirrose hepática e os fatores de risco associados, além do impacto dessas alterações na qualidade de vida desses pacientes, com o objetivo de intervir precocemente nos fatores de risco e instituir tratamento direcionado para os desfechos negativos resultantes da baixa DMO. Assim, esperamos diminuir a morbimortalidade e melhorar a qualidade de vida nesta população.

2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1. CONCEITO

O termo osteodistrofia hepática é utilizado para definir as alterações de densidade mineral óssea (DMO) encontradas em pacientes com doença hepática crônica, como osteopenia, osteoporose e mais raramente osteomalácia (20).

A osteoporose é condição metabólica que se caracteriza pela diminuição progressiva da DMO e aumento do risco de fraturas (21). Osteomalácia é distúrbio ósseo secundário à mineralização óssea deficiente e só está presente quando associada à deficiência persistente de vitamina D em indivíduos com doença hepática grave, com colestase de longa duração e má absorção intestinal (3).

A doença óssea é uma complicação importante da doença hepática crônica e do transplante hepático, pode resultar em fraturas por fragilidade óssea, impactar significativamente a qualidade de vida e elevar a morbimortalidade desta população (3).

A etiologia desta desordem ainda é complexa (1) e envolve em sua patogênese vários fatores associados como nutricionais, hormonais, metabólicos, genéticos e inflamatórios que desempenham um papel significativo na perda da DMO nestes pacientes (22).

2.2. PATOGÊNESE

A patogênese da perda de massa óssea em pacientes com doença hepática crônica ainda não é completamente definida e envolve muitos fatores, difere entre suas várias etiologias e provavelmente varia de acordo com a progressão da doença hepática (23).

Alterações metabólicas complexas presentes na doença hepática crônica criam múltiplos mecanismos que alteram o metabolismo ósseo e é provável que diversos fatores estejam operando simultaneamente (1), talvez por isso não haja consenso na literatura sobre o principal mecanismo fisiopatológico que leva à osteoporose nas doenças crônicas do fígado (24).

Fatores de risco como baixa exposição solar, redução da atividade física, baixo índice de massa corpórea (IMC), deficiência de vitamina D, hipogonadismo, abuso de

álcool e deficiências nutricionais estão associados ao seu desenvolvimento (23) e estão relacionados diretamente com a redução da DMO, desenvolvimento de osteopenia ou osteoporose e como consequência, risco aumentado de fraturas (25).

O osso é composto por células de suporte (osteoblastos e osteócitos), células remodeladoras (osteoclastos), matriz de colágeno e proteínas não-colágenas (osteóide) e sais minerais anorgânicos. Quando o esqueleto atinge a maturidade, a regeneração continua na forma de substituição periódica do tecido ósseo antigo por tecido novo e a unidade estrutural temporal responsável por isso é denominada unidade multicelular básica. O equilíbrio entre a reabsorção óssea e a formação óssea é determinado pelas atividades de duas células principais, os osteoclastos e osteoblastos, que possuem origens diferentes. Os osteoblastos derivam de uma célula mesenquimal indiferenciada sob a influência de fatores estimulantes específicos. Os osteoclastos são grandes células multinucleadas derivadas da série hematopoiética, com a função de reabsorção óssea (26).

A quantidade de massa óssea depende do equilíbrio entre dois processos opostos: a reabsorção óssea originada pelos osteoclastos e a formação óssea induzida pelos osteoblastos. Como consequência, se a reabsorção exceder a formação, haverá um equilíbrio negativo que resulta em perda óssea e osteoporose. Alguns estudos em pacientes com cirrose hepática indicam um aumento da reabsorção óssea, embora a maioria indique uma diminuição na formação óssea. De fato, a função dos osteoblastos quando prejudicada, resulta em menor espessura média da parede óssea e defeito na síntese da matriz, bem como numa baixa taxa de formação óssea (27,28).

A redução da síntese óssea é definida como osteoporose de baixo *turnover* e é caracterizada por uma atividade significativamente comprometida das unidades de remodelação óssea, as unidades multicelulares básicas (29). Nesse tipo de osteoporose, tipicamente observada na doença hepática parenquimatosa, tanto a qualidade quanto a quantidade do osso são defeituosas: a reabsorção óssea induzida por osteoclastos não é seguida por uma formação óssea adequada induzida por osteoblasto e esse desequilíbrio leva a uma baixa síntese de colágeno e mineralização osteóide insuficiente (29,30).

Ao contrário, a osteoporose de alto *turnover* representa um mecanismo menor na fisiopatologia da osteodistrofia hepática, sendo descrita em cerca de 20% a 30% dos pacientes com doença hepática colestática (30,31). Nesse caso, uma quantidade normal de matriz de colágeno e mineralização osteóide estão associados a uma maior atividade dos osteoclastos (29).

O equilíbrio entre a formação óssea e a reabsorção óssea está sob o controle de múltiplos fatores sistêmicos e locais, tais como: hormônios sexuais, hormônio paratireoideano, hormônio do crescimento e citocinas pró-inflamatórias (32).

O mecanismo molecular que controla a osteoclastogênese tem sido claramente estabelecido com a descoberta do ativador do receptor do fator nuclear kB (RANK) e seu ligante (RANKL), que é um fator chave para a diferenciação e ativação dos osteoclastos (32). O RANKL, expresso na superfície dos pré-osteoblastos, liga-se ao RANK nas células precursoras osteoclásticas e este mecanismo é imprescindível para a diferenciação, ativação e sobrevivência das células osteoclásticas. A osteoprotegerina (OPG) é um inibidor potente da osteoclastogênese devido à sua capacidade de agir como um RANKL e de se ligar ao RANK. A OPG é sintetizada no fígado e tem um papel importante no desenvolvimento de osteoporose em pacientes com doença hepática crônica (32).

Pacientes hepatopatas crônicos que são osteopênicos ou osteoporóticos tem níveis séricos de RANKL significativamente mais baixos e níveis de OPG mais altos, em comparação com hepatopatas com DMO normal (33). Isto pode ser causado por um consumo de osteoclastos ativadores de RANKL e uma quantidade excessiva de OPG compensatória, levando a um aumento significativo da razão OPG / RANKL em pacientes cirróticos com DMO diminuída, independentemente da etiologia da doença hepática crônica (32,34). Além disso, sabe-se que uma concentração sérica baixa de RANKL é um preditor independente de fratura não-traumática (35). Por outro lado, o aumento da relação OPG / RANKL pode representar em parte, um mecanismo compensatório para prevenir a perda óssea e manter a massa óssea nesses pacientes (32,36).

A doença hepática crônica é caracterizada por um estado inflamatório. As citocinas inflamatórias influenciam a DMO em ambas as condições, fisiológicas e

patológicas (37). Citocinas como interleucina-1 (IL-1), interleucina-6 (IL-6) e fator de necrose tumoral α (TNF- α) também estão envolvidos na modulação do sistema OPG / RANKL em pacientes com doença hepática crônica (38,39). A IL-6 sintetizada nos osteoblastos, osteoclastos e células estromais é um potente ativador de osteoclastos e reabsorção óssea, mas também promove a geração de osteoblastos em condições de alta remodelação óssea. Da mesma forma, outras citocinas como IL-1, interleucina 11 (IL-11) e TNF- α influenciam a função osteoclástica. A interleucina 8 (IL-8), além de seu papel pró-inflamatório, causa um aumento nos níveis de paratormônio (PTH). As prostaglandinas, especialmente a prostaglandina E2 (PGE2), estimulam tanto a formação óssea (em resposta ao estresse mecânico) quanto a reabsorção óssea. A ciclo-oxigenase 2 (COX2) é necessária para a síntese de PGE2 e também os anti-inflamatórios não esteroidais que inibem a COX-2 diminuem a osteossíntese (37). O etanol parece estimular a produção de interleucina 6 (IL-6). Além disso, os níveis séricos de TNF estão elevados em pacientes com doença hepática alcoólica ou viral, e as concentrações séricas do receptor do TNF, correlacionam-se com a gravidade da doença hepática (7).

A relação entre a glândula adrenal e o fígado é complexa. A disfunção de um desses órgãos tende a causar anormalidades funcionais também no outro órgão. Tanto o excesso quanto a insuficiência da função adrenal podem resultar em alteração da função hepática e a disfunção adrenocortical pode estar presente em pacientes com cirrose, especialmente durante episódios de descompensação. O álcool é um importante fator que afeta tanto o sistema endócrino quanto o fígado e pode estar associado à síndrome de pseudo-*Cushing*. Os hormônios sexuais, tanto intrínsecos como extrinsecamente administrados, têm um impacto importante na função hepática. Embora os estrogênios estejam relacionados ao dano hepático colestativo, os andrógenos podem elevar o risco de adenomas e carcinomas hepatocelulares (40). A doença hepática crônica por outro lado, tem profundas repercussões no metabolismo dos hormônios sexuais, induzindo a feminização em homens e a infertilidade e amenorréia em mulheres (40).

O hormônio da paratireóide é responsável por manter o nível de cálcio extracelular e liberar cálcio dos depósitos ósseos em resposta à hipocalcemia. Também aumenta a reabsorção do cálcio tubular renal e a produção de calcitriol renal (41). O PTH atua através de seu receptor específico que também possui um ligante

endógeno (PTH-rP). O PTH tem um *feedback* negativo com a vitamina D3 na homeostase do cálcio (42).

A vitamina D3 é sintetizada na pele ou absorvida pelo intestino. É hidroxilada primeiro no fígado pela enzima 25-alfa-hidroxilase e depois no rim pela 1-alfa-hidroxilase e resulta na formação do metabólito ativo 1, 25(OH)₂ vitamina D3 (calcitriol) (43). Baixas concentrações séricas de 25-hidróxi-vitamina D têm sido associadas a muitos distúrbios não-esqueléticos (44).

Vários estudos apoiaram que além de sua ação clássica de manter a homeostase do cálcio sistêmico e a mineralização óssea, a vitamina D tem ações extra-esqueléticas não clássicas, incluindo uma capacidade em inibir a fibrose em vários tecidos (44). Além disso, a vitamina D reduziu a expressão de colágeno e outros fatores profibróticos importantes e aumentou a expressão de fatores antifibróticos (45). Sabe-se que a fibrose hepática é uma resposta reversível da cicatrização da ferida causada pelo acúmulo excessivo de proteínas da matriz extracelular. É mediada por células estreladas hepáticas que leva à destruição da arquitetura e disfunção das células do fígado (46). No estudo de Beilfuss et al. (47), foi demonstrado o efeito antifibrótico da vitamina D na fibrose hepática em pacientes obesos mórbidos, portadores de doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA), fornecendo apoio adicional aos estudos pilotos anteriores.

A deficiência de vitamina D acomete amplamente os pacientes com doença hepática crônica, independentemente de sua etiologia (48,49). Correlaciona-se com a gravidade da insuficiência hepática, medida pelos escores de *Child-Pugh* e MELD (48,50), tem origem multifatorial e parece ser mais comum entre pacientes cirróticos (48).

Baixas concentrações séricas de vitamina D estão associadas à osteoporose, aumento da renovação óssea e alto risco de fraturas ósseas especialmente em pacientes idosos (51). Osteomalácia é rara, exceto na doença hepática avançada com má absorção grave (30,52). O déficit de vitamina D provavelmente não se deve à deficiência da capacidade hepatocítica da sua hidroxilação, mas sim à má absorção intestinal, aumento da excreção urinária e alteração da circulação entero-hepática da vitamina D (29,31).

De fato, em pacientes com doença hepática, a suplementação oral de vitamina D aumenta seus níveis sanguíneos (53), sugerindo que a capacidade de hidroxilação dos hepatócitos está mantida. O papel da deficiência de vitamina D no desenvolvimento da osteodistrofia hepática ainda não está definido: provavelmente não tem um efeito direto sobre o desenvolvimento da osteoporose, considerando que o hiperparatireoidismo secundário e os polimorfismos do receptor da vitamina D são fatores mais relevantes (48,54,55). Além disso, estudos que avaliaram a eficácia da suplementação de vitamina D em pacientes com doenças hepáticas colestáticas crônicas não mostraram efeito sobre a progressão da osteoporose, como mostrado pela DMO e incidência de fraturas (30,56,57).

Por outro lado, a correção dos níveis de vitamina D em pacientes com doença hepática crônica pode ter outros efeitos benéficos além da osteodistrofia hepática. Em pacientes com infecção recorrente pelo vírus da hepatite C após o transplante hepático, a concentração sérica de vitamina D correlaciona-se positivamente com a resposta virológica mantida após a terapia antiviral, sugerindo que uma melhor resposta é obtida com a suplementação de colecalciferol (50). Bitetto et al. (58) demonstraram uma predisposição a episódios de rejeição em pacientes com baixas concentrações séricas de vitamina D antes do transplante hepático, especulando que sua suplementação poderia melhorar a tolerância imunológica e prevenir a rejeição celular aguda. Por outro lado, um estudo recente de Corey et al. (59) não conseguiram demonstrar o papel da vitamina D na progressão da doença hepática crônica: não houve diferença no nível de vitamina D entre pacientes com e sem progressão da doença hepática associada à hepatite C ao longo de 04 anos.

O hormônio do crescimento juntamente com o fator de crescimento semelhante à insulina 1 e 2 (IGF-1 e IGF-2), os quais estão reduzidos na cirrose hepática, desempenham um papel importante na manutenção da DMO atuando no processo de remodelação óssea e manutenção da massa óssea (1). Mais de 90% do IGF-1 é sintetizado no fígado e declina nos estágios iniciais da cirrose mesmo antes de outro teste de função hepática (albumina, bilirrubina, protrombina) (60). Pacientes com cirrose hepática e osteoporose têm níveis significativamente menores de IGF-1 do que pacientes cirróticos não osteoporóticos (1).

Outro aspecto da fisiopatologia da osteodistrofia hepática é a disfunção dos osteoblastos com baixa formação óssea que pode ser resultante de fatores tróficos reduzidos como IGF-1 ou de substâncias retidas na colestase, incluindo bilirrubina e ácidos biliares (20).

O aumento da concentração sérica de bilirrubina não conjugada bloqueia e prejudica a capacidade proliferativa dos osteoblastos de maneira dose-dependente (61). Além disso, a bilirrubina não conjugada diminui a sobrevivência dos osteoblastos humanos cultivados e o soro de pacientes icterícos prejudica significativamente a diferenciação em osteoblastos (62). A maioria dos estudos indica que os marcadores de formação óssea são reduzidos tanto na doença hepática colestática quanto na não colestática (63).

A terapia com corticosteróides é amplamente utilizada em algumas doenças hepáticas (7). É a terapia padrão para doença hepática colestática auto-imune, além de ser a base para a imunossupressão após o transplante hepático. A administração a longo prazo de terapias com glicocorticóides, especialmente em associação com agentes imunossupressores como os inibidores da calcineurina, é responsável por uma perda óssea significativa, com redução DMO, aumento da ação osteoclástica (64,65) e falta de diferenciação de osteoblastos (29,66,67). Até mesmo a budesonida, um corticosteróide com disponibilidade sistêmica mínima, pode levar à perda óssea acelerada em pacientes cirróticos e mulheres na pós-menopausa (68,69) embora nem todos os estudos tenham mostrado um efeito deletério da mesma na DMO (70).

Os esteróides promovem a síntese de osteoblastos maduros, mas também têm um efeito inibitório em sua atividade e aumentam a osteólise e o recrutamento dos osteoclastos (71). Presume-se que os efeitos dos esteróides, especialmente os estrogênios, sejam mediados por dois tipos de receptores na superfície dos osteoblastos e osteoclastos. O primeiro, localizado apenas na superfície dos osteoblastos transporta o hormônio para o núcleo e ativa diferentes genes HREs (elementos de resposta hormonal), via nuclear. A segunda, encontrada na superfície de osteoblastos, osteoclastos e osteócitos está conectada a ativadores citoplasmáticos como as quinases reguladas por sinais extracelulares (ERK) e através da ERK-1 influenciam indiretamente a transcrição citoplasmática (71).

Os estrogênios têm um efeito anti-apoptótico nos osteoblastos e um efeito pró-apoptótico nos osteoclastos (71). Além disso, os estrogênios suprimem a produção de IL-6 (citocina pró-osteoclastogênica). Esse mecanismo parece de particular relevância em todas as doenças associadas ao hipogonadismo, como a cirrose hepática. O hipogonadismo é outro fator importante relacionado à perda de massa óssea em pacientes com doença hepática crônica: tanto a testosterona quanto a deficiência estrogênica estão envolvidas no aumento da sobrevivência dos osteoclastos e na redução do tempo de vida dos osteoblastos, com consequente reabsorção óssea progressiva sem adequada reconstrução óssea (72,73). O consumo de álcool também afeta os níveis de estrogênio, testosterona e sua biodisponibilidade de maneira dose-dependente, mesmo na ausência de cirrose (71).

É importante lembrar que muitos outros medicamentos também são potencialmente causadores de osteoporose, como drogas imunossupressoras, hormônio tireoidiano, agentes indutores de hipogonadismo, tiazolidinedionas, antidepressivos, anticonvulsivantes, terapia anti-retroviral, heparina, diuréticos de alça ou inibidores da bomba de prótons (74).

Alguns estudos sugerem que a ciclosporina A aumenta os parâmetros bioquímicos de remodelação óssea e previne, paradoxalmente, a perda óssea em pacientes com colangite biliar primária (CBP) (75). O interferon reduz os marcadores de remodelação óssea e pode inibir a formação de osteoblastos (76), mas o efeito na DMO não foi estudado diretamente. Um estudo transversal sugeriu que a ribavirina pode induzir perda de massa óssea quando administrada por 12 meses em pacientes com hepatite C crônica do que em pacientes não tratados com ribavirina (77), mas o mecanismo desse efeito não é claro e foi subsequentemente contradito por um estudo longitudinal (78). A terapia com o fármaco sequestrador de ácidos biliares (colestiramina) pode reduzir a absorção de 25-hidróxi-vitamina D enquanto a exposição prolongada a diuréticos de alça pode promover ainda mais a perda de cálcio renal (79).

A deficiência de vitamina K está relacionada à falta de inibição da diferenciação de osteoclastos (via expressão de RANKL, normalmente inibida pela vitamina K2) (80,81) e à capacidade prejudicada dos osteoblastos de sintetizar osteocalcina e osteonectina, proteínas da matriz óssea. Por essas vias, a deficiência de vitamina K

provoca osteopenia e perda de massa óssea (82,83). Pacientes com doença hepática colestática apresentam má absorção de vitamina K, e em populações saudáveis um baixo nível de vitamina K está associado à osteoporose e a um alto risco de fraturas (74).

Em estudos *in vitro*, foi demonstrado que a fibronectina, uma proteína adesiva que transmite informações entre matriz óssea e células, é necessária para a função dos osteoblastos. A fibronectina no plasma é produzida pelo fígado e os pacientes com doença hepática exibem uma produção alterada de fibronectina, representada por um grande número de isoformas variantes. As isoformas de fibronectina circulantes produzidas pelas células estreladas ativadas, representam um marcador viável para a presença ou ausência de fibrose significativa em pacientes com hepatite C crônica (84). O aumento da produção de isoformas de fibronectina contendo o domínio oncofetal resultante da doença hepática pode participar da diminuição da formação óssea (85).

A osteocalcina, uma proteína secretada pelas células osteoblásticas no osso, também é um importante regulador metabólico com propriedades de sensibilização à insulina. Em humanos, os níveis de osteocalcina estão inversamente associados à doença hepática. Além disso, a osteocalcina reduziu fortemente a expressão de genes pró-inflamatórios e profibróticos (Cd68, Mcp1, Spp1 e Col1a2) no fígado e suprimiu a expressão gênica inflamatória no tecido adiposo branco (86).

A leptina, produzida principalmente por adipócitos, tem um papel não apenas na regulação da fome e saciedade mas também na manutenção da DMO por mecanismos centrais e periféricos. Os neurônios hipotalâmicos envolvidos nas funções centrais anti-cetogênicas da leptina são distintos dos neurônios responsáveis pela regulação do metabolismo energético (87). A leptina periférica aumenta a proliferação de osteoblastos, suprime a produção de RANKL e estimula a síntese da matriz óssea. Como consequência, todas essas ações aumentam a DMO. Do ponto de vista molecular, a leptina tem efeito imunomodulador, estimulando a síntese de outras citocinas como a IL-1 e o TNF- α (37). A produção de leptina está aumentada em células estreladas ativadas, em pacientes com hepatite C crônica e seu nível se correlaciona com escores de fibrose hepática. Ao contrário, em pacientes com doença hepática colestática, o nível de leptina está diminuído em comparação com controles

saudáveis (87).

2.3. OSTEODISTROFIA HEPÁTICA NAS DOENÇAS HEPÁTICAS

2.3.1. Cirrose Hepática

Osteoporose e fraturas são mais comuns em pacientes cirróticos do que na população normal, na ausência de fatores de risco conflitantes, como sexo feminino, colestase e excesso de ingestão de álcool. Em alguns estudos foi possível evidenciar que a prevalência de osteoporose está relacionada com a gravidade da cirrose (pontuação de *Child-Pugh*) (88).

A cirrose aumenta o risco de fratura em cerca de duas vezes, independentemente da etiologia da doença hepática. Os parâmetros de laboratório quanto a remodelação óssea confirmaram amplamente esses resultados. Em particular, níveis significativamente reduzidos de IGF-1 e vitamina D e elevação do PTH, estão associados a uma reduzida formação óssea e paralelamente com o aumento nos níveis de fosfatase alcalina e creatinina livres na urina, sugerindo um aumento do *turnover* ósseo (89).

A prevalência de osteoporose é relatada de forma variada entre 12 e 55%. A grande variabilidade das taxas de prevalência de osteoporose e fraturas relatadas é provavelmente devido às diferenças na idade dos pacientes estudados, estado nutricional, hipogonadismo, etiologia e gravidade da doença hepática (90).

Em um estudo com 58 pacientes cirróticos encaminhados para transplante hepático, 43% tinham osteoporose definida por pelo menos uma fratura vertebral e / ou uma DMO na coluna lombar mais de 2 DP abaixo do valor médio para indivíduos normais da mesma idade (escore $z < -2,0$). Os alcoólatras e aqueles com doença hepática mais grave, isto é, pacientes *Child-Pugh C*, tiveram menor DMO (91).

Em um estudo com 243 pacientes com doença hepática em estágio terminal que necessitavam de transplante, os únicos fatores de risco independentes para

osteoporose eram baixo IMC em mulheres e idade mais avançada. A presença ou ausência de colestase não ajudou a determinar o risco de baixa DMO (92).

Em um estudo com cirróticos masculinos de etiologia viral, metade dos 32 pacientes era osteoporóticos, definidos como um escore T menor que $-2,5$ na coluna lombar ou no colo do fêmur. A média do escore z na coluna lombar foi de $-1,27$ ($1,6$) g / cm^2 , indicando a ampla variação interindividual na densidade óssea mesmo entre essa população relativamente homogênea de cirróticos (93).

Em outro estudo com 74 homens com cirrose por hepatite B ou C, a osteoporose na coluna lombar definida como escore z <-2 , foi observada em 20% e fraturas em 6,7% dos pacientes, sendo a DMO média significativamente menor que em controles saudáveis (8).

2.3.2. Colangite Biliar Primária

A prevalência de osteoporose em pacientes CBP varia de 20 a 45% (94,95). A prevalência de fraturas foi analisada em poucos estudos. Porém em geral, em pacientes com CBP, a prevalência de fraturas vertebrais e não vertebrais (diagnosticados através de radiografia da coluna) é relatada entre 12 a 20% (96).

Tem sido demonstrado que os pacientes com doenças hepáticas colestáticas têm maior prevalência de osteoporose em comparação com outras doenças hepáticas crônicas. Entretanto, alguns estudos comparando doença hepática crônica colestática e não-colestática não foram capazes de demonstrar o papel da colestase na patogênese da doença óssea (97).

Em alguns estudos, foi evidenciado que pacientes portadores de CBP do sexo feminino, com baixo peso e altura, mas com IMC normal, correlacionaram-se fortemente com baixa DMO. Os níveis de vitamina D mesmo em estágios avançados da doença, geralmente são normais. Em outro estudo, o risco de osteoporose na CBP evidenciou correlação com a idade, sexo feminino, estágio da doença, menor IMC e história de fraturas prévias (98,99).

Outros estudos avaliaram a DMO em pacientes com CBP (100,101) e não ficou claro se a osteoporose ocorre na fase inicial da CBP onde há colestase, mas sem

fibrose hepática significativa. No entanto, concluiu-se que a redução na DMO está relacionada à gravidade da doença hepática (100,102).

Outros fatores que têm sido associados à osteoporose na CBP incluem a duração da doença e o grau de colestase, esta última refletindo o estágio da doença hepática. Em um pequeno estudo com 20 pacientes com CBP, 7 (35%) dos quais eram osteoporóticos, a osteoporose foi associada à maior duração da doença, à má absorção intestinal de cálcio e ao estado pós-menopausa (28).

Em 25 pacientes com CBP e baixa DMO (escore Z <-2), a DMO da coluna vertebral caiu 3,5% em seis meses (34), enquanto em outro estudo foram avaliadas 210 mulheres com CBP sendo encontrada uma taxa média de perda óssea de 2% /ano (102).

Em um estudo com 36 pacientes com CBP que não eram osteoporóticos os quais foram acompanhados por um período de três anos, 11 subsequentemente se tornaram osteoporóticos e tiveram uma perda óssea anual maior do que os outros 25 pacientes (103).

Em contraste, em estudo retrospectivo com 225 pacientes portadores de CBP, seguindo de um estudo anterior (104), dos 46% dos pacientes com doença em estágio avançado de doença hepática que tinham medições repetidas de DMO, apenas um paciente desenvolveu osteoporose (definida como escore z <-2) durante um acompanhamento médio de 10 anos (105).

Embora estudos tenham sugerido que a própria colestase é um fator de risco para osteoporose, isso pode ser apenas um reflexo da coexistência de cirrose com colestase grave, já que o ácido ursodesoxicólico (que melhora a colestase), não tem efeito sobre a DMO. Em um estudo com 88 pacientes com CBP do sexo feminino, 50 tratados com ursodesoxicólico e 38 controles, não houve mudança geral na DMO em nenhum dos grupos ao longo de um período de três anos de acompanhamento (106).

Diamond et al. (107) compararam a histomorfometria óssea dinâmica de 80 pacientes com doença hepática crônica colestática e 40 controles saudáveis. A

prevalência de osteoporose foi de 21% e aumentou com o avançar da idade e IMC reduzido. Pacientes com cirrose hepática apresentaram redução da espessura osteóide, da superfície dos osteoblastos e da taxa de formação óssea, assim como maior tempo de atraso na mineralização; alterações estas consistentes com um defeito nos osteoblastos. Os pacientes cirróticos também tinham concentrações séricas reduzidas de osteocalcina, as quais se correlacionavam com a taxa de formação óssea e a superfície dos osteoblastos (107).

Apesar dos dados prévios sobre osteoblastos e seus efeitos subseqüentes na formação óssea, alguns estudos histomorfométricos revelaram aumento da reabsorção e do *turnover* ósseo, mesmo na ausência de osteoporose, como uma característica inicial da doença óssea na CPB (108). A redução da espessura da parede trabecular e o aumento da renovação óssea foram encontrados como sendo proporcionais à gravidade da disfunção hepática e colestase (109). Conseqüentemente, deficiências sutis ou evidentes de cálcio e vitamina D, levando ao hiperparatireoidismo secundário, têm sido propostas como a causa do aumento da renovação óssea encontrada em alguns pacientes com colestase (110). Atualmente, é amplamente aceito que, embora exista o potencial para osteomalácia, a osteoporose é a principal doença óssea metabólica encontrada em associação com CBP e a vitamina D desempenha um papel menor (31,109,111).

Outras séries avaliaram o metabolismo ósseo em pacientes com CBP e a maioria indica um estado de alto *turnover* ósseo mesmo quando o volume ósseo trabecular e a DMO do antebraço distal ainda são normais (104,108), embora alguns relatos indiquem uma baixa remodelação óssea (28). O aumento do *turnover* ósseo é proporcional à gravidade da disfunção hepática e colestase (109). O aumento da concentração sérica de PTH tem sido implicado, possivelmente em resposta a reduções na 25 hidroxí-vitamina D (112).

Um defeito osteoblástico também pode existir na CBP (109) embora outros estudos demonstrem uma atividade osteoblástica aumentada (113). Um estudo retrospectivo não encontrou osteomalácia ou condição osteoporótica em mulheres com CBP com idade entre 45 e 54 anos, embora tenham sido encontrados índices de renovação óssea aumentada e achados semelhantes em mulheres com CBP com

idade entre 65 e 74 anos e com osteoporose relacionada (114). Isso sugere que parte da osteoporose atribuída ao CBP pode ser o resultado concomitante do processo de envelhecimento. Também tem sido sugerido que a precipitação de sais de cálcio por gorduras não absorvidas no lúmen intestinal pode contribuir para a má absorção de cálcio na colestase crônica (113).

2.3.3. Colangite Esclerosante Primária

Em pacientes portadores de colangite esclerosante primária (CEP), a prevalência de osteoporose estabelecida é de 15%, um nível percentual mais baixo do que a prevalência de 20 a 45% relatada em pacientes com CBP (39,96,115). Tal alteração óssea ocorre mais comumente em pacientes com CEP e doença inflamatória intestinal. Em particular, o maior tempo de doença inflamatória intestinal contribui significativamente para a gravidade e taxa de progressão da doença óssea, e esse efeito parece ser independente de outros fatores de risco identificados previamente na população tradicional (116).

Indivíduos com CEP apresentam múltiplos fatores de risco para osteoporose. Os pacientes podem ser cirróticos e também colestatóxicos e também podem estar em uso de corticosteróides de longa data para a doença intestinal coexistente (25).

Em um estudo realizado com 81 pacientes portadores de CEP com seguimento por cinco anos, a DMO total da coluna lombar foi menor para a idade e os controles pareados por sexo (117). Os pacientes que apresentaram fraturas tinham idade mais avançada, maior duração da doença inflamatória intestinal e doença hepática mais avançada. A incidência de osteoporose (definida como escore T < -2,5) aumentou com o agravamento da doença hepática e 40% já estavam com osteoporose no momento do transplante hepático e portanto, sob o maior risco de fratura pós-transplante (118).

Em um estudo realizado com 115 pacientes com doença hepática crônica, dos quais 20% eram colestatóxicos, 36% etilistas crônicos, 52% cirróticos e 18% em consumo de mais de 7,5 mg/dia de prednisolona; 29% tinham osteoporose, definida como Z escore menor que -2. A idade média dos pacientes foi de 49 anos (variação de 20 a 70). Entre 12% e 18% tiveram fraturas da coluna vertebral e fraturas

periféricas foram mais comuns entre os alcoólatras. Tanto fraturas quanto osteoporose foram os achados mais comuns em cirróticos do que em pacientes não cirróticos e hipogonádicos. A análise de regressão múltipla mostrou que a idade, a cirrose e o hipogonadismo são preditivos de osteoporose na coluna lombar. Hipogonadismo, baixa DMO e gravidade da doença hepática foram preditivos de fratura da coluna vertebral (119).

Em um estudo adicional com 133 indivíduos portadores de doença hepática crônica, com pacientes portadores de CEP, cirróticos e etilistas crônicos, a prevalência de osteoporose na coluna lombar variou entre 16% e 50% (definida como escore $Z < -2$). As maiores taxas foram observadas em cirróticos e em pacientes com CEP. Em um grupo de 19 pacientes não cirróticos com hepatite crônica ativa, 21% eram osteoporóticos, porém 50% do grupo estavam em uso de corticosteróides (9).

2.3.4. Hemocromatose

Em pacientes com hemocromatose hereditária (HH), a prevalência de osteoporose entre os estudos varia de 25 a 34%. A prevalência de osteopenia é cerca de 41% (67). Depósitos de ferro podem ser responsáveis pela baixa formação óssea, devido aos efeitos diretos de lesão do ferro na atividade dos osteoblastos (72).

A osteoporose é mais comum em pacientes com hemocromatose e hipogonadismo associado. Em um estudo, os pacientes com hipogonadismo tinham uma DMO mais baixa do que os pacientes com hemocromatose e eugonadais (9,120).

Um pequeno estudo sobre hemocromatose sugeriu que altos níveis de deposição hepática de ferro e não a cirrose, estão mais associados à osteoporose (121). Este achado foi enfatizado por um outro estudo realizado com 38 homens com o gene da hemocromatose (HFE) e sobrecarga hepática de ferro, dos quais apenas 13% eram hipogonadais, enquanto 34% eram osteoporóticos. A osteoporose não estava relacionada à presença de cirrose e houve uma queda na DMO com elevação dos níveis hepáticos de ferro (122). Entretanto, o mecanismo pelo qual o ferro afeta a renovação óssea ainda não foi totalmente esclarecido.

Também é estabelecido, que a baixa concentração de testosterona livre e o baixo IMC são fatores de risco aditivos para o desenvolvimento de osteoporose nesses pacientes (122).

2.3.5. Doença hepática alcoólica

O álcool é um fator de risco independente para a osteoporose, estando o etilismo associado a um aumento de aproximadamente 2,5 vezes no risco de fraturas de quadril (123). Nos homens, o excesso de álcool independentemente da cirrose ou dos baixos níveis de testosterona é um risco para fraturas osteoporóticas (124,125).

Uma meta-análise recente mostrou uma associação significativa entre fraturas ósseas e doença hepática alcoólica, independente da DMO ou da presença de osteoporose (123). Em termos do mecanismo principal, infere-se que o álcool provoca um desequilíbrio na remodelação óssea com uma diminuição predominante na formação óssea. O álcool é conhecido por causar efeitos diretos sobre a quantidade e a atividade dos osteoblastos e osteoclastos. Além disso, muitos efeitos indiretos também foram relatados. Estes efeitos indiretos são principalmente ligada à nutrição prejudicada, que leva à perda de peso, redução da gordura e da massa magra e alterações hormonais que podem alterar a atividade das células ósseas (126).

Em um estudo realizado com 76 homens que apresentaram ingestão de mais de 27 unidades/dia de álcool por mais de 24 anos, apenas 22% tinha histologia hepática anormal e a DMO da coluna lombar foi menor do que em controles pareados por idade. Destes pacientes, 30% tinham fraturas por compressão vertebral, embora apenas 4% fossem sintomáticos (127). Em um estudo adicional com 58 etilistas crônicos não cirróticos do sexo masculino, a osteopenia foi observada em 23% dos etilistas com ingestão de álcool superior a 10 unidades /dia. O consumo de álcool foi inversamente relacionado à DMO (128). Nas mulheres, o excesso de álcool na ausência de hipogonadismo e cirrose não esteve associado à osteoporose (125).

Em outro estudo que foram avaliados 56 etilistas do sexo masculino, 18 (32%) apresentavam baixa concentração sérica de 25-hidróxi-vitamina D e baixos níveis de DMO (129). Uma amostra inicial de biópsia transilíaca com marcação dupla com tetraciclina mostrou formação óssea e espessura de parede média trabecular

reduzidas, mas não evidenciou nenhum caso de osteomalácia evidente. Aumentos dramáticos a curto prazo na DMO do rádio distal com suplementação de vitamina D evidencia o papel da vitamina D na patogênese desse distúrbio. Níveis séricos reduzidos de testosterona presentes tanto em pacientes etilistas ativos quanto em abstêmios com doença hepática crônica, provavelmente contribuem para o déficit esquelético (130). Pacientes etilistas ativos apresentam níveis reduzidos de osteocalcina, porém isso se recupera após 10 dias de abstinência, enquanto os produtos do colágeno ficam elevados tanto no consumo ativo quanto na abstinência alcoólica (131). Esses dados indicam que a ingestão excessiva de álcool pode ter ação direta no osso levando a desequilíbrio na formação e reabsorção. Dessa forma favorece o desenvolvimento da osteopenia/osteoporose e conseqüente aumento nos risco de fratura por fragilidade óssea (25).

2.3.6. Hepatites virais (por vírus B e C)

Em pacientes portadores de cirrose hepática de etiologia viral, a prevalência de osteoporose varia entre 20 e 53% (97), enquanto a prevalência de fratura foi estimada em 6,7% (180). Schiefke et al. demonstraram que pacientes com infecção crônica pelo vírus da hepatite B (HBV) ou pelo vírus da hepatite C (HCV) sem cirrose já apresentavam DMO significativamente reduzida e a redução se correlacionava com o grau de fibrose hepática (132).

A cirrose de etiologia viral está associada a reduções significativas nos níveis séricos de osteocalcina, PTH, testosterona (em homens), 25-hidróxi-vitamina D, fosfatase alcalina óssea específica e um quadro de alto *turnover* ósseo (8,133). A DMO mostrou correlações proporcionais e significativas com o nível de 25-hidróxi-vitamina D, nível de IGF-1 e função hepática preservada, mas correlações inversas com osteocalcina e produtos de degradação de colágeno (8,93,133). Concentrações séricas mais baixas de vitamina D, testosterona (em homens) e IGF-1 em estágios mais avançados de fibrose hepática, podem contribuir para a correlação entre a DMO e a gravidade da doença (93,133).

Estudos em pacientes com doença hepática viral demonstraram que os níveis de vitamina D poderiam ser considerados como um marcador de insuficiência da função hepática e saúde óssea (59,134). Fisher et al (49), avaliaram os níveis de vitamina D em 100 pacientes com doença hepática (hepatite e cirrose). A prevalência de deficiência de vitamina D foi significativamente maior em pacientes cirróticos do que em indivíduos não cirróticos e os níveis de vitamina D foram significativamente menores em pacientes com classe *Child C* comparados àqueles com classe *Child A* (49). Petta et al., encontraram uma correlação entre concentrações mais baixas de vitamina D e a gravidade da fibrose hepática em pacientes com hepatite C crônica (135,136).

2.3.7. Doença hepática gordurosa não alcoólica

A baixa DMO tem sido reconhecida como um potencial problema de saúde em homens e mulheres que sofrem de síndrome metabólica (137,138), cuja manifestação hepática é representada pela DHGNA.

Muitos estudos concentram-se nas evidências que apoiam uma forte associação entre a DHGNA e o risco de diminuição da DMO (osteoporose) ou mineralização reduzida (osteomalácia) (139,140).

Embora os mecanismos que levam à DMO reduzida na DHGNA ainda não sejam completamente compreendidos, vários fatores que influenciam a saúde óssea e a mineralização na DHGNA podem ser discutidos. Estes incluem a inflamação crônica de baixo grau em si, que causa a liberação de citocinas pelo fígado inflamado (mediadores pró-inflamatórios, pró-coagulantes e pró-fibrogênicos), resistência à insulina, deficiência de vitamina D e atividade física limitada (141). Marcadores circulantes do metabolismo ósseo, incluindo a osteopontina, OPG, osteocalcina, parecem estar alteradas em pacientes com DHGNA (137).

Moon et al. (142), examinaram a associação entre DMO e DHGNA em 381 mulheres na pré e pós-menopausa. Os resultados indicaram que a média da DMO foi mais baixa nas pacientes com DHGNA do que naquelas sem DHGNA, em mulheres na pós-menopausa. Os autores consideraram a DMO relacionada à DHGNA em

mulheres pós-menopausadas e sugeriram que estas pacientes podem ter um risco maior de osteoporose do que aquelas sem este distúrbio.

Em relação a suplementação de vitamina D em pacientes com DHGNA, como recentemente destacado por Skoien et al. (143), múltiplos mecanismos podem explicar a fibrogênese associada a diferentes etiologias das doenças hepáticas e conseqüentemente, influenciar a resposta antifibrótica à suplementação de vitamina D. Nesse quadro, o tratamento com vitamina D poderia exercer melhor seus efeitos benéficos no estágio inicial da fibrogênese do que já em estágios mais avançados de doença hepática. Essa hipótese torna a vitamina D um agente antifibrótico que pode ser usado precocemente nestes pacientes, portanto, potencialmente eficaz particularmente na DHGNA pediátrica, na qual a fibrose hepática não é predominantemente grave (83,143). Por conseguinte, Nobili et al.(144), relataram uma correlação inversa estatisticamente significativa entre os níveis de vitamina D e lesão hepática histológica em crianças com DHGNA, independentemente da idade, sexo, IMC e outros potenciais confundidores.

2.4. OSTEODISTROFIA HEPÁTICA NO TRANSPLANTE ORTOTÓPICO DE FÍGADO

As anormalidades no metabolismo ósseo são muito semelhantes, independentemente do tipo de órgão transplantado, da doença óssea preexistente e do tratamento anterior realizado. Frequentemente, a perda óssea ocorre no primeiro ano após o transplante de órgão, devido aos efeitos adversos dos imunossupressores e ao longo período de imobilização (7).

No entanto, é importante notar que a baixa massa óssea e as fraturas podem antedatar o transplante, o que poderia estar relacionado a efeitos no esqueleto, secundários a doenças crônicas e à presença de fatores de risco concomitantes para a osteoporose (7).

Uma taxa de 12 a 55% dos pacientes cirróticos podem apresentar osteoporose antes do transplante hepático, como resultado da doença hepática crônica subjacente

(145). Foi demonstrado que a saúde óssea antes do transplante talvez seja um fator preditivo de perda óssea e fratura após o transplante de fígado (146).

A osteodistrofia hepática é particularmente relevante no transplante hepático, devido à extensão da expectativa de vida de pacientes com doença hepática e portanto, aumenta a probabilidade de manifestações clínicas da mesma e também pelo uso de corticosteróides e imunossupressores pós-terapia de intervenção (146,147).

Para uma avaliação prognóstica, a saúde óssea dos candidatos em termos de densidade e homeostase, deve ser avaliada antes do transplante. Nesses pacientes, recomenda-se a densitometria óssea, a radiografia de coluna para o diagnóstico de fraturas assintomáticas, dosagem sérica de vitamina D e avaliação da função renal, paratireoidiana e gonadal (1,148).

Uma redução significativa na massa óssea é típica de pacientes com cirrose avançada: esta condição está relacionada à redução da formação óssea, ao metabolismo ósseo prejudicado (em relação aos níveis de vitamina D e paratormônio) e ao hipogonadismo (91). Além disso, em pacientes encaminhados para transplante de fígado, tanto a gravidade quanto a etiologia da doença hepática são os principais fatores de risco para o desenvolvimento de perda óssea e distúrbios do metabolismo mineral ósseo (91).

Em um estudo de Loria et al. (12), foi possível concluir que pacientes com doença hepática avançada aguardando transplante hepático, apresentam alta prevalência de alterações ósseas. Neste estudo foi avaliado uma população com doença hepática crônica de diferentes etiologias. A maioria dos pacientes era de etiologia viral ou alcoólica. Nenhum dos pacientes se queixou de sintomas clínicos ou relatou história de fraturas ósseas. A osteodistrofia hepática foi encontrada em 40% dos pacientes, além disso, entre os pacientes submetidos a transplante hepático, houve deterioração adicional da DMO em curto prazo (03 meses). Da mesma forma, Galtieri et al.(149), em seu estudo, confirmaram que a osteodistrofia hepática afeta mais da metade dos pacientes que aguardam o transplante hepático e que uma avaliação prévia e tratamento adequado dos distúrbios ósseos podem permitir a estabilização ou mesmo a redução da taxa dessa complicação após transplante.

Nos primeiros 03 meses após o transplante hepático, há um aumento significativo e quantitativamente grande no *turnover* ósseo substanciado por dados histomorfométricos, e aumento precoce nos marcadores bioquímicos de reabsorção óssea que excedem os marcadores de formação óssea (88). A segunda fase que geralmente aparece 06 meses após o transplante, é caracterizada pelo aumento tanto dos parâmetros histológicos quanto dos marcadores bioquímicos de formação óssea. Neste momento, a perda óssea na coluna lombar cessou e a DMO começou a aumentar espontaneamente. Os fatores envolvidos na renovação óssea nesta segunda fase após o transplante são a normalização da função hepática e a redução gradual dos glicocorticóides (150).

Taxas de fratura entre 15% a 27% foram relatadas, sendo que a maioria das fraturas ocorrem nos primeiros 02 anos após o transplante (151). Estudos os quais foram realizadas radiografias da coluna lombar relataram índices mais altos de fratura pós-transplante do que aqueles que avaliaram apenas os sintomas clínicos relacionados a fratura. No entanto, ao contrário das fraturas pré-transplante, a maioria das fraturas pós-transplante são sintomáticas e comumente são fraturas vertebrais seguidas de fraturas de costela (1,151).

A fratura vertebral que acontece pré-transplante é mais preditiva de fratura pós-transplante do que a quantificação da DMO e isso enfatiza a necessidade de otimizar a saúde óssea antes do transplante. No entanto, outros estudos enfatizaram que a DMO é claramente importante, uma vez que a DMO reduzida antes e após o transplante também tem sido associada a maiores taxas de fratura (11).

Não há consenso sobre os efeitos do tipo de doença hepática pré-transplante, o sexo, idade e se o status da menopausa influenciam no risco de fratura pós-transplante. Embora a maioria dos pacientes antes do transplante tenha concentrações séricas normais de PTH, vitamina D e testosterona livre; estas duas últimas, costumam aumentar no primeiro ano após o transplante (11,152).

O tratamento da perda óssea relacionada ao transplante é indicado não obstante a DMO pós-enxerto, já que nesse período ocorre uma perda óssea rápida e

considerável (153). A terapia com cálcio, vitamina D ativa e bifosfonatos (orais e intravenosos) reduz a perda óssea após o transplante de fígado e aumenta a DMO em pacientes com osteoporose (148,154).

O alendronato inibe a perda óssea em pacientes osteoporóticos e osteopênicos, aumentando a DMO em dois anos após o transplante hepático em comparação com o cálcio e o calcitriol isoladamente (155). Infusões endovenosas repetidas de pamidronato são eficazes na prevenção da perda óssea (156,157) e na diminuição da reversão óssea, especialmente no osso trabecular (158).

O risendronato reduz a perda óssea e o *turnover* ósseo e aumenta a DMO na coluna espinal aos 12 meses após o transplante do fígado (159). Além disso, o ácido zoledrônico melhora a DMO na coluna, no colo femoral e no quadril, reduzindo a perda óssea em 12 meses após o transplante de fígado (160,161). O alendronato, o pamidronato e o risendronato parecem não proteger contra as fraturas esqueléticas (155,162,163).

Medicamentos utilizados com frequência após o transplante, como os glicocorticóides suprimem a síntese óssea e aumentam a reabsorção óssea inibindo a diferenciação e a atividade dos osteoblastos (71), reduzindo a apoptose de osteoclastos e muitas vezes, causando necrose avascular (64), uma complicação grave também em pacientes pediátricos (164). Terapias imunossupressoras com inibidores de calcineurina, como FK506 (Tacrolimus) e Ciclosporina A e G induzem reabsorção óssea significativa, com redução na massa óssea e na DMO, independentemente da associação com glicocorticóides (165).

Um nível sérico adequado de vitamina D é um fator chave para o controle da perda óssea pós-transplante. A insuficiência de vitamina D é uma condição comum associada à doença hepática crônica (91) e é um fator predisponente para a osteoporose após o transplante hepático segundo alguns estudos (146,156).

O hipogonadismo é um achado comum em pacientes com doença hepática crônica (166): mesmo se os níveis séricos de testosterona melhorarem parcialmente após o transplante hepático, eles geralmente não atingem a faixa normal (167).

A deficiência de vitamina D, hipogonadismo e glicocorticóides são os principais

fatores de risco para osteoporose antes do transplante de fígado: uma redução preexistente da massa óssea e fraturas prévias estão relacionadas a uma maior incidência de fraturas ósseas após o transplante de fígado (156).

Há evidências claras de que a massa óssea se recupera da perda óssea durante o período que se segue ao transplante: a DMO retorna ao nível pré-transplante em cerca de 85 meses após o transplante hepático. Por outro lado, a persistência de níveis séricos elevados de PTH e osteocalcina sugerem remodelação óssea mantida (156).

Como mostrado por Floreani et al. (168), o aumento da osteocalcina sérica ainda está presente aos 12 meses após o transplante hepático, indicando uma ativação metabólica dos osteoblastos. Esta condição, provavelmente em cooperação com terapia imunossupressora e corticosteróides, é responsável pela alta prevalência de fraturas ósseas, mesmo muitos anos após o transplante hepático (169).

2.5. DIAGNÓSTICO E SEGUIMENTO

Considerando a alta prevalência de osteoporose em pacientes com doença hepática crônica, todos os pacientes com essa condição devem passar por uma avaliação da massa óssea, particularmente através da medição da DMO e da homeostase e metabolismo ósseo, para prevenir fraturas e dor óssea crônica (3,99).

O diagnóstico de osteoporose é baseado na DMO, geralmente medida pela densitometria óssea (DXA). Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), osteoporose é considerada quando a DMO é 2,5 desvios padrão abaixo do valor médio jovem (T-score $\leq -2,5$) e osteopenia quando o T-score está entre 1 e 2,5, e osteoporose grave ou “estabelecida” refere-se a indivíduos que preenchem critérios densitométricos e apresentam uma ou mais fraturas por fragilidade (170).

Segundo a OMS, a DXA da coluna lombar e do quadril é o procedimento padrão ouro para o diagnóstico de osteoporose e osteopenia. Radiografias laterais da coluna dorsal e lombar também devem ser realizadas para diagnosticar fraturas vertebrais assintomáticas (21). Em casos com deformidades locais na coluna, os valores de

DMO correspondentes podem ser alterados e não são confiáveis. Deformidades sutis de fraturas prévias podem causar mudanças significativas na DMO, levando a uma interpretação errônea dos valores obtidos. Para evitar essa imprecisão, os médicos devem perguntar sobre traumas anteriores e procurá-los durante o exame físico. Se o risco de deformidades locais existe, um exame de raio-x bidimensional pode ser usado para verificar as vértebras e o colo do fêmur antes de solicitar um exame mais caro. Qualquer alteração na superfície da camada cortical ou sinais de colapso das vértebras lombares são razões para alterar a área usada para as medições da DMO (2).

Análises laboratoriais para identificar o metabolismo anormal de cálcio e vitamina D também são apropriadas até para identificar também outras causas de baixa DMO, como hemograma completo, creatinina sérica, cálcio sérico, fósforo sérico, fosfatase alcalina, eletroforese de proteínas, 25-hidroxi-vitamina D, PTH, testes de função tireoidiana, estradiol, hormônio folículo estimulante (FSH), hormônio luteinizante (LH) e testosterona (em homens) (44).

Em um estudo realizado em hepatopatas, o IMC, a contagem de leucócitos, a bilirrubina sérica e os valores de elastografia transitória foram independentemente associados à baixa DMO (171). Em outro estudo, concluiu-se que altos níveis de PTH e baixa força de prensão manual poderiam ser usados como preditores precisos de baixa DMO na coluna lombar de pacientes cirróticos, mostrando valores dessas variáveis que podem ser usados como pontos de corte para indicar quais os pacientes devem ser submetidos a DXA (172). Os marcadores bioquímicos de renovação óssea também podem ser solicitados, mas são mais úteis para monitorar a resposta à terapia (22). Uma vez que existem medidas não invasivas que podem ser usadas como marcadores substitutos no diagnóstico de osteoporose, biópsias ósseas são raramente usadas em pacientes cirróticos (2). A biópsia óssea transilíaca não calcificada é recomendada apenas nos casos excepcionais com osteomalácia presumida (22).

Quanto ao manejo e seguimento desses pacientes, a DXA deve ser solicitada em pacientes com fraturas por fragilidade prévias e aqueles tratados com corticosteroides e cirróticos antes do transplante hepático (96).

A DXA também ser solicitada em pacientes com doenças hepáticas colestáticas ou se algum dos fatores de risco descritos for encontrado em cirróticos, como por exemplo, abuso de álcool, tabagismo, hipogonadismo, menopausa precoce, amenorréia secundária por mais de 6 meses, história familiar de fratura osteoporótica, idade avançada, IMC abaixo de 19 kg/m² e corticoterapia (uso maior que 5 mg/dia de prednisolona por 3 meses ou mais) (22).

Em pacientes com DMO dentro dos padrões da normalidade é aconselhável repetir a DXA em dois a três anos, como é sugerido na população não cirrótica (22), enfatizando que um resultado normal nunca deve ser suficiente para descartar o risco de osteoporose e que qualquer fator de risco adicional deve ser motivo de alerta para o seu rastreamento (1). Em condições associadas à rápida perda óssea, como em pacientes colestáticos com mais de um fator de risco para osteoporose e naqueles nos quais a alta dose de corticosteróides foi iniciada recentemente, a DXA pode ser repetida em um intervalo mais curto de aproximadamente um ano. Este esquema também é recomendado para pacientes com cirrose avançada, particularmente naqueles elegíveis para transplante (22).

As imprecisões na DMO e as medições de marcadores ósseos em pacientes com cirrose ou colestase crônica precisam ser levadas em consideração (173,174). Recomenda-se o reconhecimento dos fatores de risco para perda óssea, incluindo aqueles para osteoporose e fraturas em pacientes com doença hepática crônica, na população em geral e em mulheres na pós-menopausa (21).

Vale ressaltar que a presença de ascite em pacientes com cirrose pode afetar a precisão da medida da densidade óssea na coluna (175). O líquido ascítico pode causar um artefato fluido no tecido mole e na interface óssea que pode falsamente diminuir a medida da DMO, particularmente na coluna (174,175). A paracentese modificou o diagnóstico de osteoporose ou osteopenia em 12% dos pacientes (174). Portanto, em pacientes com ascite a DMO deve ser preferencialmente medida logo após a paracentese, para não superestimar o diagnóstico de osteopenia ou osteoporose, particularmente na coluna lombar (175).

2.6. TRATAMENTO

2.6.1. Prevenção e cuidados de suporte

Os cuidados de prevenção para osteoporose em pacientes com doença hepática crônica são os mesmos recomendados para a população geral. A prevenção da osteoporose através da modificação de fatores de risco e medidas de suporte para a saúde óssea, representam a primeira linha de abordagem (7).

A terapia baseia-se principalmente na manutenção da DMO com o controle dos fatores de risco. Deve-se evitar o consumo de álcool e tabagismo, reduzir a ingestão de cafeína, fazer exercícios físicos regulares, manter uma ingestão adequada de cálcio e vitamina D e limitar o uso de drogas como diuréticos e corticosteróides (24). A dose de glicocorticóides deve ser ajustada ao mínimo requerido, particularmente em pacientes transplantados que também tomam drogas imunossupressoras e colestiramina (176). Uma dieta balanceada é recomendada pois pacientes com doença hepática crônica são freqüentemente desnutridos (177,178).

Diferentes terapias farmacológicas têm sido propostas para melhorar a massa óssea em pacientes com doença hepática crônica, mas a maioria dos estudos incluiu um pequeno número de pacientes e portanto, é difícil chegar a conclusões definitivas. Além disso, nenhum efeito anti-fratura mais evidente foi demonstrado e com exceção da osteoporose na CBP e após o transplante hepático, nenhum estudo sistemático foi realizado (22).

Não há consenso geral quanto ao momento adequado para iniciar o tratamento, mas pacientes com osteoporose estabelecida e com fraturas por fragilidade, devem ser tratados para reduzir o risco de novas fraturas. Como os pacientes com CBP com um T-escore de coluna lombar ou proximal do fêmur <1,5 têm alto risco de fratura vertebral, parece razoável considerar a terapia específica nesses pacientes e em todos os pacientes com osteoporose antes do transplante (96).

É bem conhecido que pacientes com osteoporose e / ou fraturas associadas à fragilidade esquelética devem ser tratados e parte do tratamento também tem sido recomendada para pacientes com osteopenia quando apresentam fatores de risco adicionais para perda óssea (20).

Para a maioria dos profissionais e pacientes, a osteopenia (escores T entre 1 e 2,5 do desvio padrão dos valores normais) não é considerada uma doença. Mesmo assim, leva à consciência de que a perda óssea já está presente. Por exemplo, Guañabens et al.(96), relataram que pacientes com CBP cujos escores T estão abaixo de 1,5 desvio padrão dos valores normais, tiveram um risco significativo de fraturas vertebrais, mostrando que pacientes sem osteoporose também sofrem fraturas e devem ser considerados para receber terapia profilática.

2.6.2. Vitamina D e Cálcio

A eficácia da suplementação de vitamina D e cálcio na prevenção de fraturas ou osteoporose em pacientes com doença hepática crônica não é clara (7). Embora o cálcio e a vitamina D sejam amplamente utilizados em pacientes com osteoporose, evidências que confirmam que esses suplementos podem reverter ou evitar a osteoporose não foram bem estabelecidas nesta população (62).

Em um estudo transversal com 55 pacientes portadores de CBP que estavam em suplementação dietética de cálcio e vitamina D ou que foram suplementados se deficientes, a DMO média foi 8% menor do que em controles pareados por idade e sexo (108). Em outro pequeno estudo retrospectivo em CBP, a suplementação com vitamina D e cálcio não levou a um aumento significativo na DMO sobre o valor basal no grupo tratado (179).

Num ensaio clínico em que o calcitriol (0,5 mg duas vezes por dia) foi administrado a 38 doentes cirróticos durante 12 meses, os autores mostraram que a suplementação foi o único fator significativamente relacionado com o aumento da DMO (180).

Dados de pacientes cirróticos não são tão comuns, mas alguns estudos com pacientes com CBP revelaram que o cálcio e a vitamina D não foram capazes de alterar sua DMO quando comparados à terapia de reposição hormonal (181,182). Mesmo assim, vale sempre a pena avaliar a deficiência de vitamina D em pacientes colestatícos, particularmente aqueles que tomam colestiramina, o que prejudica sua absorção (62).

Os efeitos benéficos da vitamina D para o metabolismo ósseo em pacientes com osteodistrofia hepática, presumivelmente, resultam da correção da deficiência de vitamina D (37). Na ausência de estudos mais extensos sobre o efeito da suplementação de vitamina D na DMO em pacientes hepatopatas, parece razoável recomendar a correção da insuficiência de vitamina D com uma dose oral diária de cálcio (1000-1500 mg) e vitamina D (400 a 800 UI ou 260 µg a cada 2 semanas) ou qualquer dose necessária para manter os níveis normais (183). No entanto, não há dados definitivos que confirmem a eficácia desses suplementos na prevenção da perda óssea em pacientes com doença hepática (184).

2.6.3. Bisfosfonatos

Os bisfosfonatos são drogas anti-catabólicas que aumentam a massa óssea e reduzem a incidência de fraturas na osteoporose pós-menopausa. Seus efeitos na doença hepática crônica não são totalmente definidos, faltam dados sobre sua eficácia neste cenário, principalmente devido ao número muito limitado de estudos e pequeno número de pacientes (185).

No entanto, foi evidenciado em alguns estudos que o etidronato, o alendronato e o ibandronato aumentam a massa óssea em pacientes com CBP, com resultados semelhantes aos dos pacientes com osteoporose associada a outras causas (186).

Em um estudo de Guanabens et al.(186), demonstrou-se que o etidronato previne a perda óssea após 02 anos de tratamento e o alendronato demonstrou aumentar a massa óssea em pacientes com CBP. Outro estudo demonstrou que o alendronato (70 mg/semana), aumentou a massa óssea em pacientes com CBP após um ano de tratamento. Como seria de esperar, a adesão ao ibandronato mensal foi melhor do que a adesão ao alendronato semanal, sem diferenças no ganho da DMO ou da hepatotoxicidade. Apesar desses resultados promissores, não há estudos a longo prazo dos bisfosfonatos na prevenção de fraturas em pacientes com doença hepática crônica (187).

Os bisfosfonatos também podem ter um papel nos pacientes transplantados (188). Efeitos favoráveis têm sido relatados usando o ácido zoledrônico e o alendronato semanal. Além disso, o ácido zoledrônico reduz o turnover ósseo e resulta em menores taxas de fratura (160).

O ácido zoledrônico, um bisfosfonato mais potente, administrado dentro de 07 dias após o transplante hepático e depois aos 01, 03, 06 e 09 meses parece reduzir a perda óssea aguda nos primeiros 03 meses após o transplante (160). As complicações incluem hiperparatireoidismo secundário temporário e hipocalcemia pós-infusional em alguns pacientes. A falta de um efeito sobre a taxa de fratura em todos esses estudos provavelmente reflete o tamanho dos estudos, dada a queda geral na taxa de fraturas pós-transplante nas últimas décadas, conforme descrito por Guichelaar et al. (151).

Outros estudos avaliaram a eficácia e o perfil de segurança de drogas parenterais, como o pamidronato. Dados obtidos a partir de ensaios com esta droga em pacientes cirróticos também são limitados a poucos estudos. Ninkovic et al. avaliaram 99 pacientes randomizados para receber 60 mg de pamidronato por via intravenosa em dose única versus nenhum tratamento antes do transplante de fígado. Os autores não encontraram nenhuma diferença nas taxas de fratura ou DMO entre o primeiro e o segundo grupo (188).

Em outro estudo, esse mesmo tratamento foi administrado a 43 pacientes após o transplante hepático, comparando a DMO com 38 controles. Vinte e quatro pacientes (54% com osteoporose) e todos os controles (23% com osteoporose) apresentaram um aumento significativo na DMO da coluna lombar, mas não na DMO do colo do fêmur (158).

Millonig et al. (154), investigaram o papel do uso de alendronato 70 mg semanalmente combinado com suplementos de cálcio e vitamina D para prevenir a perda óssea em 98 pacientes que tiveram osteoporose ou osteopenia e começaram a receber este medicamento após o transplante. Os autores avaliaram a DMO antes do transplante e a cada ano após os 48 meses para documentar as alterações ósseas nesse intervalo. Uma melhora significativa na DMO da coluna lombar de pacientes com osteoporose foi observada entre 04 e 12 meses após o transplante, com mudanças sutis nos anos subseqüentes.

Atamaz et al. (155), conduziu um estudo com 44 indivíduos recebendo alendronato 70 mg semanalmente e 40 pacientes no grupo controle. Inicialmente, 98 pacientes foram recrutados após o transplante hepático, mas três deles foram a óbito,

um interrompeu o tratamento por não-adesão e dois indivíduos do grupo do alendronato apresentaram desconforto gastrointestinal. O medicamento foi administrado durante um mês e conduziu a uma melhora significativa na DMO média na coluna lombar, no colo do fêmur e no fêmur total. Dor musculoesquelética e eventos adversos gastrintestinais estavam presentes em 38,6% e 29,5% dos indivíduos, respectivamente. Houve duas fraturas não vertebrais no grupo controle e nenhuma no grupo do alendronato. Sete pacientes no grupo controle e três no grupo do alendronato tiveram novas fraturas vertebrais. Vale ressaltar que a maioria das fraturas vertebrais foi detectada apenas em exames de raios X (155).

Em um estudo recente realizado por Bansal et al. (189), 215 pacientes cirróticos foram recrutados, dos quais 47 tinham osteoporose e receberam uma dose mensal de ibandronato de 150 mg combinada com suplementos de cálcio e vitamina D por seis meses. A principal causa de cirrose foi doença hepática alcoólica e a maioria dos pacientes apresentava cirrose descompensada, varizes esofágicas e ascite. Este último achado esteve presente em 175 sujeitos, trazendo preocupação quanto à precisão das medidas de DMO. Quatro pacientes com osteoporose tiveram fraturas, 16 foram à óbito e 12 perderam o acompanhamento, de modo que apenas 19 completaram o estudo. Esses 19 pacientes tiveram uma melhora significativa na DMO média após o tratamento estipulado.

Possíveis efeitos colaterais da administração oral de bisfosfonatos, como a ocorrência de ulcerações esofágicas, são particularmente preocupantes em pacientes com cirrose hepática e hipertensão portal, devido ao risco de hemorragia gastrointestinal por rompimento de varizes esofágicas, embora pareçam ser bem tolerados (25). Não foram relatados efeitos adversos na mucosa esofágica com risedronato em ensaios clínicos, embora os dados pós-comercialização ainda não estejam disponíveis (190).

A complicação rara dos bisfosfonatos recentemente reconhecida é a osteonecrose da mandíbula. A maioria dos relatos diz respeito a pacientes com câncer que recebem ácido zoledrônico intravenoso ou pamidronato, mas há relatos de pacientes sem câncer recebendo doses orais menores. Cerca de dois terços dos casos ocorreram após a extração dentária (191).

Entre todos os diferentes regimes terapêuticos para osteodistrofia hepática, os bisfosfonatos são os mais eficazes na prevenção da reabsorção óssea cortical e trabecular em pacientes com doença hepática crônica (192).

2.6.4. Terapia de reposição hormonal (TRH)

O estrogênio desempenha um papel fundamental no crescimento esquelético e na homeostase óssea em homens e mulheres (193). Em pacientes com doença hepática crônica, a terapia de reposição hormonal foi limitada por muitos anos, devido à preocupação com os riscos de doença tromboembólica e malignidade ginecológica, porém atualmente podem ser utilizados com mais segurança nestes pacientes (194). Os estrogênios transdérmicos previnem a perda óssea ou até aumentam a DMO em pacientes com CBP ou cirrose de etiologia autoimune e em mulheres na pós-menopausa após o transplante de fígado, sem efeitos adversos hepáticos (195).

A TRH deve ser administrada quando possível, pela via transdérmica, uma vez que os níveis fisiológicos de estrogênio no sangue podem ser alcançados sem expor o fígado a altos níveis de estrogênios conjugados. O estradiol transdérmico deve ser utilizado na dose de 50 µg / dia, equivalente a 02 mg por dia de estrogênio oral (22).

Em geral, nas mulheres em que é indicada, a duração recomendada da TRH é de 5 a 10 anos. No entanto, o risco de osteoporose na doença hepática crônica continua além dos 10 anos e a duração ótima da terapia ainda não foi definida. A decisão de continuar com a TRH além dos 10 anos deve ser tomada individualmente, tendo em vista o aumento do risco de carcinoma da mama após 05 a 10 anos de terapia. Em pacientes com amenorréia secundária e hepatite autoimune por exemplo, o hipogonadismo pode ser tratado com a pílula contraceptiva oral ou em combinação com TRH. O primeiro contém etinilestradiol que é menos degradável que o estradiol e portanto, pode ser mais hepatotóxico (22).

A TRH em mulheres pós-menopáusicas sem doença hepática crônica demonstrou aumentar a DMO na coluna lombar e outros locais. Estudos observacionais mostraram que os estrogênios também diminuem a taxa de fraturas vertebrais e não vertebrais em mulheres pós-menopausadas osteoporóticas (196). Existem também alguns pequenos estudos prospectivos mostrando que a TRH reduz fraturas vertebrais e não vertebrais (197).

Em um estudo com pacientes com CBP, a terapia de reposição hormonal transdérmica mostrou melhorar a DMO após 02 anos, mas o estudo não mostrou nenhum efeito sobre as fraturas (198). No segundo estudo com 31 pacientes, a terapia de reposição hormonal reduziu a perda óssea no colo femoral. No entanto, a dificuldade em recrutar mulheres para esse estudo foi evidenciada pelo alto abandono no tratamento e portanto, não foi possível recrutar pacientes suficientes para mostrar um efeito sobre as taxas de fratura (199). Em um outro estudo realizado com 18 pacientes portadores de CBP, apenas 01 paciente teve que interromper a terapia de reposição hormonal transdérmica devido ao aumento de aminotransferases (200).

Poucos estudos examinaram o efeito da TRH nas taxas de DMO e fraturas em mulheres na pós-menopausa ou com hipogonadismo e doença hepática crônica concomitante (22). Em um pequeno estudo retrospectivo de 16 pacientes pós-menopausa com CBP, a reposição de estrogênio resultou em um aumento significativo na DMO em comparação com pacientes não tratadas em um ano e não houve evidência de agravamento da colestase (179). Estudos controlados de longo prazo são necessários para avaliar o efeito da TRH nas taxas de DMO e fratura em mulheres hipogonádicas com doença hepática crônica (22).

2.6.5. Raloxifeno e Fluoreto de sódio

Raloxifeno é um modulador seletivo do receptor de estrógeno que tem menos efeito sobre marcadores de remodelação óssea do que os bisfosfonatos, mas mostrou reduzir a taxa de fraturas vertebrais na osteoporose pós-menopáusicas, embora não tenha efeito nas taxas de fratura do fêmur (201). Um estudo prévio foi realizado em nove mulheres na pós-menopausa com CBP, sugerindo um possível benefício na DMO da coluna lombar (202). A falta de estudos sobre sua eficácia em pacientes com cirrose hepática dificulta a recomendação para essa população (2).

O fluoreto de sódio é conhecido por aumentar a massa óssea da coluna lombar em pacientes com osteoporose (203). Em um pequeno estudo controlado randomizado, foi administrado a 07 pacientes com CBP uma dose diária de 50 mg juntamente com suplementos de cálcio e vitamina D, enquanto o grupo placebo recebeu apenas os suplementos. Os resultados indicaram que o fluoreto de sódio interrompeu a perda óssea em comparação com o placebo (204). O mesmo grupo

completou outro estudo comparando fluoreto de sódio com etidronato em dois grupos de 13 mulheres com CBP. Após dois anos de tratamento, os autores encontraram um aumento sutil na DMO vertebral apenas no grupo do fluoreto. Apesar da ocorrência de duas fraturas vertebrais nesse grupo, o etidronato foi considerado um tratamento seguro (185). Mais estudos são necessários para confirmar a eficácia e segurança do fluoreto de sódio em pacientes cirróticos (2).

2.6.6. Testosterona

A reposição de testosterona em homens com hipogonadismo sem doença hepática crônica leva ao aumento da DMO (205). O papel da testosterona em homens eugonadais ainda está sob avaliação. Em um pequeno estudo de 23 homens com fraturas, a testosterona administrada por seis meses resultou em um aumento na DMO (206). Em um teste com testosterona em pacientes com osteoporose induzida por corticosteroides, alguns dos quais eram hipogonadais, houve também um aumento significativo na DMO da coluna espinhal (207). Em homens portadores de hemocromatose e hipogonadismo, a administração de testosterona também aumentou a DMO (120).

Porém não há estudos sobre os efeitos da reposição de testosterona em pacientes com doença hepática crônica na DMO e o risco subsequente de fratura. Embora o hipogonadismo seja relatado em cirróticos do sexo masculino com doença hepática crônica e cirrose, a prevalência geral é desconhecida (8).

Em pacientes com doença hepática crônica, pode ocorrer um aumento nos níveis de globulina ligadora de testosterona e os níveis séricos totais de testosterona podem superestimar a testosterona livre. A testosterona total deve portanto, ser expressa em relação aos níveis de globulina de ligação de hormônios sexuais (SHBG) se os níveis de testosterona livre não puderem ser medidos (25).

Uma preocupação em restaurar os níveis normais de testosterona em cirróticos é que isso pode aumentar o risco de carcinoma hepatocelular, embora não haja dados clínicos para confirmar essa hipótese (22,25). Como o risco relativo de indução de carcinoma hepatocelular em relação aos níveis de testosterona não é conhecido, o risco / benefício potencial deve ser discutido individualmente antes do início da terapia

de reposição. A testosterona transdérmica é a via de administração preferida em pacientes cirróticos, pois leva a concentrações estáveis de testosterona dentro da faixa normal, evitando assim a exposição do fígado aos altos níveis de metabólitos observados em preparações orais, injeções de depósito ou implantes (25).

2.6.7. Calcitonina

Em relação à osteodistrofia hepática, a administração parenteral de calcitonina foi avaliada especialmente em pacientes com doença hepática colestática, embora com resultados conflitantes. Nestes estudos por um lado, alguns autores não conseguiram encontrar um real benefício do uso de calcitonina parenteral na massa óssea em pacientes encaminhados para transplante de fígado, mesmo após uma terapia de 06 meses (208). Por outro lado, outros autores demonstraram uma melhora parcial da DMO na coluna lombar (192), especialmente quando a calcitonina estava associada à terapia cíclica com vitamina D e cálcio (103).

A calcitonina é capaz de inibir a atividade osteoclástica, mas o uso desse hormônio em pacientes cirróticos ainda é controverso. Em um estudo que incluiu mulheres acometidas por CBP e outras doenças do fígado, tinham suas densidades ósseas medidas em dois momentos distintos antes do tratamento, mostrando uma diminuição significativa nos casos de CBP em um período de seis meses. Treze pacientes que tiveram densidade óssea reduzida receberam tratamento por quatro meses composto de calcitonina (40 U) três vezes por semana e suplementos diários de cálcio e vitamina D, que reduziram a perda óssea em comparação com os pacientes não tratados (63). Os resultados foram confirmados por um estudo adicional na mesma universidade, quando a melhora foi observada apenas em pacientes que sofreram uma perda óssea mais pronunciada e receberam o tratamento. Neste ensaio, a calcitonina foi administrada em um esquema similar ao anterior, mas por 03 anos (103). Em contraste, outro estudo relatou que a calcitonina administrada por 06 meses foi ineficaz no aumento da DMO em pacientes com CBP (208).

Em um estudo realizado após o transplante hepático, 17 pacientes receberam uma dose diária de 40 UI de calcitonina intramuscular por 15 dias a cada 03 meses combinados com suplemento diário de cálcio (1 g). Após um ano, a melhora na DMO vertebral foi comparável à observada em 23 pacientes que receberam 400 mg de

etidronato de sódio administrados por 15 dias a cada 03 meses (209). Em conjunto, esses resultados sugerem que o efeito benéfico da calcitonina em pacientes com doenças hepáticas é mais pronunciado naqueles que apresentam uma perda óssea mais rápida (162).

2.6.8. Outras terapias

O estrôncio reduz a fratura vertebral e a fratura não-vertebral na osteoporose pós-menopausa, sendo a diarreia seu principal efeito colateral. Seu mecanismo de ação permanece incerto e até o momento, não há estudos sobre sua eficácia na doença hepática crônica. Seu uso pode ser considerado em pacientes intolerantes aos bisfosfonatos (3).

O PTH recombinante (teriparatida) atua estimulando a nova formação óssea e tem sido usado na prevenção secundária de fraturas por fragilidade em mulheres pós-menopausadas intolerantes aos bisfosfonatos (3). O PTH recombinante é uma potencial droga na terapia para osteoporose nos hepatopatas (210) bem como o denosumabe, um anticorpo IgG monoclonal humano que se liga ao RANKL e inibe a reabsorção óssea (22).

3. OBJETIVOS

3.1. OBJETIVOS PRIMÁRIOS

Conhecer os fatores de risco para fratura óssea em cirróticos e avaliar a qualidade de vida dos cirróticos com fratura por fragilidade óssea acompanhados no Hospital de Base do Distrito Federal.

3.2. OBJETIVOS SECUNDÁRIOS

Conhecer a prevalência de fratura óssea em cirróticos e a prevalência de osteodistrofia hepática na cirrose hepática.

4. MÉTODOS

4.1. SUJEITOS E VARIÁVEIS

Trata-se de um estudo observacional e transversal, realizado no ambulatório de Hepatologia do Hospital de Base do Distrito Federal (HBDF), no período de julho de 2017 à dezembro de 2018.

A amostra foi composta de 71 pacientes portadores de cirrose hepática do Serviço de Hepatologia do HBDF, selecionados por meio de amostras de conveniência, durante consultas ambulatoriais de rotina.

Todos os pacientes eram portadores de cirrose hepática de qualquer etiologia, maiores de 18 anos, que não haviam apresentado internação hospitalar nos últimos 30 dias e que aceitaram o termo de consentimento. Todos foram informados sobre os objetivos da pesquisa.

Os critérios de exclusão foram gravidez, pacientes portadores de neoplasia de qualquer sítio e metástase óssea.

Foram coletados os seguintes dados clínicos: etiologia da cirrose hepática, sexo, idade, calculados o escore de *Child-Turcotte-Pugh* (211) e índice de massa corporal (IMC). Foram também coletados os seguintes exames laboratoriais relacionados ao metabolismo ósseo: cálcio, fósforo e vitamina D.

Para a avaliação da DMO, foram realizadas densitometria óssea (DXA) de coluna lombar e colo de fêmur (utilizado aparelho *Explorer QDR bone densitometer*, Hologic, Inc., Marlborough, MA). Os parâmetros diagnósticos utilizados em desvio padrão, foram referentes ao que a Sociedade Brasileira de Densitometria Clínica (2008) preconiza (212).

Mulheres antes da menopausa e homens abaixo de 50 anos que apresentaram Z-score menor ou igual a -2,00 foram definidos como portadores de DMO abaixo do estimado para a faixa etária. E àqueles que apresentaram Z-score maior que -2,00, considerados como portadores de DMO dentro do estimado para a faixa etária.

Mulheres na pós menopausa e homens acima de 50 anos com T-score até -1 foram classificados como DMO normal, aqueles que apresentaram T-score entre -1 e -2,5 como portadores de osteopenia e T-score menor ou igual a -2,5 com osteoporose densitométrica.

O diagnóstico de fratura por fragilidade óssea deu-se por radiografia de coluna lombo-sacra, nas incidências ântero-posterior e perfil, realizada em todos os pacientes, sintomáticos e assintomáticos. A fratura por fragilidade óssea foi definida como sendo aquela de corpo vertebral decorrente de trauma mínimo, como queda da própria altura ou até mesmo sem identificar o trauma.

Foi aplicado por um único examinador, o CLDQ, questionário adaptado para a população brasileira, com a finalidade de se avaliar a qualidade de vida em pacientes portadores de doença hepática crônica. O CLDQ é instrumento curto e auto-aplicável, único desenvolvido e validado para todas as etiologias e graus de gravidade da doença hepática. Constituído por 29 questões distribuídas em seis domínios, cada questão apresenta sete níveis de resposta: de 01 (todo tempo) a 07 (nunca) (213).

O CLDQ apresenta um escore por domínio e um total, com caráter multidimensional, avaliando a percepção geral da qualidade de vida e enfatizando os sintomas da doença hepática. O escore em cada domínio é obtido pela soma das respostas e dividido pelo número de questões compreendidas. O escore total é obtido pela soma dos domínios e dividido por 06. Os seis domínios avaliados são: sintomas abdominais, fadiga, sintomas sistêmicos, atividade, função emocional e preocupação (213).

Pontuações entre 1 a 2, classificamos com qualidade de vida ruim, pontuações de 2,1 a 5,9 classificamos como qualidade de vida intermediária e pontuações de 6 a 7 como boa qualidade de vida. Foi calculado o CLDQ de todos os pacientes incluídos no estudo a fim de se correlacionar fratura óssea com baixa qualidade de vida.

Foi calculado o escore de FRAX de todos os pacientes acima de 50 anos. O escore FRAX é ferramenta desenvolvida pela OMS em 2008, com o objetivo de identificar pessoas com risco aumentado de fraturas osteoporóticas e quantificar a probabilidade em 10 anos de fratura de quadril ou fratura maior (coluna, antebraço, anca ou fratura do ombro) devido à fragilidade óssea (214). Esse algoritmo encontra-se disponível no Brasil desde 2012, sendo denominado FRAX-Brasil e calcula a probabilidade de fraturas ósseas à partir de fatores clínicos facilmente obtidos e o resultado é a probabilidade de fratura de fêmur e de outros ossos nos próximos 10

anos. A probabilidade é calculada à partir de dados como idade, sexo, IMC, e fatores de risco como história de fraturas por fragilidade óssea, história familiar de fratura de fêmur, fumo, uso prolongado de corticóides, artrite reumatóide, outras causas de osteoporose secundária e alto consumo de álcool (215–217). A DMO do colo de fêmur obtida por meio da DXA pode ser incluída, a fim de aumentar a predição do risco de fratura (214). Devido ao seu uso internacional, para padronizar sua utilização, a *National Osteoporosis Foundation* (NOF) definiu um limiar de intervenção. Recomenda-se o tratamento farmacológico quando a probabilidade de uma fratura em 10 anos é maior ou igual a 3% no quadril ou maior ou igual à 20% de fratura maior (vértebra, antebraço ou úmero) (218).

No presente estudo, calculamos o FRAX maior de todos os pacientes durante a consulta, sem saber quais pacientes estavam fraturados, com o objetivo de correlacionar os escores mais elevados de FRAX para fratura maior, nos pacientes posteriormente diagnosticados com fratura de coluna lombo-sacra. Para o cálculo do FRAX, incluímos apenas os pacientes com idade acima de 50 anos ou mulheres pós menopausadas, pois para o seu cálculo, utiliza-se apenas o T escore do colo de fêmur, e não o Z score.

O diagnóstico de cirrose hepática foi definido por biópsia ou pela combinação de achados clínicos, radiológicos, laboratoriais e/ou endoscópicos compatíveis com insuficiência hepática e hipertensão portal.

O escore de *Child-Turcotte-Pugh* foi utilizado para avaliação da gravidade da doença. No referido escore, considera-se 01, 02 ou 03 pontos para cada um dos parâmetros clínicos (grau de encefalopatia hepática, graduação da ascite) e laboratoriais analisados (tempo de atividade da protrombina, albumina e bilirrubinas), cuja somatória dos valores permite inferir que quanto maior o escore do paciente, mais grave é a doença hepática (05-06 pontos: *Child Pugh A*; 07-09 pontos: *Child Pugh B* e 10-15 pontos: *Child Pugh C*) (211).

Foi considerada como hipovitaminose D, as concentrações séricas de 25 hidroxivitamina D (vitamina D) abaixo de 30 ng/mL de acordo com o que se é preconizado pela Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (219), para populações de maior risco como os pacientes com doença hepática crônica.

Os valores de cálcio foram corrigidos pela albumina sérica de cada paciente, sendo considerado como intervalo de normalidade valores entre 8,5 e 10,2 mg/dL e para o fósforo valores entre 2,5 e 4,5 mg/dL.

4.2. ASPECTOS ÉTICOS

O projeto de pesquisa foi aprovado pelo Comitê de ética em Pesquisa da FEPECS (Fundação de Ensino e Pesquisa em Ciências da Saúde) (ANEXOS A e B). Os pacientes que concordaram em participar do estudo assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido (ANEXO C), o que foi precedido de todas as explicações quanto à natureza do estudo e seus objetivos. Foram assegurados aos pacientes do estudo o anonimato e o sigilo a respeito das informações fornecidas. **CAAE:** 78583417.2.0000.5553.

4.3. ANÁLISE ESTATÍSTICA

Variáveis contínuas com distribuição normal e não normal foram apresentadas por média (dp) e mediana (IQ) e categóricas por percentual. Variáveis categóricas foram comparadas utilizando o teste qui ao quadrado e contínuas por meio do Teste T ou Mann-Whitney de acordo com a distribuição.

Procedeu-se assim as análises dos modelos bivariados. Foi caracterizado em uma única variável, chamada DXA alterada de fêmur e coluna lombar, aqueles que apresentavam DXA alterada (presença de osteopenia e/ou osteoporose) e assim avaliado sua distribuição em relação as seguintes variáveis: idade, sexo, IMC, *Child Pugh*, etiologia da cirrose, ascite, CLDQ, vitamina D, cálcio e fósforo.

Os indivíduos foram categorizados em presença ou ausência de fraturas ósseas (FO) ao raio x de coluna lombo-sacra.

Foi comparado o “FRAX maior” com a presença ou ausência de fraturas para tentar estabelecer correlação pelo teste t de Student. Foi definido como $p < 0,05$ como sendo significativo estatisticamente.

5. RESULTADOS

As características epidemiológicas, clínicas e laboratoriais dos 71 pacientes estão mostradas na tabela 01.

Tabela 01 - Características epidemiológicas, clínicas e laboratoriais dos pacientes

N	71
Idade (anos)	57,5 ± 12,4
Homem %(n)	54,9 (39)
Índice de massa corporal, (kg/m²)	25,9 ± 3,9
DXA coluna lombar e colo de fêmur *	
Normal % (n)	38 (27)
DMO alterada	62 (44)
Child- Pugh	
A% (n)	74,6 (53)
B% (n)	16,9 (12)
C% (n)	8,5 (6)
Etiologia da cirrose	
Vírus % (n)	29,6 (21)
Álcool % (n)	29,6 (21)
NASH † % (n)	12,6 (9)
Outras % (n)	28,2 (20)
Ascite	
Ausente % (n)	81,7 (58)
Presente % (n)	18,3 (13)
Fraturas raio X coluna lombo-sacra	
Presente % (n)	21,1 (15)
Ausente % (n)	78,9 (56)
Vitamina D (mg/dl)	30,3 ± 16,5
Cálcio (mg/dl)	9,2 ± 0,6
Fósforo (mg/dl)	3,6 ± 0,8
CLDQ‡	3,9 ± 1,2

* DXA = Densitometria óssea, † NASH = Esteatohepatite não alcoólica, ‡ CLDQ = Questionário de Doença Crônica do Fígado

Observa-se que os pacientes eram de idade adulta e ocorreu discreta predominância do sexo masculino. As principais etiologias igualmente encontradas da doença hepática foram cirróticos de etiologia viral e alcoólica, mas também variadas

etiologias teve número importante de casos e poucos pacientes tiveram o diagnóstico de NASH (esteatohepatite não alcoólica).

A maioria dos participantes foi classificada como *Child-PughA*, não possuíam ascite e a média calculada do IMC foi de 25,9 kg/m². Observa-se que a maioria dos pacientes com DXA de coluna lombar e colo de fêmur apresentou osteopenia e/ou osteoporose.

As concentrações séricas médias de vitamina D, cálcio ionizado e fósforo estavam dentro dos parâmetros de normalidade. A pontuação média do CLDQ foi de 3,9 caracterizando uma qualidade de vida intermediária na amostra total.

Quanto aos dados da Tabela 02, inserimos as características basais apenas dos pacientes portadores de osteodistrofia hepática (osteopenia/osteoporose), os quais totalizaram 44 (61,9%) da amostra do estudo.

Tabela 02 - Características epidemiológicas e clínicas dos pacientes com osteopenia ou osteoporose

N	44
Idade (anos)	62,6 ± 9,5
Homem % (n)	47,7%, 21
Índice de massa corporal (kg/m²)	25,9 ± 3,4
Child - Pugh	
A%, (n)	72,7% (32)
B%, (n)	20,5 % (9)
C%, (n)	6,8% (3)
Etiologia da cirrose	
Vírus % (n)	25% (11)
Álcool % (n)	36,4% (16)
NASH † % (n)	13,6% (6)
Outras % (n)	25%, (11)
Ascite	
Ausente % (n)	81,8% (36)
Presente % (n)	18,2% (8)
Vitamina D (mg/dl)	31,2 ± 18,3
Cálcio (mg/dl)	9,6 (9 – 9,8)
Fósforo (mg/dl)	3,7 ± 0,9
CLDQ*	3,3 (2,9 - 4,5)

† NASH = Esteatohepatite não alcoólica, *CLDQ = Questionário de Doença Crônica do Fígado

Na tabela 03 apresentamos e comparamos as características clínicas e laboratoriais entre o grupo de pacientes que tiveram fraturas e aqueles que não tiveram.

Tabela 03 - Comparação entre as características clínicas e laboratoriais entre os pacientes com e sem fratura óssea

	Presença ou ausência de fratura óssea		p
	Presença	Ausência	
N %	(15) 21,1%	(56) 78,9%	
Idade (anos)	61,6 ± 11,1	56,3 ± 12,5	0,1
Índice de massa corporal (kg/m²)	24,9 ± 2,7	26,2 ± 4,2	0,1
Homem % (n)	40 % (6)	58,9% (33)	0,1
Ascite			0,8
Ausente % (n)	80% (12)	82,1% (46)	
Presente % (n)	20% (3)	17,9% (10)	
Child Pugh			0,6
A % (n)	66,7% (10)	76,8% (43)	
B % (n)	20% (3)	16,1% (9)	
C % (n)	13,3% (2)	7,1% (4)	
DXA Coluna lombar e fêmur*			0,001
Normal % (n)	0% (0)	32,1% (18)	
Osteopenia % (n)	13,3% (2)	44,7% (25)	
Osteoporose % (n)	86,6% (13)	23,2% (13)	
CLDQ ‡	3,5 ± 1,3	4,0 ± 1,1	0,1
Vitamina D (mg/dl)	39,6 ± 26,3	27,2 ± 10,9	0,1
Cálcio (mg/dl)	9,6 ± 0,6	9,1 ± 0,9	0,1
Fósforo (mg/dl)	3,7 ± 0,7	3,6 ± 0,9	0,8
Etiologia			0,4
Vírus % (n)	20% (3)	32,1% (18)	
Álcool % (n)	46,7% (7)	25% (14)	
NASH † % (n)	13,3% (2)	12,5% (7)	
Outras % (n)	20% (3)	30,4% (17)	

* DXA = Densitometria óssea, ‡ CLDQ = Questionário de Doença Crônica do Fígado, † NASH = Esteatohepatite não alcoólica

Observa-se que não houve diferença significativa entre os dois grupos em qualquer das características examinadas. Contudo, quando se fez a análise bivariada encontrou-se que a presença de osteopenia e/ou osteoporose à DXA foi um fator preditivo da fratura lombo-sacra ($p < 0,001$).

Foi calculado o “FRAX Maior” de todos os pacientes acima de 50 anos pois para o cálculo do FRAX é permitido apenas inserir o T score do colo de fêmur. O objetivo foi avaliar se os pacientes com fratura de coluna lombo-sacra possuíam “FRAX Maior” com índices maiores que os pacientes não fraturados. Dos 15 fraturados excluimos dois pacientes que possuíam idade inferior a 50 anos. Na tentativa desta correlação entre “FRAX Maior” e fratura de coluna lombo-sacra, utilizando-se do teste t de Student, encontramos um de P 0.051 e intervalo de confiança de 0,005 a 2,094.

6. DISCUSSÃO

Nas últimas décadas, com os avanços no manejo das complicações da cirrose e a oferta de transplante hepático, tornou-se possível ter maiores taxas de sobrevida e de qualidade de vida em pacientes cirróticos. Atualmente, um cirrótico compensado (*Child A*), possui sobrevida média de 12 anos após o diagnóstico de cirrose hepática (220). Entretanto, a maior sobrevida desses pacientes aumentou o risco de complicações extra-hepáticas, como a osteoporose (153,221).

A osteoporose, principal distúrbio ósseo entre os pacientes com insuficiência hepática, é doença sistêmica e progressiva que afeta a DMO, aumenta o risco de fraturas e compromete a qualidade de vida do paciente devido à dor e às deformidades (20,222,223). Além disso, esta é a única complicação da cirrose que persiste durante anos após o transplante de fígado (169,224) e que, mesmo assim, é negligenciada e poucos pacientes são submetidos a exames para o seu diagnóstico. A definição de osteoporose está centrada na medição da DMO e identifica a maioria dos pacientes que irão apresentar uma fratura no futuro (25).

De acordo com o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas de Osteoporose (PCDT) do Ministério da Saúde, de 2014 (225) é indicado o rastreamento de osteoporose em mulheres com idade igual ou superior à 65 anos e homens com idade superior à 70 anos, independente da presença de fatores de risco. Nesse manual, a cirrose hepática não entra como fator de risco para a osteoporose, apenas a colangite biliar primária (CBP), não contemplando os demais portadores de doença hepática crônica. Contudo, esses estão igualmente expostos aos fatores de risco que contribuem para a diminuição da DMO. Além disso, como observado no presente estudo, estes pacientes apresentam tal alteração com idade mais precoce em relação à população geral e inferior àquela que se é preconizada para início de rastreio. A associação Americana de Gastroenterologia e a Sociedade Européia de Gastroenterologia já incluem a cirrose hepática como fator de risco para o rastreamento precoce de osteoporose, pois reconhecem a sua alta prevalência e a morbimortalidade associada à baixa DMO (1,22), o que corrobora os achados aqui descritos.

O risco aumentado de osteoporose e fratura óssea observado nos cirróticos, pode ser explicado por vários fatores de risco associados, como má nutrição, ingestão excessiva de álcool, hipogonadismo, uso de glicocorticóides, estilo de vida sedentário

e inatividade física (3). Baixas concentrações séricas do fator de crescimento semelhante à insulina-1 (IGF 1), um estimulador de colágeno ósseo e osteoblastos sintetizado no fígado (6,226,227) e um aumento da bilirrubina não conjugada tem efeitos inibitórios na diferenciação e proliferação de osteoblastos (61,228) favorecendo assim maior desgaste que formação óssea. Todos esses fatores estão presentes com frequência em pacientes com cirrose hepática e estão associados à redução da DMO, contribuindo para o desenvolvimento de osteopenia ou osteoporose, com conseqüente aumento no risco de fratura (24).

No presente estudo, encontrou-se prevalência de osteodistrofia hepática de 61%, estando de acordo com os dados existentes na literatura atual (20,24,189,229). Há que se considerar que este estudo incluiu apenas cirróticos, descartando hepatopatas crônicos sem cirrose, o que pode ter feito essa prevalência ser mais perto do limite superior.

Na maioria dos estudos, a prevalência de osteoporose na doença hepática crônica varia de 12 à 70%, de acordo com a abordagem diagnóstica e a etiologia da doença hepática (20,24,189,229).

Diamond et al. (119) encontraram prevalência de osteoporose de 30-48% em pacientes com doença hepática crônica de diferentes etiologias. Porém, no geral, a média de 30% de prevalência é descrita, tendo os portadores de CBP as maiores prevalências (4) devido a fatores de risco adicionais como colestase crônica e sexo feminino (62).

O estudo de Hajiabbasi et al. (89) mostrou prevalência de osteopenia e osteoporose de 45,4% e 29,9% respectivamente, sendo evidenciadas maiores prevalências em pacientes com cirrose em comparação com a população não cirrótica avaliada. Segundo o estudo de Goral et al. (6) foi encontrado prevalência de osteoporose de 37% em coluna vertebral, sendo a DMO encontrada na coluna de cirróticos, significativamente inferior à daquela encontrada no grupo controle (p 0.003).

No presente estudo, a prevalência de fratura óssea foi de 21,1%, estando em concordância com os dados encontrados na literatura médica (93,230). O interessante no atual estudo foi o achado de fraturas em cirróticos que apresentavam apenas osteopenia. Em 13,3% da amostra dos pacientes fraturados, a fratura de coluna lombo-sacra aconteceu em pacientes osteopênicos. Tal achado sugere a necessidade de buscar o diagnóstico precoce de osteodistrofia óssea e de fraturas para evitar desfechos negativos na qualidade de vida e sobrevida desses pacientes.

Estudos demonstram que a prevalência de fraturas em pacientes com doença hepática crônica pode variar de 7 à 35% (62). A fratura de corpo vertebral é o tipo de fratura mais comumente descrita em pacientes com doença hepática crônica, pois poucos sobrevivem à idade em que a fratura de quadril ocorre mais comumente, com incidência máxima em torno de 80 anos (115). É observado que a osteoporose e a fratura são mais comuns em cirróticos do que na população geral, na ausência de fatores de risco de confusão, como sexo feminino, colestase e excesso de ingestão de álcool (93).

No estudo de J Raszeja-Wyszomirska et al. (115) a prevalência de fratura por fragilidade em cirróticos foi de 18%, e no estudo de Nicoll et al. (230) foi de 27%, prevalência significativamente maior nos pacientes com osteoporose do que os que não eram portadores desta patologia (p 0,001).

Um estudo realizado com 74 homens com cirrose por hepatite B ou C, foi observada osteoporose de coluna lombar em 20% dos pacientes e 6,7% de fraturas, sendo a DMO média significativamente menor que em controles saudáveis (8). A prevalência de osteoporose esteve relacionada à gravidade da doença hepática (91,93).

Em outro estudo, no qual 58 pacientes cirróticos foram encaminhados para transplante hepático, 43% tinham osteoporose, definida por pelo menos uma fratura vertebral e/ou uma DMO na coluna lombar mais de 2 DP abaixo do valor médio para indivíduos normais da mesma idade (escore $z < -2,0$). Os alcoólatras e aqueles com doença hepática mais grave, isto é, pacientes Child C tiveram menor DMO (91).

Segundo os presentes dados, a idade, gênero, a presença de ascite, o escore de Child, as concentrações séricas de vitamina D, cálcio e fósforo e a etiologia da cirrose hepática não foram um preditor para o desenvolvimento de fratura óssea diagnosticada ao raio X de coluna lombo-sacra. Apenas a DXA de coluna lombar e/ou colo de fêmur evidenciando osteopenia e/ou osteoporose foi uma característica comum a todos os pacientes fraturados.

Estudos prospectivos demonstraram que o risco de fratura aumenta progressivamente com a diminuição da DMO (231). A DXA tem alta especificidade para fratura, mas baixa sensibilidade (25). Assim, talvez associar o raio X de coluna lombo-sacra à DXA como foi feito no presente trabalho, seja uma estratégia para aumentar a sensibilidade diagnóstica de fratura por fragilidade óssea, a qual na maioria das vezes é assintomática (232).

Quanto às concentrações de vitamina D, sabe-se que sua deficiência é amplamente diagnosticada em pacientes com doença hepática crônica (48,49) sua origem é multifatorial e se correlaciona com a severidade da doença hepática (*Child*) (48). As baixas concentrações séricas de vitamina D estão associadas à osteoporose e alto risco de fratura óssea, especialmente em pacientes mais idosos (30,226). Segundo Karoli et al. (233) e Hajjabbasi et al. (89) as concentrações de vitamina D e a severidade da doença hepática crônica (*Child* e MELD) tiveram correlação com a baixa DMO em seus respectivos estudos. Porém, no presente estudo não foi possível correlacionar baixos níveis de vitamina D com fratura, talvez isto seja explicado pelo tamanho amostral pequeno ou os pacientes moram em uma região em que a insolação é muito maior do que os locais dos outros estudos e a frequência de deficiência de vitamina D é baixa como comprovado no presente estudo.

Quanto a relação da severidade da doença hepática (*Child*) e da etiologia da doença hepática crônica com a baixa DMO e fraturas, Nicoll et al.(230) e Ayres et al. (19) não encontraram relação entre essas variáveis, resultado compatível com os achados aqui descritos. Tal resultado pode ser explicado pela pequena proporção de pacientes *Child* B e C do presente estudo em relação aos *Child* A, os quais são a maioria em seguimento ambulatorial.

Independente do *Child*, da etiologia da doença hepática crônica e das concentrações séricas de vitamina D, devemos considerar o risco de pacientes já fraturados apresentarem nova fratura como relatado por Pen Ching et al. (17) o qual evidenciou em seu estudo risco de refratura de 1,73 maior nos pacientes com fratura vertebral prévia. É possível que este risco seja ainda maior em pacientes portadores de cirrose hepática, porém, para o nosso conhecimento, esse dado ainda não está disponível na literatura. Caso não seja reconhecida e abordada precocemente, a fratura pode no futuro, evoluir para a refratura e impactar de forma significativa a qualidade de vida destes pacientes.

O conhecido instrumento FRAX é utilizado com o objetivo de se calcular a probabilidade de ocorrer nos próximos 10 anos, uma fratura de quadril ou outra fratura osteoporótica relevante, definida como uma fratura clínica de vértebra, antebraço ou úmero (214). No presente trabalho, calculou-se o “FRAX Maior” de todos os pacientes acima de 50 anos na primeira consulta, sem ter a informação de quem tinha fratura. Posteriormente, correlacionou-se o escore “FRAX maior” mais elevados nos pacientes com fratura de coluna lombo-sacra ao raio X, mas não se encontrou tal associação.

Porém, o intervalo de confiança grande sugere que essa correlação seja possível com amostra maior de pacientes. Tal dado aumenta o compromisso de tentarmos proteger estes pacientes, não apenas estimando o risco de fratura óssea através do FRAX ou outras ferramentas clínicas, mas incluindo o raio X de coluna lombo-sacra de rotina.

Ainda sobre o FRAX, deve-se ressaltar uma limitação desta ferramenta em relação ao atual estudo, pois foram excluídos dois pacientes com idade inferior a 40 anos dos 15 fraturados, pois ao se calcular o FRAX utiliza-se o dado de T escore de fêmur, sendo possível incluir apenas homens acima de 50 anos e/ou mulheres menopausadas.

Quanto a qualidade de vida relacionada à fratura óssea, sabe-se que as fraturas vertebrais são frequentemente assintomáticas ou pouco sintomáticas, mas a longo prazo, pode afetar substancialmente a qualidade de vida dos pacientes (232). Porém, no presente estudo, não se observou uma qualidade de vida inferior nos pacientes fraturados.

A análise de qualidade de vida foi feita utilizando-se o CLDQ, um questionário aprovado para o uso em cirróticos e que nos permite avaliar seis domínios relacionados a vida do paciente (213). Porém tal questionário na nossa avaliação crítica possui limitações importantes, sendo bastante subjetivo com respostas que podem ser muito semelhantes entre si, mas com pontuações diferentes que podem alterar o resultado final do questionário. Além disso, avalia-se somente as últimas duas semanas de vida dos pacientes, o que pode falsear a avaliação global da qualidade de vida dos mesmos.

Talvez, utilizando-se de outros questionários que possam ser mais objetivos e que avaliem um tempo maior de vida do paciente possamos encontrar dados como no estudo de Raszeja-Wyszomirska et al. (115), o qual avaliou o impacto de fraturas por fragilidade na qualidade de vida de pacientes com colangite esclerosante primária. Concluiu-se nesse estudo que a qualidade de vida dos pacientes fraturados, avaliada por três questionários diferentes, estava comprometida.

Diante do exposto e considerando a alta prevalência de osteodistrofia hepática em portadores de doença hepática crônica, sugere-se que todos os pacientes com esta condição, devem ser submetidos à avaliação mais detalhada da DMO. Esta avaliação deve ser realizada de preferência utilizando-se a DXA, raio X da coluna lombo-sacra e exames referentes à homeostase e ao metabolismo ósseo, tais como

vitamina D, funções renal, paratireoideana e gonadal, com o objetivo de se prevenir fratura e dor óssea (1,3,148,226).

Como a osteodistrofia hepática é de difícil manejo clínico e pode afetar a qualidade de vida e o prognóstico a longo prazo de pacientes com doença hepática crônica, cuidados especiais como rastreamento precoce são necessários para prevenir o desenvolvimento de doença óssea em indivíduos com doença hepática avançada (6).

A alta prevalência de osteodistrofia hepática em cirróticos e o risco aumentado para fraturas ósseas secundárias à baixa DMO nos faz considerar iniciar o rastreamento destes pacientes em idade inferior à população geral. Dessa forma, poderemos identificar e intervir nos fatores de risco associados a doença óssea e instituir programa terapêutico precocemente. Assim, seremos capazes de evitar desfechos negativos futuros que comprometam a qualidade e expectativa de vida desta população.

7. CONCLUSÃO

A frequência de fratura óssea de coluna lombo-sacra é alta e pode ocorrer não somente em pacientes cirróticos com osteoporose, quanto naqueles com osteopenia. Isso sugere que se faça pesquisa ativa com raio X de coluna lombo-sacra nos pacientes cirróticos para se fazer diagnóstico precoce da fratura e tratá-la convenientemente. Encontramos como fatores de risco para ocorrer fratura em coluna lombo-sacra somente a presença de osteoporose ou osteopenia mas não em relação a outros parâmetros examinados como idade, IMC, sexo, presença ou não de ascite, classificação de *Child Pugh*, concentrações de vitamina D, cálcio e fósforo, a etiologia da cirrose e FRAX Maior. A qualidade de vida do portador de osteodistrofia hepática tem nível intermediário e não há diferença entre os pacientes com fratura e sem fratura.

REFERÊNCIAS

1. Leslie WD, Bernstein CN, Leboff MS. AGA technical review on osteoporosis in hepatic disorders. *Gastroenterology*. 2003/09/02. 2003;125(3):941–66.
2. Santos LAA, Romeiro FG. Diagnosis and Management of Cirrhosis-Related Osteoporosis. *Biomed Res Int* [Internet]. 2016/10/20. 2016;2016:1423462. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27840821>
3. Collier J. Bone disorders in chronic liver disease. *Hepatology*. 2007/09/22. 2007;46(4):1271–8.
4. Danford CJ, Trivedi HD, Papamichael K, Tapper EB, Bonder A. Osteoporosis in primary biliary cholangitis. *World J Gastroenterol*. 2018/08/23. 2018;24(31):3513–20.
5. Pares A, Guanabens N. Primary biliary cholangitis and bone disease. *Best Pr Res Clin Gastroenterol*. 2018/10/23. 2018;34–35:63–70.
6. Goral V, Simsek M, Mete N. Hepatic osteodystrophy and liver cirrhosis. *World J Gastroenterol*. 2010/04/01. 2010;16(13):1639–43.
7. Guarino M, Loperto I, Camera S, Cossiga V, Di Somma C, Colao A, et al. Osteoporosis across chronic liver disease. *Osteoporos Int*. 2016/02/06. 2016;27(6):1967–77.
8. Chen CC, Wang SS, Jeng FS, Lee SD. Metabolic bone disease of liver cirrhosis: is it parallel to the clinical severity of cirrhosis? *J Gastroenterol Hepatol*. 1996/05/01. 1996;11(5):417–21.
9. Bonkovsky HL, Hawkins M, Steinberg K, Hersh T, Galambos JT, Henderson JM, et al. Prevalence and prediction of osteopenia in chronic liver disease. *Hepatology*. 1990/08/01. 1990;12(2):273–80.
10. Giouleme OI, Vyzantiadis TA, Nikolaidis NL, Vasiliadis TG, Papageorgiou AA, Eugenidis NP, et al. Pathogenesis of osteoporosis in liver cirrhosis. *Hepatogastroenterology*. 2006/12/13. 2006;53(72):938–43.
11. Guichelaar MM, Kendall R, Malinchoc M, Hay JE. Bone mineral density before and after OLT: long-term follow-up and predictive factors. *Liver Transpl*. 2006/08/26. 2006;12(9):1390–402.
12. Loria I, Albanese C, Giusto M, Galtieri PA, Giannelli V, Lucidi C, et al. Bone disorders in patients with chronic liver disease awaiting liver transplantation. *Transpl Proc*. 2010/06/11. 2010;42(4):1191–3.

13. Wakolbinger R, Muschitz C, Scheriau G, Bodlaj G, Kocijan R, Feichtinger X, et al. Bone microarchitecture and bone turnover in hepatic cirrhosis. *Osteoporos Int*. 2019/02/23. 2019;
14. Sens C, Altmann E, Rau K, Klemis V, von Au A, Petter S, et al. An O-Glycosylation of Fibronectin Mediates Hepatic Osteodystrophy Through $\alpha_4\beta_1$ Integrin. *J Bone Min Res*. 2016/07/19. 2017;32(1):70–81.
15. Liang J, Meng WD, Yang JM, Li SL, Zhong MN, Hou XX, et al. The association between liver cirrhosis and fracture risk: A systematic review and meta-analysis. *Clin Endocrinol*. 2018/06/10. 2018;89(4):408–13.
16. Danford CJ, Trivedi HD, Bonder A. Bone Health in Patients With Liver Diseases. *J Clin Densitom*. 2019/02/13. 2019;
17. Hsiao PC, Chen TJ, Li CY, Chu CM, Su TP, Wang SH, et al. Risk factors and incidence of repeat osteoporotic fractures among the elderly in Taiwan: a population-based cohort study. *Med*. 2015/02/24. 2015;94(7):e532.
18. Pinheiro M de M, Camargos BM, Borba VZC, Lazaretti-Castro M. FRAX™: construindo uma ideia para o Brasil. *Arq Bras Endocrinol Metabol* [Internet]. 2009;53:783–90. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-27302009000600015&nrm=iso
19. Ayres LRO, Clarke S, Digby-Bell J, Dhanda AD, Dharmasiri S, Caddick K, et al. Fragility fracture risk in cirrhosis: a comparison of the fracture risk assessment tool, British Society of Gastroenterology and National Institute for Health and Clinical Excellence guidelines. *Front Gastroenterol*. 2012/10/01. 2012;3(4):220–7.
20. Guanabens N, Pares A. Management of osteoporosis in liver disease. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. 2011/05/07. 2011;35(6–7):438–45.
21. Pares A, Guanabens N. Treatment of bone disorders in liver disease. *J Hepatol*. 2006/07/18. 2006;45(3):445–53.
22. Liver EA for the S of the. EASL Clinical Practice Guidelines on nutrition in chronic liver disease. *J Hepatol*. 2018/08/27. 2019;70(1):172–93.
23. Lucaci C, Acalovschi M. Hormonal and cytokine implications in the pathophysiology of osteoporosis occurring in chronic liver diseases. *Maedica (Buchar)*. 2013/03/14. 2012;7(4):358–63.
24. Gatta A, Verardo A, Di Pascoli M, Giannini S, Bolognesi M. Hepatic

- osteodystrophy. *Clin Cases Min Bone Metab.* 2015/01/09. 2014;11(3):185–91.
25. Collier JD, Ninkovic M, Compston JE. Guidelines on the management of osteoporosis associated with chronic liver disease. *Gut.* 2002/01/15. 2002;50 Suppl 1:i1-9.
 26. Aubin JE, Triffitt JT. Chapter 4 - Mesenchymal Stem Cells and Osteoblast Differentiation. In: Bilezikian JP, Raisz LG, Rodan GA, editors. *Principles of Bone Biology (Second Edition)* [Internet]. San Diego: Academic Press; 2002. p. 59–81. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780120986521501062>
 27. Stellon AJ, Webb A, Compston J, Williams R. Low bone turnover state in primary biliary cirrhosis. *Hepatology.* 1987/01/01. 1987;7(1):137–42.
 28. Guanabens N, Pares A, Marinosa L, Brancos MA, Piera C, Serrano S, et al. Factors influencing the development of metabolic bone disease in primary biliary cirrhosis. *Am J Gastroenterol.* 1990/10/01. 1990;85(10):1356–62.
 29. Goel V, Kar P. Hepatic osteodystrophy. *Trop Gastroenterol.* 2010/09/25. 2010;31(2):82–6.
 30. Rouillard S, Lane NE. Hepatic osteodystrophy. *Hepatology.* 2000/12/22. 2001;33(1):301–7.
 31. Hay JE. Bone disease in cholestatic liver disease. *Gastroenterology.* 1995/01/01. 1995;108(1):276–83.
 32. Moschen AR, Kaser A, Stadlmann S, Millonig G, Kaser S, Muhllechner P, et al. The RANKL/OPG system and bone mineral density in patients with chronic liver disease. *J Hepatol.* 2005/09/07. 2005;43(6):973–83.
 33. Monegal A, Navasa M, Peris P, Alvarez L, Pons F, Rodes J, et al. Serum osteoprotegerin and its ligand in cirrhotic patients referred for orthotopic liver transplantation: relationship with metabolic bone disease. *Liver Int.* 2007/04/04. 2007;27(4):492–7.
 34. Szalay F, Hegedus D, Lakatos PL, Tornai I, Bajnok E, Dunkel K, et al. High serum osteoprotegerin and low RANKL in primary biliary cirrhosis. *J Hepatol.* 2003/03/29. 2003;38(4):395–400.
 35. Hegedus D, Ferencz V, Lakatos PL, Meszaros S, Lakatos P, Horvath C, et al. Decreased bone density, elevated serum osteoprotegerin, and beta-cross-laps in Wilson disease. *J Bone Min Res.* 2002/11/05. 2002;17(11):1961–7.
 36. Schett G, Kiechl S, Redlich K, Oberhollenzer F, Weger S, Egger G, et al. Soluble

- RANKL and risk of nontraumatic fracture. *Jama*. 2004/03/05. 2004;291(9):1108–13.
37. Caetano-Lopes J, Canhao H, Fonseca JE. Osteoimmunology--the hidden immune regulation of bone. *Autoimmun Rev*. 2008/08/30. 2009;8(3):250–5.
 38. Pereira FA, Facincani I, Jorgetti V, Ramalho LN, Volpon JB, Dos Reis LM, et al. Etiopathogenesis of hepatic osteodystrophy in Wistar rats with cholestatic liver disease. *Calcif Tissue Int*. 2009/05/09. 2009;85(1):75–83.
 39. Angulo P, Grandison GA, Fong DG, Keach JC, Lindor KD, Bjornsson E, et al. Bone disease in patients with primary sclerosing cholangitis. *Gastroenterology*. 2010/10/20. 2011;140(1):180–8.
 40. Fede G, Spadaro L, Tomaselli T, Privitera G, Germani G, Tsochatzis E, et al. Adrenocortical dysfunction in liver disease: a systematic review. *Hepatology*. 2012/01/12. 2012;55(4):1282–91.
 41. Kim CH, Takai E, Zhou H, von Stechow D, Muller R, Dempster DW, et al. Trabecular bone response to mechanical and parathyroid hormone stimulation: the role of mechanical microenvironment. *J Bone Min Res*. 2003/12/16. 2003;18(12):2116–25.
 42. Lombardi G, Di Somma C, Rubino M, Faggiano A, Vuolo L, Guerra E, et al. The roles of parathyroid hormone in bone remodeling: prospects for novel therapeutics. *J Endocrinol Invest*. 2012/01/04. 2011;34(7 Suppl):18–22.
 43. Nuzzo V, Zuccoli A, de Terlizzi F, Colao A, Tauchmanova L. Low 25-hydroxyvitamin D levels and low bone density assessed by quantitative ultrasonometry in a cohort of postmenopausal Italian nuns. *J Clin Densitom*. 2012/07/27. 2013;16(3):308–12.
 44. Autier P, Boniol M, Pizot C, Mullie P. Vitamin D status and ill health: a systematic review. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2014/03/14. 2014;2(1):76–89.
 45. Chaney A, Heckman MG, Diehl NN, Meek S, Keaveny AP. EFFECTIVENESS AND OUTCOMES OF CURRENT PRACTICE IN TREATING VITAMIN D DEFICIENCY IN PATIENTS LISTED FOR LIVER TRANSPLANTATION. *Endocr Pr*. 2015/03/20. 2015;21(7):761–9.
 46. Nobili V, Reif S. Vitamin D and liver fibrosis: let's start soon before it's too late. *Gut*. 2014/09/06. 2015;64(5):698–9.
 47. Beilfuss A, Sowa JP, Sydor S, Beste M, Bechmann LP, Schlattjan M, et al. Vitamin D counteracts fibrogenic TGF-beta signalling in human hepatic stellate

- cells both receptor-dependently and independently. *Gut*. 2014/08/20. 2015;64(5):791–9.
48. Arteh J, Narra S, Nair S. Prevalence of vitamin D deficiency in chronic liver disease. *Dig Dis Sci*. 2009/12/05. 2010;55(9):2624–8.
 49. Fisher L, Fisher A. Vitamin D and parathyroid hormone in outpatients with noncholestatic chronic liver disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2007/01/16. 2007;5(4):513–20.
 50. Cholongitas E, Theocharidou E, Goulis J, Tsochatzis E, Akriviadis E, Burroughs K. Review article: the extra-skeletal effects of vitamin D in chronic hepatitis C infection. *Aliment Pharmacol Ther*. 2012/02/10. 2012;35(6):634–46.
 51. Malik P, Gasser RW, Kemmler G, Moncayo R, Finkenstedt G, Kurz M, et al. Low bone mineral density and impaired bone metabolism in young alcoholic patients without liver cirrhosis: a cross-sectional study. *Alcohol Clin Exp Res*. 2008/12/05. 2009;33(2):375–81.
 52. Compston JE, Thompson RP. Intestinal absorption of 25-hydroxyvitamin D and osteomalacia in primary biliary cirrhosis. *Lancet*. 1977/04/02. 1977;1(8014):721–4.
 53. Rode A, Furlanos S, Nicoll A. Oral vitamin D replacement is effective in chronic liver disease. *Gastroenterol Clin Biol*. 2010/08/31. 2010;34(11):618–20.
 54. Springer JE, Cole DE, Rubin LA, Cauch-Dudek K, Harewood L, Evrovski J, et al. Vitamin D-receptor genotypes as independent genetic predictors of decreased bone mineral density in primary biliary cirrhosis. *Gastroenterology*. 1999/12/28. 2000;118(1):145–51.
 55. Pares A, Guanabens N, Rodes J. Gene polymorphisms as predictors of decreased bone mineral density and osteoporosis in primary biliary cirrhosis. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2005/02/18. 2005;17(3):311–5.
 56. Herlong HF, Recker RR, Maddrey WC. Bone disease in primary biliary cirrhosis: histologic features and response to 25-hydroxyvitamin D. *Gastroenterology*. 1982/07/01. 1982;83(1 Pt 1):103–8.
 57. Reed JS, Meredith SC, Nemchausky BA, Rosenberg IH, Boyer JL. Bone disease in primary biliary cirrhosis: reversal of osteomalacia with oral 25-hydroxyvitamin D. *Gastroenterology*. 1980/03/01. 1980;78(3):512–7.
 58. Bitetto D, Fabris C, Falletti E, Fornasiere E, Fumolo E, Fontanini E, et al. Vitamin D and the risk of acute allograft rejection following human liver transplantation.

- Liver Int. 2009/10/24. 2010;30(3):417–44.
59. Corey KE, Zheng H, Mendez-Navarro J, Delgado-Borrego A, Dienstag JL, Chung RT. Serum vitamin D levels are not predictive of the progression of chronic liver disease in hepatitis C patients with advanced fibrosis. *PLoS One*. 2012/02/24. 2012;7(2):e27144.
 60. Wang J, Zhou J, Cheng CM, Kopchick JJ, Bondy CA. Evidence supporting dual, IGF-I-independent and IGF-I-dependent, roles for GH in promoting longitudinal bone growth. *J Endocrinol*. 2004/02/10. 2004;180(2):247–55.
 61. Janes CH, Dickson ER, Okazaki R, Bonde S, McDonagh AF, Riggs BL. Role of hyperbilirubinemia in the impairment of osteoblast proliferation associated with cholestatic jaundice. *J Clin Invest*. 1995/06/01. 1995;95(6):2581–6.
 62. Guanabens N, Pares A. Liver and bone. *Arch Biochem Biophys*. 2010/06/12. 2010;503(1):84–94.
 63. Floreani A, Chiaramonte M, Giannini S, Malvasi L, Lodetti MG, Castrignano R, et al. Longitudinal study on osteodystrophy in primary biliary cirrhosis (PBC) and a pilot study on calcitonin treatment. *J Hepatol*. 1991/03/01. 1991;12(2):217–23.
 64. Jia D, O'Brien CA, Stewart SA, Manolagas SC, Weinstein RS. Glucocorticoids act directly on osteoclasts to increase their life span and reduce bone density. *Endocrinology*. 2006/08/29. 2006;147(12):5592–9.
 65. Saag KG. Glucocorticoid-induced osteoporosis. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2003/04/18. 2003;32(1):135–57, vii.
 66. Reiter FP, Hohenester S, Nagel JM, Wimmer R, Artmann R, Wottke L, et al. 1,25-(OH)(2)-vitamin D(3) prevents activation of hepatic stellate cells in vitro and ameliorates inflammatory liver damage but not fibrosis in the *Abcb4(-/-)* model. *Biochem Biophys Res Commun*. 2015/02/26. 2015;459(2):227–33.
 67. Valenti L, Varenna M, Fracanzani AL, Rossi V, Fargion S, Sinigaglia L. Association between iron overload and osteoporosis in patients with hereditary hemochromatosis. *Osteoporos Int*. 2008/07/29. 2009;20(4):549–55.
 68. Angulo P, Jorgensen RA, Keach JC, Dickson ER, Smith C, Lindor KD. Oral budesonide in the treatment of patients with primary biliary cirrhosis with a suboptimal response to ursodeoxycholic acid. *Hepatology*. 2000/02/03. 2000;31(2):318–23.
 69. Angulo P, Batts KP, Jorgensen RA, LaRusso NA, Lindor KD. Oral budesonide in the treatment of primary sclerosing cholangitis. *Am J Gastroenterol*. 2000

- Sep;95(9):2333–7.
70. Leuschner M, Maier KP, Schlichting J, Strahl S, Herrmann G, Dahm HH, et al. Oral budesonide and ursodeoxycholic acid for treatment of primary biliary cirrhosis: results of a prospective double-blind trial. *Gastroenterology*. 1999/09/29. 1999;117(4):918–25.
 71. Weinstein RS, Jilka RL, Parfitt AM, Manolagas SC. Inhibition of osteoblastogenesis and promotion of apoptosis of osteoblasts and osteocytes by glucocorticoids. Potential mechanisms of their deleterious effects on bone. *J Clin Invest*. 1998/07/17. 1998;102(2):274–82.
 72. Diamond T, Stiel D, Posen S. Osteoporosis in hemochromatosis: iron excess, gonadal deficiency, or other factors? *Ann Intern Med*. 1989/03/15. 1989;110(6):430–6.
 73. Seeman E. The structural and biomechanical basis of the gain and loss of bone strength in women and men. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2003/04/18. 2003;32(1):25–38.
 74. Mirza F, Canalis E. Management of endocrine disease: Secondary osteoporosis: pathophysiology and management. *Eur J Endocrinol*. 2015/05/15. 2015;173(3):R131-51.
 75. Guanabens N, Pares A, Navasa M, Martinez de Osaba MJ, Hernandez ME, Munoz J, et al. Cyclosporin A increases the biochemical markers of bone remodeling in primary biliary cirrhosis. *J Hepatol*. 1994/07/01. 1994;21(1):24–8.
 76. Kurihara N, Roodman GD. Interferons-alpha and -gamma inhibit interleukin-1 beta-stimulated osteoclast-like cell formation in long-term human marrow cultures. *J Interf Res*. 1990/10/01. 1990;10(5):541–7.
 77. Solis-Herruzo JA, Castellano G, Fernandez I, Munoz R, Hawkins F. Decreased bone mineral density after therapy with alpha interferon in combination with ribavirin for chronic hepatitis C. *J Hepatol*. 2000/11/30. 2000;33(5):812–7.
 78. Trombetti A, Giostra E, Mentha G, Negro F, Rizzoli R. Lack of evidence for ribavirin-induced bone loss. Vol. 36, *Hepatology (Baltimore, Md.)*. United States; 2002. p. 255–7.
 79. Compston JE. Hepatic osteodystrophy: vitamin D metabolism in patients with liver disease. *Gut*. 1986 Sep;27(9):1073–90.
 80. Hiruma Y, Nakahama K, Fujita H, Morita I. Vitamin K2 and geranylgeraniol, its side chain component, inhibited osteoclast formation in a different manner.

- Biochem Biophys Res Commun. 2004/01/13. 2004;314(1):24–30.
81. Koshihara Y, Hoshi K, Okawara R, Ishibashi H, Yamamoto S. Vitamin K stimulates osteoblastogenesis and inhibits osteoclastogenesis in human bone marrow cell culture. *J Endocrinol.* 2003/03/13. 2003;176(3):339–48.
 82. Nishiguchi S, Shimoi S, Kurooka H, Tamori A, Habu D, Takeda T, et al. Randomized pilot trial of vitamin K2 for bone loss in patients with primary biliary cirrhosis. In: *J Hepatol. Netherlands*; 2001. p. 543–5.
 83. Cockayne S, Adamson J, Lanham-New S, Shearer MJ, Gilbody S, Torgerson DJ. Vitamin K and the prevention of fractures: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med.* 2006/06/28. 2006;166(12):1256–61.
 84. Hackl NJ, Bersch C, Feick P, Antoni C, Franke A, Singer M V, et al. Circulating fibronectin isoforms predict the degree of fibrosis in chronic hepatitis C. *Scand J Gastroenterol.* 2009/12/19. 2010;45(3):349–56.
 85. Kawelke N, Bentmann A, Hackl N, Hager HD, Feick P, Geursen A, et al. Isoform of fibronectin mediates bone loss in patients with primary biliary cirrhosis by suppressing bone formation. *J Bone Min Res.* 2008/03/20. 2008;23(8):1278–86.
 86. Gupte AA, Sabek OM, Fraga D, Minze LJ, Nishimoto SK, Liu JZ, et al. Osteocalcin protects against nonalcoholic steatohepatitis in a mouse model of metabolic syndrome. *Endocrinology.* 2014/10/04. 2014;155(12):4697–705.
 87. Ducy P, Amling M, Takeda S, Priemel M, Schilling AF, Beil FT, et al. Leptin inhibits bone formation through a hypothalamic relay: a central control of bone mass. *Cell.* 2000/02/05. 2000;100(2):197–207.
 88. Monegal A, Navasa M, Guanabens N, Peris P, Pons F, Martinez de Osaba MJ, et al. Bone disease after liver transplantation: a long-term prospective study of bone mass changes, hormonal status and histomorphometric characteristics. *Osteoporos Int.* 2001/07/12. 2001;12(6):484–92.
 89. Hajiabbasi A, Shafaghi A, Fayazi HS, Shenavar Masooleh I, Hedayati Emami MH, Ghavidel Parsa P, et al. The factors affecting bone density in cirrhosis. *Hepat Mon.* 2015/05/16. 2015;15(4):e26871.
 90. Chinnaratha MA, Chaudhary S, Doogue M, McCormick RJ, Woodman RJ, Wigg AJ. Prevalence of hepatic osteodystrophy and vitamin D deficiency in cirrhosis. *Intern Med J.* 2015/08/08. 2015;45(12):1230–5.
 91. Monegal A, Navasa M, Guanabens N, Peris P, Pons F, Martinez de Osaba MJ,

- et al. Osteoporosis and bone mineral metabolism disorders in cirrhotic patients referred for orthotopic liver transplantation. *Calcif Tissue Int.* 1997/02/01. 1997;60(2):148–54.
92. Ninkovic M, Skingle SJ, Bearcroft PW, Bishop N, Alexander GJ, Compston JE. Incidence of vertebral fractures in the first three months after orthotopic liver transplantation. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2000/08/25. 2000;12(8):931–5.
93. Gallego-Rojo FJ, Gonzalez-Calvin JL, Munoz-Torres M, Mundi JL, Fernandez-Perez R, Rodrigo-Moreno D. Bone mineral density, serum insulin-like growth factor I, and bone turnover markers in viral cirrhosis. *Hepatology.* 1998/09/10. 1998;28(3):695–9.
94. Benetti A, Crosignani A, Varenna M, Giussani CS, Allocca M, Zuin M, et al. Primary biliary cirrhosis is not an additional risk factor for bone loss in women receiving regular calcium and vitamin D supplementation: a controlled longitudinal study. *J Clin Gastroenterol.* 2008/01/29. 2008;42(3):306–11.
95. Pares A, Guanabens N. Osteoporosis in primary biliary cirrhosis: pathogenesis and treatment. *Clin Liver Dis.* 2008/05/06. 2008;12(2):407–24; x.
96. Guanabens N, Cerda D, Monegal A, Pons F, Caballeria L, Peris P, et al. Low bone mass and severity of cholestasis affect fracture risk in patients with primary biliary cirrhosis. *Gastroenterology.* 2010/02/25. 2010;138(7):2348–56.
97. Wariaghli G, Mounach A, Achemlal L, Benbaghdadi I, Aouragh A, Bezza A, et al. Osteoporosis in chronic liver disease: a case-control study. *Rheumatol Int.* 2009/07/29. 2010;30(7):893–9.
98. Guanabens N, Pares A, Ros I, Caballeria L, Pons F, Vidal S, et al. Severity of cholestasis and advanced histological stage but not menopausal status are the major risk factors for osteoporosis in primary biliary cirrhosis. *J Hepatol.* 2005/03/15. 2005;42(4):573–7.
99. Mounach A, Ouzzif Z, Wariaghli G, Achemlal L, Benbaghdadi I, Aouragh A, et al. Primary biliary cirrhosis and osteoporosis: a case-control study. *J Bone Min Metab.* 2008/07/05. 2008;26(4):379–84.
100. Van Berkum FN, Beukers R, Birkenhager JC, Kooij PP, Schalm SW, Pols HA. Bone mass in women with primary biliary cirrhosis: the relation with histological stage and use of glucocorticoids. *Gastroenterology.* 1990/10/01. 1990;99(4):1134–9.
101. Stellon AJ, Davies A, Compston J, Williams R. Osteoporosis in chronic

- cholestatic liver disease. *Q J Med.* 1985/11/01. 1985;57(223):783–90.
102. Eastell R, Dickson ER, Hodgson SF, Wiesner RH, Porayko MK, Wahner HW, et al. Rates of vertebral bone loss before and after liver transplantation in women with primary biliary cirrhosis. *Hepatology.* 1991/08/01. 1991;14(2):296–300.
 103. Floreani A, Zappala F, Fries W, Naccarato R, Plebani M, D'Angelo A, et al. A 3-year pilot study with 1,25-dihydroxyvitamin D, calcium, and calcitonin for severe osteodystrophy in primary biliary cirrhosis. *J Clin Gastroenterol.* 1997/06/01. 1997;24(4):239–44.
 104. Mitchison HC, Malcolm AJ, Bassendine MF, James OF. Metabolic bone disease in primary biliary cirrhosis at presentation. *Gastroenterology.* 1988/02/01. 1988;94(2):463–70.
 105. Stellon AJ, Webb A, Compston J, Williams R. Lack of osteomalacia in chronic cholestatic liver disease. *Bone.* 1986/01/01. 1986;7(3):181–5.
 106. Lindor KD, Janes CH, Crippin JS, Jorgensen RA, Dickson ER. Bone disease in primary biliary cirrhosis: does ursodeoxycholic acid make a difference? *Hepatology.* 1995/02/01. 1995;21(2):389–92.
 107. Diamond TH, Stiel D, Lunzer M, McDowall D, Eckstein RP, Posen S. Hepatic osteodystrophy. Static and dynamic bone histomorphometry and serum bone Gla-protein in 80 patients with chronic liver disease. *Gastroenterology.* 1989/01/01. 1989;96(1):213–21.
 108. Cuthbert JA, Pak CY, Zerwekh JE, Glass KD, Combes B. Bone disease in primary biliary cirrhosis: increased bone resorption and turnover in the absence of osteoporosis or osteomalacia. *Hepatology.* 1984/01/01. 1984;4(1):1–8.
 109. Hodgson SF, Dickson ER, Eastell R, Eriksen EF, Bryant SC, Riggs BL. Rates of cancellous bone remodeling and turnover in osteopenia associated with primary biliary cirrhosis. *Bone.* 1993/11/01. 1993;14(6):819–27.
 110. McCaughan GW, Feller RB. Osteoporosis in chronic liver disease: pathogenesis, risk factors, and management. *Dig Dis.* 1994/07/01. 1994;12(4):223–31.
 111. Arnaud SB. 25-Hydroxyvitamin D3 treatment of bone disease in primary biliary cirrhosis. *Gastroenterology.* 1982/07/01. 1982;83(1 Pt 1):137–40.
 112. Bagur A, Mautalen C, Findor J, Sorda J, Somoza J. Risk factors for the development of vertebral and total skeleton osteoporosis in patients with primary biliary cirrhosis. *Calcif Tissue Int.* 1998/11/04. 1998;63(5):385–90.

113. Pereira SP, Bray GP, Pitt PI, Li F, Moniz C, Williams R. Non-invasive assessment of bone density in primary biliary cirrhosis. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 1999/05/20. 1999;11(3):323–8.
114. Shih MS, Anderson C. Does “hepatic osteodystrophy” differ from peri- and postmenopausal osteoporosis? A histomorphometric study. *Calcif Tissue Int.* 1987/10/01. 1987;41(4):187–91.
115. Raszeja-Wyszomirska J, Kucharski R, Zygmunt M, Safranow K, Miazgowski T. The impact of fragility fractures on health-related quality of life in patients with primary sclerosing cholangitis. *Hepat Mon.* 2015/05/15. 2015;15(4):e25539.
116. Menon K V, Angulo P, Weston S, Dickson ER, Lindor KD. Bone disease in primary biliary cirrhosis: independent indicators and rate of progression. *J Hepatol.* 2001/10/11. 2001;35(3):316–23.
117. Angulo P, Therneau TM, Jorgensen A, DeSotel CK, Egan KS, Dickson ER, et al. Bone disease in patients with primary sclerosing cholangitis: prevalence, severity and prediction of progression. *J Hepatol.* 1998/12/02. 1998;29(5):729–35.
118. Jorge-Hernandez JA, Gonzalez-Reimers CE, Torres-Ramirez A, Santolaria-Fernandez F, Gonzalez-Garcia C, Batista-Lopez JN, et al. Bone changes in alcoholic liver cirrhosis. A histomorphometrical analysis of 52 cases. *Dig Dis Sci.* 1988/09/01. 1988;33(9):1089–95.
119. Diamond T, Stiel D, Lunzer M, Wilkinson M, Roche J, Posen S. Osteoporosis and skeletal fractures in chronic liver disease. *Gut.* 1990/01/01. 1990;31(1):82–7.
120. Diamond T, Stiel D, Posen S. Effects of testosterone and venesection on spinal and peripheral bone mineral in six hypogonadal men with hemochromatosis. *J Bone Min Res.* 1991/01/01. 1991;6(1):39–43.
121. Sinigaglia L, Fargion S, Fracanzani AL, Binelli L, Battafarano N, Varenna M, et al. Bone and joint involvement in genetic hemochromatosis: role of cirrhosis and iron overload. *J Rheumatol.* 1997/09/18. 1997;24(9):1809–13.
122. Guggenbuhl P, Deugnier Y, Boisdet JF, Rolland Y, Perdriger A, Pawlotsky Y, et al. Bone mineral density in men with genetic hemochromatosis and HFE gene mutation. *Osteoporos Int.* 2005/06/02. 2005;16(12):1809–14.
123. Bang CS, Shin IS, Lee SW, Kim JB, Baik GH, Suk KT, et al. Osteoporosis and bone fractures in alcoholic liver disease: a meta-analysis. *World J Gastroenterol.*

- 2015/04/09. 2015;21(13):4038–47.
124. Poor G, Atkinson EJ, O’Fallon WM, Melton 3rd LJ. Predictors of hip fractures in elderly men. *J Bone Min Res.* 1995/12/01. 1995;10(12):1900–7.
 125. Laitinen K, Karkkainen M, Lalla M, Lamberg-Allardt C, Tunninen R, Tahtela R, et al. Is alcohol an osteoporosis-inducing agent for young and middle-aged women? *Metabolism.* 1993/07/01. 1993;42(7):875–81.
 126. Gonzalez-Reimers E, Garcia-Valdecasas-Campelo E, Santolaria-Fernandez F, Milena-Abril A, Rodriguez-Rodriguez E, Martinez-Riera A, et al. Rib fractures in chronic alcoholic men: Relationship with feeding habits, social problems, malnutrition, bone alterations, and liver dysfunction. *Alcohol.* 2006/04/06. 2005;37(2):113–7.
 127. Peris P, Guanabens N, Monegal A, Suris X, Alvarez L, Martinez de Osaba MJ, et al. Aetiology and presenting symptoms in male osteoporosis. *Br J Rheumatol.* 1995/10/01. 1995;34(10):936–41.
 128. Gonzalez-Calvin JL, Garcia-Sanchez A, Bellot V, Munoz-Torres M, Raya-Alvarez E, Salvatierra-Rios D. Mineral metabolism, osteoblastic function and bone mass in chronic alcoholism. *Alcohol Alcohol.* 1993/09/01. 1993;28(5):571–9.
 129. Mobarhan SA, Russell RM, Recker RR, Posner DB, Iber FL, Miller P. Metabolic bone disease in alcoholic cirrhosis: a comparison of the effect of vitamin D₂, 25-hydroxyvitamin D, or supportive treatment. *Hepatology.* 1984/03/01. 1984;4(2):266–73.
 130. Diamond T, Stiel D, Lunzer M, Wilkinson M, Posen S. Ethanol reduces bone formation and may cause osteoporosis. *Am J Med.* 1989/03/01. 1989;86(3):282–8.
 131. Nyquist F, Ljunghall S, Berglund M, Obrant K. Biochemical markers of bone metabolism after short and long time ethanol withdrawal in alcoholics. *Bone.* 1996/07/01. 1996;19(1):51–4.
 132. Schiefke I, Fach A, Wiedmann M, Aretin A V, Schenker E, Borte G, et al. Reduced bone mineral density and altered bone turnover markers in patients with non-cirrhotic chronic hepatitis B or C infection. *World J Gastroenterol.* 2005/03/29. 2005;11(12):1843–7.
 133. Corazza GR, Trevisani F, Di Stefano M, De Notariis S, Veneto G, Cecchetti L, et al. Early increase of bone resorption in patients with liver cirrhosis secondary

- to viral hepatitis. *Dig Dis Sci*. 2000/08/29. 2000;45(7):1392–9.
134. Morisco F, Colao A, Guarino M, Lembo V, Granata R, Donnarumma L, et al. Vitamin D levels and chronic hepatitis C. *ESPEN J* [Internet]. 2013 May 19;8(4):e169–74. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.clnme.2013.04.006>
 135. Petta S, Grimaudo S, Marco VD, Scazzone C, Macaluso FS, Camma C, et al. Association of vitamin D serum levels and its common genetic determinants, with severity of liver fibrosis in genotype 1 chronic hepatitis C patients. *J Viral Hepat*. 2013/06/05. 2013;20(7):486–93.
 136. Petta S, Grimaudo S, Tripodo C, Cabibi D, Calvaruso M, Di Cristina A, et al. The hepatic expression of vitamin D receptor is inversely associated with the severity of liver damage in genotype 1 chronic hepatitis C patients. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014/10/01. 2015;100(1):193–200.
 137. Moore JB. Non-alcoholic fatty liver disease: the hepatic consequence of obesity and the metabolic syndrome. *Proc Nutr Soc*. 2010/02/18. 2010;69(2):211–20.
 138. Jeon YK, Lee JG, Kim SS, Kim BH, Kim SJ, Kim YK, et al. Association between bone mineral density and metabolic syndrome in pre- and postmenopausal women. *Endocr J*. 2011/01/19. 2011;58(2):87–93.
 139. Targher G, Lonardo A, Rossini M. Nonalcoholic fatty liver disease and decreased bone mineral density: is there a link? *J Endocrinol Invest*. 2015/05/25. 2015;38(8):817–25.
 140. Li M, Xu Y, Xu M, Ma L, Wang T, Liu Y, et al. Association between nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) and osteoporotic fracture in middle-aged and elderly Chinese. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012/04/03. 2012;97(6):2033–8.
 141. Fabbrini E, Sullivan S, Klein S. Obesity and nonalcoholic fatty liver disease: biochemical, metabolic, and clinical implications. *Hepatology*. 2009/12/31. 2010;51(2):679–89.
 142. Moon SS, Lee YS, Kim SW. Association of nonalcoholic fatty liver disease with low bone mass in postmenopausal women. *Endocrine*. 2012/03/13. 2012;42(2):423–9.
 143. Skoien R, Richardson MM, Jonsson JR, Powell EE, Brunt EM, Neuschwander-Tetri BA, et al. Heterogeneity of fibrosis patterns in non-alcoholic fatty liver disease supports the presence of multiple fibrogenic pathways. *Liver Int*. 2013/01/30. 2013;33(4):624–32.
 144. Nobili V, Giorgio V, Liccardo D, Bedogni G, Morino G, Alisi A, et al. Vitamin D

- levels and liver histological alterations in children with nonalcoholic fatty liver disease. *Eur J Endocrinol*. 2014/01/15. 2014;170(4):547–53.
145. Kulak CA, Borba VZ, Kulak Junior J, Custodio MR. Bone disease after transplantation: osteoporosis and fractures risk. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2014/08/29. 2014;58(5):484–92.
 146. Crosbie OM, Freaney R, McKenna MJ, Curry MP, Hegarty JE. Predicting bone loss following orthotopic liver transplantation. *Gut*. 1999/02/23. 1999;44(3):430–4.
 147. Wibaux C, Legroux-Gerot I, Dharancy S, Boleslawski E, Declerck N, Canva V, et al. Assessing bone status in patients awaiting liver transplantation. *Jt Bone Spine*. 2011/05/14. 2011;78(4):387–91.
 148. Ebeling PR. Approach to the patient with transplantation-related bone loss. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009/05/08. 2009;94(5):1483–90.
 149. Galtieri P, Lattanzi B, Giusto M, Giannelli V, Lucidi C, Di Gregorio V, et al. 157 BONE DISORDERS BEFORE AND AFTER LIVER TRANSPLANTATION. Vol. 58. 2013. p. S70.
 150. Guichelaar MM, Malinchoc M, Sibonga J, Clarke BL, Hay JE. Immunosuppressive and postoperative effects of orthotopic liver transplantation on bone metabolism. *Liver Transpl*. 2004/04/27. 2004;10(5):638–47.
 151. Guichelaar MM, Schmoll J, Malinchoc M, Hay JE. Fractures and avascular necrosis before and after orthotopic liver transplantation: long-term follow-up and predictive factors. *Hepatology*. 2007/07/27. 2007;46(4):1198–207.
 152. Floreani A, Mega A, Tizian L, Burra P, Boccagni P, Baldo V, et al. Bone metabolism and gonad function in male patients undergoing liver transplantation: a two-year longitudinal study. *Osteoporos Int*. 2001/10/19. 2001;12(9):749–54.
 153. Luxon BA. Bone disorders in chronic liver diseases. *Curr Gastroenterol Rep*. 2010/11/26. 2011;13(1):40–8.
 154. Millonig G, Graziadei IW, Eichler D, Pfeiffer KP, Finkenstedt G, Muehllechner P, et al. Alendronate in combination with calcium and vitamin D prevents bone loss after orthotopic liver transplantation: a prospective single-center study. *Liver Transpl*. 2005/07/22. 2005;11(8):960–6.
 155. Atamaz F, Hepguler S, Akyildiz M, Karasu Z, Kilic M. Effects of alendronate on bone mineral density and bone metabolic markers in patients with liver transplantation. *Osteoporos Int*. 2006/03/22. 2006;17(6):942–9.

156. Compston JE. Osteoporosis after liver transplantation. *Liver Transpl.* 2003/04/12. 2003;9(4):321–30.
157. Dodidou P, Bruckner T, Hosch S, Haass M, Klar E, Sauer P, et al. Better late than never? Experience with intravenous pamidronate treatment in patients with low bone mass or fractures following cardiac or liver transplantation. *Osteoporos Int.* 2003/02/11. 2003;14(1):82–9.
158. Pennisi P, Trombetti A, Giostra E, Mentha G, Rizzoli R, Fiore CE. Pamidronate and osteoporosis prevention in liver transplant recipients. *Rheumatol Int.* 2006/09/01. 2007;27(3):251–6.
159. Guadalix S, Martinez-Diaz-Guerra G, Lora D, Vargas C, Gomez-Juaristi M, Cobaleda B, et al. Effect of early risedronate treatment on bone mineral density and bone turnover markers after liver transplantation: a prospective single-center study. *Transpl Int.* 2011/04/07. 2011;24(7):657–65.
160. Crawford BA, Kam C, Pavlovic J, Byth K, Handelsman DJ, Angus PW, et al. Zoledronic acid prevents bone loss after liver transplantation: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med.* 2006/02/24. 2006;144(4):239–48.
161. Shane E, Cohen A, Stein EM, McMahon DJ, Zhang C, Young P, et al. Zoledronic acid versus alendronate for the prevention of bone loss after heart or liver transplantation. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012/10/02. 2012;97(12):4481–90.
162. Bodingbauer M, Wekerle T, Pakrah B, Roschger P, Peck-Radosavljevic M, Silberhumer G, et al. Prophylactic bisphosphonate treatment prevents bone fractures after liver transplantation. *Am J Transpl.* 2007/05/22. 2007;7(7):1763–9.
163. Monegal A, Guanabens N, Suarez MJ, Suarez F, Clemente G, Garcia-Gonzalez M, et al. Pamidronate in the prevention of bone loss after liver transplantation: a randomized controlled trial. *Transpl Int.* 2008/09/18. 2009;22(2):198–206.
164. Hogler W, Baumann U, Kelly D. Endocrine and bone metabolic complications in chronic liver disease and after liver transplantation in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2011/11/09. 2012;54(3):313–21.
165. Cvetkovic M, Mann GN, Romero DF, Liang XG, Ma Y, Jee WS, et al. The deleterious effects of long-term cyclosporine A, cyclosporine G, and FK506 on bone mineral metabolism in vivo. *Transplantation.* 1994/04/27. 1994;57(8):1231–7.

166. Szarvas F, Julesz J, Toth I, Faredin I. [Hypogonadism in male patients with chronic liver disease]. *Z Gesamte Inn Med*. 1975/03/15. 1975;30(6):254–6.
167. Foresta C, Schipilliti M, Ciarleglio FA, Lenzi A, D'Amico D. Male hypogonadism in cirrhosis and after liver transplantation. *J Endocrinol Invest*. 2008/06/19. 2008;31(5):470–8.
168. Floreani A, Fries W, Luisetto G, Burra P, Faggioli S, Boccagni P, et al. Bone metabolism in orthotopic liver transplantation: a prospective study. *Liver Transpl Surg*. 1998/07/03. 1998;4(4):311–9.
169. Giannini S, Nobile M, Ciuffreda M, Iemmolo RM, Dalle Carbonare L, Minicuci N, et al. Long-term persistence of low bone density in orthotopic liver transplantation. *Osteoporos Int*. 2000/07/27. 2000;11(5):417–24.
170. Organization WH. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. Report of a WHO Study Group. 1994/01/01. Vol. 843, World Health Organ Tech Rep Ser. 1994.
171. Nakchbandi IA, van der Merwe SW. Current understanding of osteoporosis associated with liver disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2009 Nov;6(11):660–70.
172. Santos LA, Lima TB, Augusti L, Franzoni Lde C, Yamashiro Fda S, Bolfi F, et al. Handgrip strength as a predictor of bone mineral density in outpatients with cirrhosis. *J Gastroenterol Hepatol*. 2015/07/28. 2016;31(1):229–34.
173. Guanabens N, Pares A, Alvarez L, Martinez de Osaba MJ, Monegal A, Peris P, et al. Collagen-related markers of bone turnover reflect the severity of liver fibrosis in patients with primary biliary cirrhosis. *J Bone Min Res*. 1998/05/15. 1998;13(4):731–8.
174. Guanabens N, Monegal A, Muxi A, Martinez-Ferrer A, Reyes R, Caballeria J, et al. Patients with cirrhosis and ascites have false values of bone density: implications for the diagnosis of osteoporosis. *Osteoporos Int*. 2011/08/31. 2012;23(4):1481–7.
175. Labio ED, Del Rosario DB, Strasser SI, McCaughan GW, Crawford BA. Effect of ascites on bone density measurement in cirrhosis. *J Clin Densitom*. 2007/08/21. 2007;10(4):391–4.
176. Asano S, Suzuki A. [Assessment of the treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis]. *Clin Calcium*. 2013/03/01. 2013;23(3):401–8.
177. Nielsen K, Kondrup J, Martinsen L, Stilling B, Wikman B. Nutritional assessment

- and adequacy of dietary intake in hospitalized patients with alcoholic liver cirrhosis. *Br J Nutr.* 1993/05/01. 1993;69(3):665–79.
178. Cordoba J, Lopez-Hellin J, Planas M, Sabin P, Sanpedro F, Castro F, et al. Normal protein diet for episodic hepatic encephalopathy: results of a randomized study. *J Hepatol.* 2004/07/13. 2004;41(1):38–43.
 179. Crippin JS, Jorgensen RA, Dickson ER, Lindor KD. Hepatic osteodystrophy in primary biliary cirrhosis: effects of medical treatment. *Am J Gastroenterol.* 1994/01/01. 1994;89(1):47–50.
 180. Shiomi S, Masaki K, Habu D, Takeda T, Nishiguchi S, Kuroki T, et al. Calcitriol for bone disease in patients with cirrhosis of the liver. *J Gastroenterol Hepatol.* 1999/06/29. 1999;14(6):547–52.
 181. Gasser RW. Cholestasis and metabolic bone disease - a clinical review. *Wien Med Wochenschr.* 2008/11/11. 2008;158(19–20):553–7.
 182. Di Carlo P, Siracusa L, Mazzola G, Colletti P, Soresi M, Giannitrapani L, et al. Vitamin D and Osteoporosis in HIV/HCV Coinfected Patients: A Literature Review. *Int J Endocrinol.* 2015/08/15. 2015;2015:969040.
 183. Institute of Medicine Committee to Review Dietary Reference Intakes for Vitamin D and C. The National Academies Collection: Reports funded by National Institutes of Health. In: Ross AC, Taylor CL, Yaktine AL, Del Valle HB, editors. *Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D.* Washington (DC): National Academies Press (US) National Academy of Sciences.; 2011.
 184. Dasarathy J, Varghese R, Feldman A, Khiyami A, McCullough AJ, Dasarathy S. Patients with Nonalcoholic Fatty Liver Disease Have a Low Response Rate to Vitamin D Supplementation. *J Nutr.* 2017/08/18. 2017;147(10):1938–46.
 185. Guanabens N, Pares A, Monegal A, Peris P, Pons F, Alvarez L, et al. Etidronate versus fluoride for treatment of osteopenia in primary biliary cirrhosis: preliminary results after 2 years. *Gastroenterology.* 1997/07/01. 1997;113(1):219–24.
 186. Guanabens N, Pares A, Ros I, Alvarez L, Pons F, Caballeria L, et al. Alendronate is more effective than etidronate for increasing bone mass in osteopenic patients with primary biliary cirrhosis. *Am J Gastroenterol.* 2003/10/24. 2003;98(10):2268–74.
 187. Zein CO, Jorgensen RA, Clarke B, Wenger DE, Keach JC, Angulo P, et al. Alendronate improves bone mineral density in primary biliary cirrhosis: a randomized placebo-controlled trial. *Hepatology.* 2005/09/22. 2005;42(4):762–

- 71.
188. Ninkovic M, Love S, Tom BD, Bearcroft PW, Alexander GJ, Compston JE. Lack of effect of intravenous pamidronate on fracture incidence and bone mineral density after orthotopic liver transplantation. *J Hepatol.* 2002/06/22. 2002;37(1):93–100.
 189. Bansal RK, Kumar M, Sachdeva PR, Kumar A. Prospective study of profile of hepatic osteodystrophy in patients with non-cholestatic liver cirrhosis and impact of bisphosphonate supplementation. *United Eur Gastroenterol J.* 2016/03/12. 2016;4(1):77–83.
 190. Harris ST, Watts NB, Genant HK, McKeever CD, Hangartner T, Keller M, et al. Effects of risedronate treatment on vertebral and nonvertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis: a randomized controlled trial. Vertebral Efficacy With Risedronate Therapy (VERT) Study Group. *Jama.* 1999/10/20. 1999;282(14):1344–52.
 191. Woo SB, Hande K, Richardson PG. Osteonecrosis of the jaw and bisphosphonates. *N Engl J Med.* 2005/07/09. 2005;353(1):99–102.
 192. Yurci A, Kalkan AO, Ozbakir O, Karaman A, Torun E, Kula M, et al. Efficacy of different therapeutic regimens on hepatic osteodystrophy in chronic viral liver disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2011/10/06. 2011;23(12):1206–12.
 193. Weitzmann MN, Pacifici R. Estrogen deficiency and bone loss: an inflammatory tale. *J Clin Invest.* 2006/05/04. 2006;116(5):1186–94.
 194. Dai J, Lin D, Zhang J, Habib P, Smith P, Murtha J, et al. Chronic alcohol ingestion induces osteoclastogenesis and bone loss through IL-6 in mice. *J Clin Invest.* 2000/10/06. 2000;106(7):887–95.
 195. Isoniemi H, Appelberg J, Nilsson CG, Makela P, Risteli J, Hockerstedt K. Transdermal oestrogen therapy protects postmenopausal liver transplant women from osteoporosis. A 2-year follow-up study. *J Hepatol.* 2001/04/03. 2001;34(2):299–305.
 196. Naessen T, Persson I, Adami HO, Bergstrom R, Bergkvist L. Hormone replacement therapy and the risk for first hip fracture. A prospective, population-based cohort study. *Ann Intern Med.* 1990/07/15. 1990;113(2):95–103.
 197. Lindsay R, Hart DM, Forrest C, Baird C. Prevention of spinal osteoporosis in oophorectomised women. *Lancet.* 1980/11/29. 1980;2(8205):1151–4.
 198. Pereira SP, O'Donohue J, Moniz C, Phillips MG, Abraha H, Buxton-Thomas M,

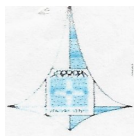
- et al. Transdermal hormone replacement therapy improves vertebral bone density in primary biliary cirrhosis: results of a 1-year controlled trial. *Aliment Pharmacol Ther.* 2004/02/28. 2004;19(5):563–70.
199. Boone RH, Cheung AM, Girlan LM, Heathcote EJ. Osteoporosis in primary biliary cirrhosis: a randomized trial of the efficacy and feasibility of estrogen/progestin. *Dig Dis Sci.* 2006/07/26. 2006;51(6):1103–12.
 200. Ormarsdottir S, Mallmin H, Naessen T, Petren-Mallmin M, Broome U, Hultcrantz R, et al. An open, randomized, controlled study of transdermal hormone replacement therapy on the rate of bone loss in primary biliary cirrhosis. *J Intern Med.* 2004/06/11. 2004;256(1):63–9.
 201. Sambrook P, Cooper C. Osteoporosis. *Lancet.* 2006/06/20. 2006;367(9527):2010–8.
 202. Levy C, Harnois DM, Angulo P, Jorgensen R, Lindor KD. Raloxifene improves bone mass in osteopenic women with primary biliary cirrhosis: results of a pilot study. *Liver Int.* 2005/02/09. 2005;25(1):117–21.
 203. Kleerekoper M, Mendlovic DB. Sodium fluoride therapy of postmenopausal osteoporosis. *Endocr Rev.* 1993/06/01. 1993;14(3):312–23.
 204. Guanabens N, Pares A, del Rio L, Roca M, Gomez R, Munoz J, et al. Sodium fluoride prevents bone loss in primary biliary cirrhosis. *J Hepatol.* 1992/07/01. 1992;15(3):345–9.
 205. Behre HM, von Eckardstein S, Kliesch S, Nieschlag E. Long-term substitution therapy of hypogonadal men with transscrotal testosterone over 7-10 years. *Clin Endocrinol.* 1999/09/01. 1999;50(5):629–35.
 206. Anderson FH, Francis RM, Peaston RT, Wastell HJ. Androgen supplementation in eugonadal men with osteoporosis: effects of six months' treatment on markers of bone formation and resorption. *J Bone Min Res.* 1997/03/01. 1997;12(3):472–8.
 207. Reid IR, Wattie DJ, Evans MC, Stapleton JP. Testosterone therapy in glucocorticoid-treated men. *Arch Intern Med.* 1996/06/10. 1996;156(11):1173–7.
 208. Camisasca M, Crosignani A, Battezzati PM, Albisetti W, Grandinetti G, Pietrogrande L, et al. Parenteral calcitonin for metabolic bone disease associated with primary biliary cirrhosis. *Hepatology.* 1994/09/01. 1994;20(3):633–7.

209. Valero MA, Loinaz C, Larrodera L, Leon M, Moreno E, Hawkins F. Calcitonin and bisphosphonates treatment in bone loss after liver transplantation. *Calcif Tissue Int.* 1995/07/01. 1995;57(1):15–9.
210. Dresner-Pollak R, Gabet Y, Steimatzky A, Hamdani G, Bab I, Ackerman Z, et al. Human parathyroid hormone 1-34 prevents bone loss in experimental biliary cirrhosis in rats. *Gastroenterology.* 2007/12/07. 2008;134(1):259–67.
211. Sanhueza E, Contreras J, Zapata R, Sanhueza M, Elgueta F, Lopez C, et al. [Comparative evaluation of survival prognosis using MELD or Child-Pugh scores in patients with liver cirrhosis in Chile]. *Rev Med Chil.* 2017/04/11. 2017;145(1):17–24.
212. Brandão CMA, Camargos BM, Zerbini CA, Plapler PG, Mendonça LM de C, Albergaria B-H, et al. Posições oficiais 2008 da Sociedade Brasileira de Densitometria Clínica (SBDens). *Arq Bras Endocrinol Metabol* [Internet]. 2009;53:107–12. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-27302009000100016&nrm=iso
213. Younossi ZM, Guyatt G, Kiwi M, Boparai N, King D. Development of a disease specific questionnaire to measure health related quality of life in patients with chronic liver disease. *Gut.* 1999/07/14. 1999;45(2):295–300.
214. Kanis JA, Hans D, Cooper C, Baim S, Bilezikian JP, Binkley N, et al. Interpretation and use of FRAX in clinical practice. *Osteoporos Int.* 2011/07/23. 2011;22(9):2395–411.
215. Centre for Metabolic Bone Diseases U of S. FRAX Tool. Instrumento de avaliação do risco de fratura. Acesso em. 2008. p. <https://www.sheffield.ac.uk/FRAX/tool.aspx?lang=pr>.
216. Bastos-Silva Y, Aguiar LB, Pinto-Neto AM, Baccaro LF, Costa-Paiva L. Correlation between osteoporotic fracture risk in Brazilian postmenopausal women calculated using the FRAX with and without the inclusion of bone densitometry data. *Arch Osteoporos.* 2016/04/14. 2016;11:16.
217. Felisberto MM, Costi MES, Heluany CCV. Relação entre resultados da FRAX-Brasil e de densitometrias ósseas TT - Relationship between the results of FRAX-Brazil and bone densitometries. *Rev Soc Bras Clín Méd* [Internet]. 2018;16(1):7–12. Available from: <http://docs.bvsalud.org/biblioref/2018/06/884976/161.pdf>

218. Cosman F, de Beur SJ, LeBoff MS, Lewiecki EM, Tanner B, Randall S, et al. Clinician's Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis. *Osteoporos Int*. 2014/09/04. 2014;25(10):2359–81.
219. Maeda SS, Borba VZC, Camargo MBR, Silva DMW, Borges JLC, Bandeira F, et al. Recomendações da Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (SBEM) para o diagnóstico e tratamento da hipovitaminose D. *Arq Bras Endocrinol Metabol* [Internet]. 2014;58:411–33. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-27302014000500411&nrm=iso
220. D'Amico G, Morabito A, Pagliaro L, Marubini E. Survival and prognostic indicators in compensated and decompensated cirrhosis. *Dig Dis Sci*. 1986/05/01. 1986;31(5):468–75.
221. Shiomi S. [Secondary osteoporosis. Bone disease in liver cirrhosis.]. *Clin Calcium*. 2018/11/30. 2018;28(12):1659–64.
222. Lems WF, Raterman HG. Critical issues and current challenges in osteoporosis and fracture prevention. An overview of unmet needs. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2017/12/05. 2017;9(12):299–316.
223. Muhsen IN, AlFreihi O, Abaalkhail F, AlKhenizan A, Khan M, Eldali A, et al. Bone mineral density loss in patients with cirrhosis. *Saudi J Gastroenterol*. 2018/06/27. 2018;24(6):342–7.
224. Kaemmerer D, Schmidt B, Lehmann G, Wolf G, Settmacher U, Hommann M. Treatment of bone loss in patients with chronic liver disease awaiting liver transplantation. *Transpl Res*. 2013/02/02. 2012;1(1):7.
225. (BR) Ministério da Saúde. Portaria nº 224, de 26 de março de 2014. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Osteoporoze. Secretaria de Atenção à Saúde, editor. *Diário Oficial da União* nº 109 de 10 de junho de 2014, seção 1, página 48; 2014.
226. Wariaghli G, Allali F, El Maghraoui A, Hajjaj-Hassouni N. Osteoporosis in patients with primary biliary cirrhosis. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2010/10/12. 2010;22(12):1397–401.
227. George J, Ganesh HK, Acharya S, Bandgar TR, Shivane V, Karvat A, et al. Bone mineral density and disorders of mineral metabolism in chronic liver disease. *World J Gastroenterol*. 2009/07/25. 2009;15(28):3516–22.
228. Weinreb M, Pollak RD, Ackerman Z. Experimental cholestatic liver disease

- through bile-duct ligation in rats results in skeletal fragility and impaired osteoblastogenesis. *J Hepatol.* 2004/05/05. 2004;40(3):385–90.
229. Lupoli R, Di Minno A, Spadarella G, Ambrosino P, Panico A, Tarantino L, et al. The risk of osteoporosis in patients with liver cirrhosis: a meta-analysis of literature studies. *Clin Endocrinol.* 2015/03/31. 2016;84(1):30–8.
230. Nicoll R, Black A, Bailey L, Dundas P, McLeman L, Vijayan B, et al. Fracture risk calculation tool enhances dual-energy X-ray absorptiometry scan referral pathway in cirrhosis patients. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2016/06/03. 2016;28(7):757–61.
231. Marshall D, Johnell O, Wedel H. Meta-analysis of how well measures of bone mineral density predict occurrence of osteoporotic fractures. *Bmj.* 1996/05/18. 1996;312(7041):1254–9.
232. Lopes JB, Fung LK, Cha CC, Gabriel GM, Takayama L, Figueiredo CP, et al. The impact of asymptomatic vertebral fractures on quality of life in older community-dwelling women: the Sao Paulo Ageing & Health Study. *Clin (Sao Paulo).* 2013/01/09. 2012;67(12):1401–6.
233. Karoli Y, Karoli R, Fatima J, Manhar M. Study of Hepatic Osteodystrophy in Patients with Chronic Liver Disease. *J Clin Diagn Res.* 2016/09/23. 2016;10(8):Oc31-4.

Anexo A - Parecer aprovação do projeto no comitê de ética em pesquisa da FEPECS



GOVERNO DO DISTRITO FEDERAL
SECRETARIA DE ESTADO DE SAÚDE

Fundação de Ensino e Pesquisa em Ciências da Saúde



COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

TERMO de CONCORDÂNCIA

O Dr **Júlio César Ferreira Júnior**, diretor geral do Hospital de Base do Distrito federal e o Dr José Eduardo Trevizoli, **chefe responsável pela unidade de Gastroenterologia do HBDF**, estão de acordo com a realização, nesta instituição, da pesquisa “**Diagnóstico e Tratamento da Osteodistrofia hepática na cirrose hepática**”, de responsabilidade da pesquisadora Dra Liliana Sampaio Costa Mendes para proceder pesquisa, após aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Fundação de Ensino e Pesquisa em Ciências da Saúde/FEPECS-DF, em pacientes e/ou servidores da SES/DF, com previsão de início 01/07/2017.

O estudo envolve:

- (x) administração de medicamentos;
- (x) realização de entrevistas;
- (x) exames clínicos;
- (x) exames laboratoriais/ ou imagem.
- (x) Outros: reposição de alendronato de sódio em pacientes cirróticos

com osteoporose, se dará em todos os cirróticos com essa condição, independente da pesquisa.

Brasília, ____ / ____ / ____

Diretor do Hospital ou Regional de Saúde : _____

Assinatura/carimbo

Júlio Cesar Ferreira Júnior
Diretor Geral do HBDF
CPF 648184381-20
Mat: 154 428-2 CRM: 19826

Chefia responsável pela Unidade: _____

Assinatura/carimbo

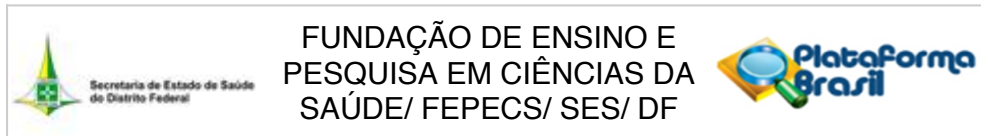
Dr. José-Edgardo Trevizoli
... CRMDF 4472
CPF: 291322741-49
CNS 210172966800003

Pesquisador Responsável pelo protocolo de pesquisa: _____

Assinatura/carimbo

Dra. Liliana Sampaio Costa Mendes
Hepatologia / Gastroenterologia
Endoscopia
CRM-DF 9067

Anexo B - Parecer consubstanciado do CEP/FEPECS

**PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP****DADOS DO PROJETO DE PESQUISA**

Título da Pesquisa: DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO DA OSTEODISTROFIA HEPÁTICA NA CIRROSE HEPÁTICA

Pesquisador: LILIANA SAMPAIO COSTA MENDES

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 78583417.2.0000.5553

Instituição Proponente: DISTRITO FEDERAL SECRETARIA DE SAUDE

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio
DISTRITO FEDERAL SECRETARIA DE SAUDE

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.382.437

Apresentação do Projeto:

Sem alterações;

Objetivo da Pesquisa:

Sem alterações;

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Sem alterações;

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Sem alterações;

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

A pesquisadora respondeu a pendência em conformidade com o solicitado.

Recomendações:

Apresentar Relatório parcial e final de acordo com o desenvolvimento do projeto, através da Plataforma Brasil.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Aprovado.

Considerações Finais a critério do CEP:

Endereço: SMHN 2 Qd 501 BLOCO A - FEPECS
Bairro: ASA NORTE **CEP:** 70.710-904
UF: DF **Município:** BRASILIA
Telefone: (61)3325-4955 **Fax:** (63)3254-9551 **E-mail:** comitedeetica.secretaria@gmail.com

Anexo C - Termo de consentimento livre e esclarecido

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (T.C.L.E.)

Unidade de Gastroenterologia do Hospital de Base do Distrito Federal
Diagnóstico e Tratamento da Osteodistrofia hepática na cirrose hepática

Este TCLE é um modelo que contempla todos os requisitos fixados pela Resolução 466/12 CNS.

Eu,, tendo sido convidado (a) a participar como voluntário (a) do estudo "**Diagnóstico e Tratamento da Osteodistrofia hepática na cirrose hepática**", recebi do (a)Dr(a)., do HBDF, responsável por sua execução, as seguintes informações que me fizeram entender sem dificuldades e sem dúvidas os seguintes aspectos:

- 1.O estudo se destina a diagnosticar, acompanhar e tratar pacientes portadores de cirrose hepática que possuam distúrbios do metabolismo ósseo como por exemplo osteopenia e osteoporose bem como fazer associação do distúrbio ósseo com a qualidade de vida desses pacientes (através do questionário CLDQ Brasil).
2. A importância deste estudo é a de poder tratar a baixa massa óssea adequadamente, prevenindo assim fratura por fragilidade óssea, a qual pode comprometer a sobrevivência e a qualidade de vida dos pacientes.
- 3.Os resultados que se desejam alcançar são os seguintes: diagnóstico precoce e tratamento adequado para o fortalecimento do osso.
- 4.Esse estudo **começará em julho de 2017 e terminará em julho de 2020** o qual será feito da seguinte maneira: durante as consultas habituais serão feitos questionamentos sobre o motivo da cirrose, hábitos de vida, uso de medicamentos, fraturas prévias. Serão anotados resultados dos últimos exames que irei realizar durante o período do estudo. Serão solicitados **exames laboratoriais** (hemograma completo, TGO, TGO, FAL, GGT, proteínas séricas, vitamina D, PTH, TSH, testosterona, sódio, potássio, cálcio, fósforo, magnésio, calciúria de 24hs), **densitometria óssea e Raio X de coluna lombossacra**.
5. Não haverá interferências deste estudo no diagnóstico ou tratamento das causas de cirrose e nem no tratamento de outras complicações da cirrose.
6. Eu participarei das seguintes etapas: fornecer as informações do questionário, submeter-se aos exames complementares.
7. Exames laboratoriais sanguíneos: poderá ocorrer dor, hematoma ou infecção no local da punção venosa, caso o procedimento se faça necessário.
8. Densitometria óssea: tal exame não produz desconfortos e riscos para a maioria dos pacientes, apresenta baixíssima dose de radiação, no entanto como precaução para evitar riscos desnecessários recomenda-se que não se realize densitometria em pacientes grávidas, a menos que os benefícios sejam claramente superiores aos riscos. Porém, pacientes grávidas estão excluídas do presente estudo.
9. Raio X: O risco associado à radiação é considerado aceitável para a justificativa médica de exames. Pacientes grávidas têm especificação formal para realização de exames radiológico, porém esta população de pacientes está excluída do presente estudo.
- 10.Deverei contar com a seguinte assistência: serei orientado quanto ao tratamento, **caso necessário, de reposição de cálcio, vitamina D e/ou alendronato de sódio e de seus efeitos adversos**. Os efeitos adversos do alendronato de sódio em geral são leves, porém alguns pacientes podem apresentar náuseas, vômitos e outros distúrbios digestivos mais graves, incluindo irritação ou ulceração do esôfago (o tubo que liga a boca ao estômago), que podem causar dor torácica, refluxo gastroesofágico, dificuldade para engolir ou dor após a deglutição. Estas reações podem ocorrer especialmente se os pacientes não tomarem o alendronato de sódio com um copo cheio de água e/ou se deitarem menos de 30 minutos após tomar este medicamento. Pacientes que desenvolverem dores ósseas, muscular ou das articulações após o seu uso, também devem entrar em contato com o médico assistente.
- 11.Os benefícios que deverei esperar com a minha participação, mesmo que não diretamente são: poder saber a prevalência do acometimento ósseo em pacientes cirróticos, e testar através de um tratamento direcionado o uso de medicamentos nestes pacientes e avaliar assim a melhora do osso e sobrevivência.
- 12.Sempre que desejar, serão fornecidos esclarecimentos sobre cada uma das etapas do estudo.

13. Estou ciente, também, que partes desse trabalho poderão ser apresentadas em salas de aula, congressos e outros encontros científicos, ou seja, os resultados da pesquisa poderão ser comunicados em ambientes de estudo como forma de contribuição para a construção de conhecimentos sobre o assunto que foi estudado.

14. **A qualquer momento, eu poderei recusar a continuar participando do estudo** e, também, que eu poderei retirar este meu consentimento, sem que isso me traga qualquer penalidade ou prejuízo.

15. As informações conseguidas através da minha participação não permitirão a identificação da minha pessoa, exceto aos responsáveis pelo estudo, e que a divulgação das mencionadas informações só será feita entre os profissionais estudiosos do assunto.

16. O estudo não acarretará nenhuma despesa para o participante da pesquisa e o mesmo receberá uma via do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. **Finalmente, tendo eu compreendido perfeitamente tudo o que me foi informado sobre a minha participação no mencionado estudo e estando consciente dos meus direitos, das minhas responsabilidades, dos riscos e dos benefícios que a minha participação implicam, concordo em dele participar e para isso eu DOU O MEU CONSENTIMENTO SEM QUE PARA ISSO EU TENHA SIDO FORÇADO OU OBRIGADO.**

Endereço do(a) participante-voluntário(a):

Domicílio (rua, conjunto):
Complemento (bairro, bloco, nº):
Cidade:
CEP:
Telefone:

Endereço dos responsáveis pela pesquisa:

Instituição: Hospital de Base do Distrito Federal
Endereço: SMSH – Área Especial – Q 101 – Brasília/DF
CEP: 70.330-150
Telefone: (61) 3315-1200
Ouvidoria: 160

Contato de urgência:

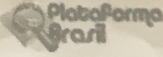
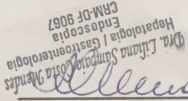
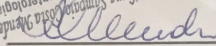
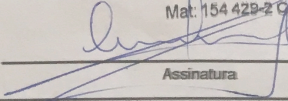
Dra. Liliana Mendes Sampaio
Domicílio: SEPS 713/913 Asa Sul – Brasília/DF
CEP: 70.390-135
Telefone: (61) 98401-3142

ATENÇÃO: Para informar ocorrências irregulares ou danosas durante a sua participação no estudo, dirija-se ao COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA da FEPECS – Fundação de Ensino e Pesquisa em Ciências da Saúde – SMHN Qd 03 Conj A BI 01 Ed. Fepecs – Telefone: (61) 3325-4956 – E-mail: gab.fepecs@saude.df.gov.br

Brasília, / / .

<p>Assinatura ou impressão datiloscópica do(a) voluntário(a) ou responsável legal e rubricar as demais folhas</p>	<p>Nome e assinatura dos(as) responsáveis pelo estudo e rubricar as demais folhas</p>
---	---

Anexo D - Folha de rosto para pesquisa CONEP

 MINISTÉRIO DA SAÚDE - Conselho Nacional de Saúde - Comissão Nacional de Ética em Pesquisa - CONEP FOLHA DE ROSTO PARA PESQUISA ENVOLVENDO SERES HUMANOS			
1. Projeto de Pesquisa: DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO DA OSTEODISTROFIA HEPÁTICA NA CIRROSE HEPÁTICA			
2. Número de Participantes da Pesquisa: 2			
3. Área Temática:			
4. Área do Conhecimento: Grande Área 4. Ciências da Saúde			
PESQUISADOR RESPONSÁVEL			
5. Nome: LILIANA SAMPAIO COSTA MENDES			
6. CPF: 512.957.925-91		7. Endereço (Rua, n.º): SQS 312 BLOCO F ASA SUL AP 402 BRASILIA DISTRITO FEDERAL 70365060	
8. Nacionalidade: BRASILEIRO	9. Telefone: (61) 3346-9866	10. Outro Telefone:	11. E-mail: mendesliliana@ig.com.br
Termo de Compromisso: Declaro que conheço e cumprirei os requisitos da Resolução CNS 466/12 e suas complementares. Comprometo-me a utilizar os materiais e dados coletados exclusivamente para os fins previstos no protocolo e a publicar os resultados sejam eles favoráveis ou não. Aceito as responsabilidades pela condução científica do projeto acima. Tenho ciência que essa folha será anexada ao projeto devidamente assinada por todos os responsáveis e fará parte integrante da documentação do mesmo.			
Data: ____ / ____ / ____		  Assinatura	
INSTITUIÇÃO PROPONENTE			
12. Nome: Secretaria de Estado de Saúde do Distrito Federal / FEPECS/ SES/ DF		13. CNPJ: 00.394.700/0005-31	14. Unidade/Orgão: DISTRITO FEDERAL SECRETARIA DE SAUDE
15. Telefone: (61) 3315-1435		16. Outro Telefone:	
Termo de Compromisso (do responsável pela instituição): Declaro que conheço e cumprirei os requisitos da Resolução CNS 466/12 e suas Complementares e como esta instituição tem condições para o desenvolvimento deste projeto, autorizo sua execução.			
Responsável: <u>DR JULIO CESAR FERREIRA JUNIOR</u>		CPF: <u>648.184.381-20</u>	
Cargo/Função: <u>DIRETOR GERAL</u>		Júlio Cesar Ferreira Júnior Diretor Geral do HBDF CPF: 648184381-20 Mat. 154 429-2 CRM: 19826  Assinatura	
Data: <u>23</u> / <u>05</u> / <u>17</u>			
PATROCINADOR PRINCIPAL			
Não se aplica.			

Anexo E - Ficha de Atendimento Médico

Protocolo Osteodistrofia Hepática**GERAL:**

Nome: _____ SES: _____

Data de Nascimento: _____ Telefones: _____

Sexo: M () F () Raça: _____

ETIOLOGIA DA CIRROSE:

() ÁLCOOL () VHC () VHB () HAI () CBP () NASH

() CEP () HEMOCROMATOSE () D. WILSON () CRIPTOGÊNICA

OUTRAS: _____

CHILD PUGH: _____**EXAME FÍSICO:**

Peso _____ Altura _____ IMC _____

ACV: _____

AP: _____

ABD: _____ ASCITE: _____

EXT: _____

COMORBIDADES:_____

MEDICAÇÕES EM USO:(se já em uso prévio de cálcio, vitamina D ou bisfosfonatos)

EXAMES (ANTES DO TRATAMENTO):

HB _____ HT _____ LEUCO _____ NEUTRO _____ PLAQ _____

TGO _____ TGP _____ FAL _____ GGT _____

TAP/INR _____ PT _____ ALB _____ BT/BD/BI _____

Ca _____ P _____ Na _____ K _____ Mg _____

PTH _____ 25 OH VITAMINA D _____

TSH _____

UR _____ CR _____

TESTO TOTAL _____ TESTO LIVRE _____

CALCIÚRIA DE 24H _____

EDA:

Tamanho _____ Forma _____ Cor _____ RS + _____

RX COLUNA LOMBAR: _____

DENSITOMETRIA ÓSSEA:

Coluna lombar _____

Data: _____ T/Z score: _____

Colo de fêmur _____

Data: _____ T/Z score: _____

EXAMES (APÓS O TRATAMENTO): EM USO DE QUAL MEDICAMENTO/DOSE/TEMPO de cálcio, vitamina D ou bisfosfonatos?

HB _____ HT _____ LEUCO _____ NEUTRO _____ PLAQ _____

TGO _____ TGP _____ FAL _____ GGT _____

TAP/INR _____ PT _____ ALB _____ BT/BD/BI _____

Ca _____ P _____ Na _____ K _____ Mg _____

PTH _____ 25 OH VITAMINA D _____

TSH _____

UR _____ CR _____

TESTO TOTAL _____ TESTO LIVRE _____

CALCIÚRIA DE 24H _____

EDA:

Tamanho _____ Forma _____ Cor _____ RS + _____

RX COLUNA LOMBAR: _____

DENSITOMETRIA ÓSSEA:

Coluna lombar _____

Data: _____ T/Z score: _____

Colo de
fêmur _____

Data: _____ T/Z score: _____

FRAX:

Fratura prévia: () SIM () NÃO

Pais com fratura de quadril: () SIM () NÃO

Tabagismo atual: () SIM () NÃO

Glicocorticóides: () SIM () NÃO

Artrite Reumatóide: () SIM () NÃO

Osteoporose secundária: () SIM () NÃO

Álcool 3 ou mais unidades/dia: () SIM () NÃO

Densidade óssea colo do fêmur (g/m²): _____

RESULTADO: _____

* Carga tabágica (maços/ano):

* Menopausa (idade):

* Em TRH?

Qual medicamento/dose/tempo:

QUESTÕES	(1) Todo Tempo	(2) A Maior Parte do tempo	(3) Uma Parte do tempo	(4) Alguma Parte do Tempo	(5) Uma Pequen a Parte do Tempo	(6) Quase nada	(7) Nunca
6. Por quanto tempo, nas duas últimas semanas, você ficou ofegante?							
7. Por quanto tempo, nas duas últimas semanas, você não conseguiu comer o quanto gostaria de ter comido?							
8. Por quanto tempo, nas duas últimas semanas, você se sentiu incomodado nas suas atividades por ter a força diminuída?							
9. Com que frequência, nas duas últimas semanas, você teve dificuldade para levantar ou carregar objetos pesados?							
10. Com que frequência, nas duas últimas semanas, você se sentiu ansioso?							
11. Com que frequência, nas duas últimas semanas, você sentiu uma diminuição de energia?							
12. Por quanto tempo, nas duas últimas semanas, você se sentiu infeliz?							
13. Com que frequência, nas duas últimas semanas, você se sentiu sonolento?							

QUESTÕES	(1) Todo Tempo	(2) A Maior Parte do tempo	(3) Uma Parte do tempo	(4) Alguma Parte do Tempo	(5) Uma Pequen a Parte do Tempo	(6) Quase nada	(7) Nunca
14. Por quanto tempo, nas duas últimas semanas, você se sentiu incomodado pelas limitações de sua dieta?							
15. Com que frequência, nas duas últimas semanas, você se sentiu irritado?							
16. Por quanto tempo, nas duas últimas semanas, você teve dificuldade para dormir a noite?							
17. Por quanto tempo, nas duas últimas semanas, você foi incomodado por um desconforto abdominal?							
18. Por quanto tempo, nas duas últimas semanas, você ficou preocupado com o impacto que a sua doença hepática tem sobre sua família?							
19. Por quanto tempo, nas duas últimas semanas, você teve mudança de humor?							
20. Por quanto tempo, nas duas últimas semanas, você foi incapaz de adormecer a noite?							

QUESTÕES	(1) Todo Tempo	(2) A Maior Parte do tempo	(3) Uma Parte do tempo	(4) Alguma Parte do Tempo	(5) Uma Pequen a Parte do Tempo	(6) Quase nada	(7) Nunca
21. com que frequência, nas duas últimas semanas, você teve câimbras musculares?							
22. Por quanto tempo, nas duas últimas semanas, você se preocupou com o fato de que seus sintomas possam se tornar problemas mais graves?							
23. Por quanto tempo, nas duas últimas semanas, você teve boca seca?							
24. Por quanto tempo, nas duas últimas semanas, você se sentiu deprimido?							
25. Por quanto tempo, nas duas últimas semanas, você se preocupou com a possibilidade de sua doença se agravar?							
26. Por quanto tempo, nas duas últimas semanas, você teve problemas de concentração?							
27. Por quanto tempo, nas duas últimas semanas, você teve problemas com coceiras?							

QUESTÕES	(1) Todo Tempo	(2) A Maior Parte do tempo	(3) Uma Parte do tempo	(4) Alguma Parte do Tempo	(5) Uma Pequen a Parte do Tempo	(6) Quase nada	(7) Nunca
28. Por quanto tempo, nas duas últimas semanas, você se preocupou com a possibilidade de nunca vir a melhorar?							
29. Por quanto tempo, nas duas últimas semanas, você se preocupou com a disponibilidade de um fígado para transplante, caso venha a precisar de um?							

(Fonte: MUCCI, S et al., 2010) - **Adaptação cultural do Chronic Liver Disease Questionnaire (CLDQ) para população brasileira.**

Anexo G – FRAX – Ferramenta de avaliação de risco de fratura

FRAX[®] Ferramenta de Avaliação de Risco de Fratura

Início
Ferramenta de Cálculo ▾
Gráficos de Papel
PERGUNTAS FREQUENTES
Referências
Português (Portugal)

Ferramenta de Cálculo

Por favor, responda às perguntas abaixo para calcular a probabilidade de fratura de dez anos com a DMO.

País: **Brasil** Nome/Identidade: [Sobre os fatores de risco](#)

Questionário:

<p>1. Idade (entre 40 e 90 anos) ou Data de Nascimento Idade: <input type="text"/> Data de Nascimento: A: <input type="text"/> M: <input type="text"/> D: <input type="text"/></p> <p>2. Sexo <input type="radio"/> Masculino <input type="radio"/> Feminino</p> <p>3. Peso (kg) <input type="text"/></p> <p>4. Altura (cm) <input type="text"/></p> <p>5. Fratura Anterior <input checked="" type="radio"/> Não <input type="radio"/> Sim</p> <p>6. Pais com Fratura da Anca <input checked="" type="radio"/> Não <input type="radio"/> Sim</p> <p>7. Fumador Corrente <input checked="" type="radio"/> Não <input type="radio"/> Sim</p> <p>8. Glucocorticóides <input checked="" type="radio"/> Não <input type="radio"/> Sim</p> <p>9. Artrite reumatóide <input checked="" type="radio"/> Não <input type="radio"/> Sim</p>	<p>10. Osteoporose secundária <input checked="" type="radio"/> Não <input type="radio"/> Sim</p> <p>11. Álcool 3 ou mais unidades/dia <input checked="" type="radio"/> Não <input type="radio"/> Sim</p> <p>12. DMO do colo do fêmur (g/cm²) Seleccione DMO ▾ <input type="text"/></p> <p style="text-align: center;"><input type="button" value="Limpar"/> <input type="button" value="Calcular"/></p>
--	--

Conversão de Peso

Libras → kg

Conversão da Altura

Polegadas → cm

00382987

Indivíduos com risco de fratura avaliados desde 1 de Junho de 2011

(Fonte: www.abrasso.org.br)