

**UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA  
“JÚLIO DE MESQUITA FILHO”  
FACULDADE DE MEDICINA**

**Talles Bazeia Lima**

**Segurança do risedronato na cirrose hepática: análise  
endoscópica de pacientes com varizes esofágicas em  
tratamento de osteoporose**

Tese apresentada à Faculdade de  
Medicina, Universidade Estadual  
Paulista “Júlio de Mesquita Filho”,  
Câmpus de Botucatu, para  
obtenção do título de Doutor em  
Fisiopatologia em Clínica Médica

Orientador: Prof. Dr. Fernando Gomes Romeiro

**Botucatu  
2018**

**SEGURANÇA DO RISEDRONATO NA CIRROSE HEPÁTICA: ANÁLISE ENDOSCÓPICA  
DE PACIENTES COM VARIZES ESOFÁGICAS EM TRATAMENTO DE OSTEOPOROSE  
TALLES BAZEIA LIMA**

2018

Talles Bazeia Lima

Segurança do risedronato na cirrose hepática: análise endoscópica de pacientes com varizes esofágicas em tratamento de osteoporose

Tese apresentada à Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Câmpus de Botucatu, para obtenção do título de Doutor em Fisiopatologia em Clínica Médica

Orientador: Prof. Dr. Fernando Gomes Romeiro

Botucatu  
2018

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉC. AQUIS. TRATAMENTO DA INFORM.  
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CÂMPUS DE BOTUCATU - UNESP  
BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: ROSANGELA APARECIDA LOBO-CRB 8/7500

Lima, Talles Bazeia.

Segurança do risedronato na cirrose hepática : análise endoscópica de pacientes com varizes esofágicas em tratamento de osteoporose / Talles Bazeia Lima. - Botucatu, 2018

Tese (doutorado) - Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", Faculdade de Medicina de Botucatu

Orientador: Fernando Gomes Romeiro

Capes: 40101118

1. Osteoporose. 2. Fígado - Cirrose. 3. Varizes esofágicas e gástricas. 4. Risedronato sódico.

Palavras-chave: Cirrose hepática; Osteoporose; Risedronato; Segurança; Varizes esofágicas.



**Talles Bazeia Lima**

**Segurança do risedronato na cirrose hepática: análise endoscópica de  
pacientes com varizes esofágicas em tratamento de osteoporose**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Câmpus de Botucatu, para obtenção do título de Doutor em Fisiopatologia em Clínica Médica.

Orientador: \_\_\_\_\_

**Prof. Dr. Fernando Gomes Romeiro**

Comissão examinadora

\_\_\_\_\_  
**Prof. Dr. Giovanni Faria Silva**

*Faculdade de Medicina de Botucatu -  
Universidade Estadual Paulista - UNESP*

\_\_\_\_\_  
**Prof<sup>a</sup>. Dra. Vânia dos Santos Nunes  
Nogueira**

*Faculdade de Medicina de Botucatu -  
Universidade Estadual Paulista - UNESP*

\_\_\_\_\_  
**Prof. Dr. Daniel Ferraz de Campos  
Mazo**

*Faculdade de Ciências Médicas da  
Universidade Estadual de Campinas -  
UNICAMP*

\_\_\_\_\_  
**Prof. Dr. Tiago Sevá Pereira**

*Faculdade de Ciências Médicas da  
Universidade Estadual de Campinas -  
UNICAMP*

Botucatu, 28 de Fevereiro de 2018.

*À minha família e aos colegas, amigos, alunos e professores da Faculdade de  
Medicina de Botucatu – UNESP.*

## **Agradecimento**

*Ao longo dos anos de dedicação e trabalho que culminaram nesta tese, pude me apoiar sobre “ombros de gigantes”. Não poderia deixar de agradecer às pessoas especiais que cruzaram meu caminho durante esta jornada.*

*Primeiramente agradeço à minha família, em especial aos meus pais, Mário Lima Cassemiro e Sirlei Bazeia. Exemplos de trabalho e luta, sou grato por todo o esforço de vocês para minha formação pessoal e profissional, por serem meu porto seguro e por sempre acreditarem nos meus sonhos, mesmo quando pareciam impossíveis. Gratidão à Letícia Bazeia Lima que, apesar de ser a caçula, já cuidou de mim como se eu fosse o irmão mais novo, nunca me esquecerei! Ao meu amor, Ana Carolina Mieko Omoto, por tanto carinho, cumplicidade, companheirismo, paciência, apoio incondicional e pela compreensão da importância deste processo na minha vida. Gratidão por compartilhar comigo tantos momentos bons e por me fortalecer nos momentos mais difíceis.*

*Gratidão a todos meus queridos professores, sem exceção. Da professora Bernadete da E.E.P.G. de Meridiano, por quem fui alfabetizado, ao Dr. Pedro Padula Neto, que esteve ao meu lado na minha primeira endoscopia. Agradecimento especial aos funcionários, médicos e docentes do Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Medicina de Botucatu (FMB), sobretudo aos integrantes da Disciplina de Gastroenterologia. Grato por tanta dedicação e inspiração. Espero poder transmitir um pouco do que aprendi com cada um de vocês e, da mesma forma, fazer diferença na vida de outras pessoas, seja através do ensino, da assistência ou da pesquisa.*

*Agradeço pela amizade dos companheiros de república (Daniel T. Sakane, Francisco M. Bueno, Francisco Otávio, Henry Roger, Miguel Farah e Thiago Rodrigues), de internato, de A.A.A.C.H.S.A., de banda (Pseudomonas Assassinas), das Forças Armadas, de todos os residentes e ex-residentes de Clínica Médica, Gastroenterologia e Endoscopia da FMB com quem tive o privilégio de trabalhar e aprender, principalmente Júlio P. Baima, Filipe Azevedo, Clarissa Villar, Fernanda Plazzi e Letícia Franzoni. Agradeço também à nutricionista Lívia pela sua parceria em todas as etapas deste projeto. Ao Dr Giovanni Faria Silva e à Dra Vânia do*

*Santos Nunes Nogueira meu carinho especial. Além das enormes contribuições para minha formação acadêmica, foram também fundamentais neste momento de conclusão da pós-graduação. Gratidão a todos os funcionários do setor de Endoscopia, incluindo a equipe de recepção, limpeza, manutenção, técnicos e enfermeiras, em especial à Enf. Gisele Orsi. Agradeço também aos funcionários da Radiologia, Emergência, Ambulatórios, Biblioteca, Estatística (professor Hélio), Seção Técnica de Pós-Graduação (Ana Maria Mengue) e à Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP) pelo suporte financeiro, que permitiu a compra de um endoscópio de última geração para o Hospital das Clínicas da FMB durante o desenvolvimento deste projeto e que, certamente, continuará trazendo benefícios aos nossos pacientes ainda por muitos anos, mesmo após a conclusão desta tese.*

*Por fim, pelo exemplo de profissionalismo, competência, dedicação, humildade e honestidade, agradeço ao meu orientador, Professor Dr. Fernando Gomes Romeiro. De caráter irretocável, parceiro e amigo desde os tempos de graduação em Medicina, é uma pessoa iluminada que não mede esforços para fazer o bem ao próximo, a todo custo, e isso é contagiante. A você meu incondicional respeito e minha sincera admiração.*

*“Nenhuma descoberta poderia interessar-me, por mais útil e importante que fosse, se eu tivesse que ser o único a lucrar com ela. Se me derem a sabedoria com a condição de que eu a guarde para mim sem poder transmiti-la, eu a recusarei”.*

**Sêneca**

## Resumo

LIMA, T. B. **Segurança do risedronato na cirrose hepática: análise endoscópica de pacientes com varizes esofágicas em tratamento de osteoporose.** 2018. Tese (Doutorado) – Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista (Unesp), Botucatu, 2018.

A osteoporose é uma complicação frequente da cirrose hepática (CH) que pode levar a fraturas, comprometendo a qualidade e a expectativa de vida. Bisfosfonatos são frequentemente utilizados para reduzir o risco de fraturas por osteoporose, mas podem provocar danos à mucosa gastrointestinal. O objetivo deste estudo foi avaliar a segurança do risedronato em pacientes com CH e varizes de esôfago (VE). De 354 pacientes com CH, 164 foram considerados elegíveis e alocados de acordo com a densidade mineral óssea após densitometria. No grupo intervenção, 52 indivíduos com osteoporose receberam tratamento com risedronato oral (35 mg / semana), suplementação de cálcio e vitamina D. No grupo controle, 51 indivíduos com osteopenia receberam apenas suplementação de cálcio e vitamina D. Todos foram submetidos a endoscopias de vigilância durante 1 ano e à densitometria ao final do estudo. A média etária e a proporção de mulheres foi maior no grupo intervenção. O MELD (*Model of End-Stage Liver Disease*) no grupo intervenção e controle foi 9,6 (5,9-15,5) e 10,3 (6,5-19), respectivamente ( $p= 0,047$ ). O grupo controle teve mais casos de doença hepática alcoólica ( $p < 0,001$ ). Em ambos os grupos a maioria dos indivíduos tinha classificação Child-Pugh A e VE de baixo risco de sangramento. Não houve diferença entre os grupos quanto aos achados endoscópicos observados durante a intervenção. Não houve hemorragia digestiva alta no grupo intervenção, mas em 2 casos do grupo controle. O grupo intervenção foi o único em que houve ganho de massa óssea (coluna lombar): média do T score -3,2 e -2,7 pré e pós-tratamento, respectivamente ( $p= 0,001$ ). Porém houve mais casos de artralgia e mialgia nesse grupo ( $p= 0,031$  e  $0,006$ ), respectivamente. Esses resultados, de efeito prático imediato, sugerem que o risedronato é seguro na CH compensada com VE de baixo risco de sangramento sob vigilância endoscópica.

**Palavras-chaves:** Cirrose hepática; Osteoporose; Risedronato; Segurança; Varizes esofágicas.

## Abstract

LIMA, T. B. **Safety of risedronate on hepatic cirrhosis: endoscopic analysis of patients with esophageal varices in treatment for osteoporosis.** 2018. Doctoral thesis – Medical School, Botucatu. São Paulo State University (Unesp), 2018.

Osteoporosis is a common complication of liver cirrhosis that can lead to fractures, compromising quality of life and survival rate. Bisphosphonates are often used to reduce the risk of fractures caused by osteoporosis, but can lead to digestive mucosal damage. The aim of this study was to evaluate the safety of risedronate for patients with cirrhosis and esophageal varices. Of the 354 cirrhotic patients invited to participate, 164 were considered eligible and allocated according to the bone mineral density after densitometry. In the intervention group, 52 individuals with osteoporosis received oral risedronate 35 mg weekly plus calcium and vitamin D supplementation. In the control group, 51 individuals with osteopenia received only calcium and vitamin D supplementation. All the subjects underwent surveillance endoscopies within 1 year and another bone densitometry at the end of the trial. The mean age and the proportion of women were higher in the intervention group. The Model of End-Stage Liver Disease (MELD) scores in the intervention and control group were 9.6 (5.9-15.5) and 10.3 (6.5-19), respectively ( $p= 0.047$ ). The control group had more subjects with alcoholic liver disease ( $p< 0.001$ ). In both groups the majority of the individuals had Child-Pugh A classification and low-risk bleeding esophageal varices. There was no difference between the groups regarding endoscopic findings during the intervention. There was no upper gastrointestinal bleeding in the intervention group but 2 in the control group. The intervention group was the only one that achieved increase in bone density (lumbar spine): Mean T score -3,2 and -2,7 pre and post treatment, respectively ( $p= 0,001$ ). However, arthralgia and myalgia were more frequent in this group ( $p= 0.031$  and  $0.006$  respectively). The results, which are of immediate practical effect, suggest that risedronate is safe in compensated liver cirrhosis with low-risk bleeding esophageal varices under endoscopic surveillance and allowed a gain of bone mass.

**Keywords:** Liver cirrhosis; Osteoporosis; Risedronate; Safety; Esophageal varices.

## Lista de ilustrações

Figura 1 -	Mecanismo de ação dos bisfosfonatos .....	20
Figura 2 -	Desenho do estudo.....	37
Figura 3 -	Fluxograma de triagem, inclusão e exclusão de pacientes.....	42
Figura 4 -	Imagens endoscópicas de indivíduo do grupo controle com hematêmese. A: Varizes esofágicas de médio calibre com sangramento ativo por queda de banda elástica; B: Tratamento com ligadura elástica; C: Varizes esofágicas sequeladas 2 meses pós-procedimento .....	46
Figura 5 -	Lesões endoscópicas em indivíduos do grupo intervenção. A e B: Esofagite erosiva; C: Gastrite erosiva de antro; D: Úlcera duodenal.....	47
Figura 6 -	Análise da variação da densidade mineral óssea nos grupos intervenção e controle durante 1 ano.....	49



## **Lista de quadros**

Quadro 1 - Definição de Osteoporose pela OMS baseada em DMO.....	19
Quadro 2 - Classificação endoscópica de gastrites - Sistema Sidney.....	35
Quadro 3 - Classificação endoscópica da úlcera péptica - Classificação de Sakita .....	36

## **Lista de tabelas**

- Tabela 1 - Comparação das características iniciais dos dois grupos ..... 44
- Tabela 2 - Comparação das incidências de achados endoscópicos e eventos adversos entre os grupos intervenção e controle em 1 ano ..... 46

## Lista de abreviaturas e siglas

AAS	Ácido acetil salicílico
AINE	Anti-inflamatório não esteroide
CH	Cirrose hepática
CBP	Colangite biliar primária
CEP	Colangite esclerosante primária
DMO	Densidade mineral óssea
DRGE	Doença do refluxo gastroesofágico
DXA	Densitometria óssea realizada por raios-X de dupla-energia
EDA	Endoscopia digestiva alta
GHP	Gastropatia hipertensiva portal
HC - FMB	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu
HDA	Hemorragia digestiva alta
IBP	Inibidor da bomba de prótons
IGF-1	Fator de crescimento relacionado à insulina
LE	Ligadura elástica
OMS	Organização Mundial da Saúde
OPG	Osteoprotegerina
RANKL	Ligante do receptor do ativador do fator nuclear Kappa B
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TNF	Fator de necrose tumoral
UNESP	Universidade Estadual do Estado de São Paulo
VE	Varizes esofágicas
VG	Varizes gástricas
VHC	Vírus da hepatite C

## Lista de símbolos

$\text{g/cm}^2$	gramas por centímetro quadrado
mg	miligramas
mm	milímetros
>	maior
<	menor
$\geq$	maior ou igual
$\leq$	menor ou igual

## Sumário

1 INTRODUÇÃO .....	16
1.1 Osteoporose e cirrose hepática.....	16
1.2 Fisiopatologia .....	16
1.3 Abordagem diagnóstica e terapêutica .....	18
1.4 Bisfosfonatos: benefícios e riscos .....	20
1.5 Justificativa do estudo .....	22
2 HIPÓTESE .....	25
3 OBJETIVOS .....	27
4 MATERIAIS E MÉTODOS .....	29
4.1 Participantes .....	29
4.2 Grupo Intervenção .....	31
4.3 Grupo Controle .....	33
4.4 Desfechos .....	33
4.5 Avaliação endoscópica .....	33
4.6 Cálculo do tamanho amostral .....	36
4.7 Desenho do estudo .....	37
5 ANÁLISE ESTATÍSTICA .....	39
6 RESULTADOS .....	41
7 DISCUSSÃO .....	51
8 CONCLUSÕES .....	59
REFERÊNCIAS .....	60
ANEXOS .....	68
ANEXO A - Comprovante de aprovação do trabalho pelo comitê de ética	68
ANEXO B - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido .....	71
ANEXO C - Receita de risedronato com orientações .....	73
ANEXO D - Protocolo de coleta de dados .....	74
ANEXO E - Classificação de Child-Pugh .....	75
ANEXO F – MELD .....	76



# *Introdução*

# 1 INTRODUÇÃO

## 1.1 Osteoporose e cirrose hepática

A osteoporose é um distúrbio metabólico caracterizado por fragilidade óssea e alterações na sua microarquitetura, acometendo mais de 200 milhões de pessoas no mundo,<sup>1</sup> com prevalência de 6 a 33% no Brasil.<sup>2</sup> Seu desfecho clínico mais importante é a ocorrência de fraturas por baixo impacto, que podem levar à dor crônica, deformidade, incapacidade, comprometendo a qualidade e a expectativa de vida.<sup>3-5</sup> As fraturas relacionadas à osteoporose ocorrem em 7 a 35% dos casos, principalmente nas mulheres pós-menopausa e em usuários crônicos de corticoide, sendo os ossos trabeculados os mais acometidos.<sup>5-7</sup> As fraturas do quadril são as mais graves e aumentam a taxa de mortalidade em 12 a 20% nos 2 anos seguintes à fratura.<sup>8</sup>

A osteodistrofia hepática é uma complicação frequente da cirrose hepática (CH), especialmente nos pacientes desnutridos, transplantados e nas doenças colestáticas, sendo a osteoporose, osteopenia e a osteomalácia suas formas de apresentação clínica. A prevalência da osteoporose nos pacientes com CH varia entre 11 a 45%,<sup>9</sup> podendo chegar a 83% nos portadores de colangite biliar primária (CBP).<sup>10</sup>

## 1.2 Fisiopatologia

Os mecanismos fisiopatológicos envolvidos na associação entre osteoporose e CH são complexos e multifatoriais.<sup>11,12</sup> A densidade mineral óssea (DMO) depende do pico de massa óssea, que geralmente ocorre entre 20 e 22 anos e é influenciado pelo uso de drogas, por fatores genéticos, hormonais, nutricionais, pelo estilo de vida (teor de cálcio na dieta, tabagismo, etilismo e sedentarismo) e por doenças sistêmicas. Condições como a queda dos níveis séricos de estrogênio em decorrência do envelhecimento e menopausa favorecem o aumento da expressão do ligante do receptor do ativador do fator nuclear Kappa B (RANKL) pelos osteoblastos, células promotoras da formação óssea. Essa proteína sinalizadora é responsável pelo recrutamento, diferenciação e ativação dos osteoclastos, que são

células promotoras da reabsorção óssea. A hipoestrogenemia, típica da menopausa, também reduz a atividade da osteoprotegerina (OPG), proteína que limita e modula a ligação do RANKL ao osteoclasto. Esse desequilíbrio entre formação e reabsorção óssea promove fragilidade e aumenta o risco de fratura.<sup>13</sup>

Na CH ocorre redução na produção de fatores tróficos, como o fator de crescimento semelhante à insulina (IGF-1), levando à disfunção osteoblástica.<sup>14</sup> Os pacientes com CH também apresentam níveis elevados de mediadores inflamatórios, como o fator de necrose tumoral (TNF), interleucina-1 (IL-1) e interleucina-6 (IL-6), envolvidos na diferenciação dos osteoclastos ao promoverem um desbalanço na razão OPG / RANKL.<sup>15-17</sup>

Substâncias retidas em processos colestáticos, como bilirrubina não-conjugada e ácido biliar, reduzem a produção de IGF-1, bem como a sobrevivência, diferenciação e proliferação dos osteoblastos, justificando as altas taxas de osteoporose na colangite esclerosante primária (CEP) e CBP.<sup>18</sup> A colestase também reduz a quantidade de bile no intestino, prejudicando a absorção de vitaminas lipossolúveis como as vitaminas K e D. A redução dos níveis séricos de vitamina K inibe a apoptose do osteoclasto e diminui a produção osteoblástica de osteocalcina e osteonectina, proteínas importantes no processo de mineralização óssea.<sup>19</sup> A vitamina D é fundamental na absorção e homeostase do cálcio, além de ter papel relevante na musculatura periférica e equilíbrio.<sup>1</sup> Sua deficiência é muito comum na CH e decorre da má absorção intestinal, do aumento de sua excreção urinária e da redução da circulação enterohepática. Polimorfismos nos receptores de vitamina D e o hiperparatireoidismo secundário podem levar ao aumento de *turnover* ósseo e fraturas, especialmente em idosos.<sup>20</sup> Outros polimorfismos envolvendo o gene do colágeno tipo alfa I, da proteína-5-ligante de receptor da lipoproteína de baixa densidade e do receptor de estrógeno também contribuem para a osteoporose.<sup>21</sup>

O hipogonadismo é frequente em homens com CH, resultante de alteração na sensibilidade do eixo hipotalâmico - pituitário – gonadal<sup>22</sup> ou por alteração da metabolização hepática dos hormônios sexuais. Como parte da testosterona é convertida em estrogênio, importante no equilíbrio entre formação e reabsorção óssea, o hipogonadismo aumenta o risco de osteoporose. O excesso de ferro,



característico da CH por hemocromatose, está relacionado ao hipogonadismo e redução da atividade osteoblástica.<sup>23</sup>

O consumo excessivo de álcool, um dos principais agentes etiológicos da CH, é fator de risco independente para osteoporose. Seu efeito é multifatorial, contribuindo para a osteoporose por inibir a síntese de testosterona ou por comprometer o *status* nutricional, reduzindo os níveis de vitamina D2 e a atividade dos osteoblastos.<sup>24</sup>

O uso crônico de corticoide, frequente no tratamento da hepatopatia auto-imune ou pós-transplante hepático, induz apoptose osteoblástica, prejudica a absorção de cálcio e a ativação da vitamina D, aumenta a excreção urinária de cálcio (hiperparatireoidismo secundário) e reduz a síntese de esteroides sexuais gonadais. Além disso, a miopatia induzida pelo esteroide pode aumentar o risco de quedas.<sup>5</sup> Também prevalente entre portadores de CH, a inflamação crônica pelas hepatites virais também pode comprometer o metabolismo ósseo e favorecer à osteoporose.<sup>25,26</sup>

### 1.3 Abordagem diagnóstica e terapêutica

A densitometria óssea realizada por raios-X de dupla-energia (DXA) de quadril e coluna é a tecnologia mais utilizada para estabelecer ou confirmar o diagnóstico de osteoporose, predizer o risco de fratura e monitorar o tratamento. Através dela a DMO é expressa em valor absoluto ( $\text{g/cm}^2$ ) ou relativo, quando comparada a valores de uma população de mesma idade, sexo e raça (*Z score*) ou a uma população adulta jovem do mesmo sexo (*T score*). A diferença entre a DMO do paciente e da média da população usada como referência dividida pelo desvio padrão é usada para o cálculo desses *scores*. De acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS), em mulheres pós-menopausa e em homens acima de 50 anos os valores de *T score* de coluna e quadril permitem classificar a DMO em normal, osteopenia e osteoporose (Quadro 1).<sup>27</sup> Em mulheres pré-menopausa e em homens com menos de 50 anos, a *International Society for Clinical Densitometry*<sup>28</sup> recomenda a utilização do *Z score* para classificação da DMO em:

- a) Abaixo do estimado para a faixa etária:  $Z \text{ score} \leq -2,00$ ;
- b) Dentro do estimado para a faixa etária:  $Z \text{ score} > -2,00$ .

**Quadro 1** - Definição de Osteoporose pela OMS baseada em DMO

<b>Classificação</b>	<b>T score</b>
Normal	Igual ou superior a -1.0
Osteopenia	Entre -1.0 e -2.5
Osteoporose	Igual ou inferior a -2.5
Osteoporose estabelecida ou grave	Igual ou inferior a -2.5 com 1 ou mais fraturas

A avaliação da DMO deve ser realizada em todos os pacientes com doença hepática crônica, especialmente nos casos avançados, nos candidatos a transplante, nos portadores de CBP e em usuários crônicos de corticosteróide.<sup>29</sup>

Segundo um artigo de revisão sobre osteodistrofia hepática, o tratamento da osteoporose em pacientes com doença hepática crônica, particularmente em portadores de doenças colestáticas, inclui medidas gerais como ingestão adequada de cálcio, vitamina D e atividade física, bem como o controle de fatores de risco: cessar tabagismo e etilismo, prevenir quedas e evitar cafeína, diuréticos, corticoides, colestiramina.<sup>29</sup> Nestes pacientes a Sociedade Americana de Gastroenterologia indica farmacoterapia específica se o T score for menor que -2,5 ou mesmo na osteopenia, caso o paciente faça uso crônico de corticoide ou seja portador de doença colestática, principalmente a CBP, e tenha um ou mais fatores de risco para osteoporose, devido ao seu elevado risco de fratura vertebral nessas condições.<sup>30</sup>

Atualmente, muitas modalidades terapêuticas estão disponíveis para a prevenção e tratamento da osteoporose pós-menopausa. A calcitonina ainda é uma droga pouco utilizada e sua efetividade em pacientes com CH não foi bem estabelecida.<sup>31</sup> Raloxifeno, modulador seletivo do receptor estrogênico, parece ser efetivo em prevenir perda óssea nos pacientes com CBP, mas pode aumentar o risco de eventos tromboembólicos. A indicação de terapia hormonal na CH é

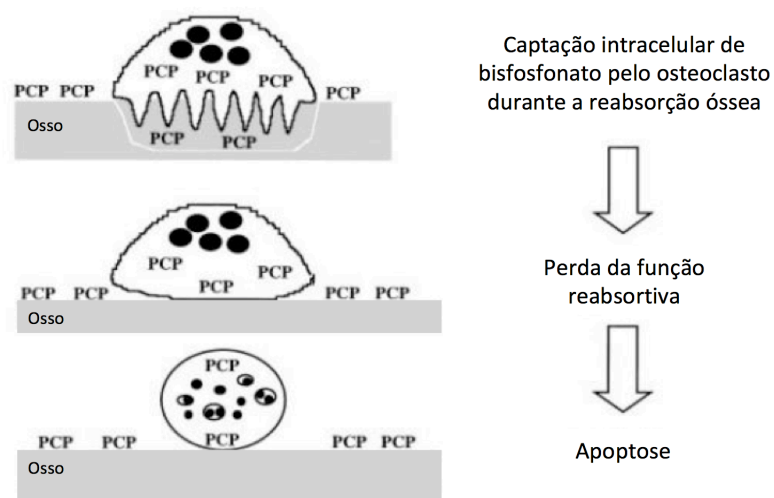
questionável, pois a reposição de estrogênio pode aumentar do risco de doença cardiovascular, câncer de mama e ovário, e a administração de testosterona em homens pode ser hepatotóxica e aumentar o risco de carcinoma hepatocelular.<sup>29</sup>

Apesar dos trabalhos que abordam o tratamento da osteoporose na CH serem poucos e limitados, bisfosfonatos são considerados fármacos efetivos,<sup>29,32</sup> mas faltam estudos quanto à segurança do seu uso nessa população.

#### 1.4 Bisfosfonatos: benefícios e riscos

Os bisfosfonatos são análogos sintéticos de pirofosfatos em que o oxigênio na molécula formada por fósforo e oxigênio (P-O-P) é substituído por carbono, resultando em estrutura mais estável metabolicamente (P-C-P).<sup>33</sup> Como são análogos de pirofosfatos inorgânicos apresentam alta afinidade por tecidos mineralizados. Estas drogas se ligam aos cristais de hidroxiapatita nos sítios de remodelação e induzem à apoptose de osteoclastos, inibindo a reabsorção óssea e permitindo o aumento da DMO,<sup>34</sup> com perfil de segurança favorável em *trials* randomizados e controlados (Figura 1).<sup>35</sup>

**Figura 1** - Mecanismo de ação dos bisfosfonatos



Adaptado de Russel RGG et al.<sup>36</sup> PCP: representação molecular dos bisfosfonatos.

Os bisfosfonatos estão associados à redução do risco de fratura óssea<sup>37-42</sup> e de mortalidade após fratura de quadril, seja na forma endovenosa (ácido zoledrônico)<sup>43</sup> ou oral.<sup>44</sup>

Entretanto seu uso não é isento de riscos. Apesar de bastante controverso ou muito raro, há relação deste medicamento com osteonecrose de mandíbula,<sup>45,46</sup> fibrilação atrial,<sup>40</sup> nefrotoxicidade,<sup>47</sup> reação de fase aguda “influenza-like”,<sup>48</sup> hipocalcemia,<sup>40</sup> lesão hepática,<sup>49</sup> inflamação ocular,<sup>50,51</sup> reações cutâneas,<sup>52</sup> fratura atípica de femur<sup>53</sup> e dor muscular crônica.<sup>54</sup>

Os efeitos colaterais gastrointestinais mais encontrados da terapia oral com bisfosfonatos são disfagia, esofagite e úlcera gástrica, relacionados na maioria das vezes à administração inadequada, como ingestão do comprimido com pouca quantidade de água, decúbito horizontal logo após tomar o medicamento ou retardo do esvaziamento esofágico (ex: estenoses esofágicas e acalasia).<sup>55</sup> A intolerância gastrointestinal, presente em até 21% dos usuários de risedronato, é a principal causa de baixa adesão ao tratamento.<sup>56</sup> Um estudo que avaliou 92 casos de lesão esofágica induzida por droga identificou diferentes padrões endoscópicos: erosões, *kissing ulcers*, múltiplas e pequenas ulcerações com sangramento, principalmente em 1/3 médio esofágico. O sintoma mais comum foi odinofagia (75%) e 15% apresentaram hematêmese. Anti-inflamatório não esteroideal (AINE) foi a droga mais relacionada às lesões esofágicas (41%), enquanto o alendronato foi apenas a 4ª droga de maior risco (9%).<sup>57</sup>

Quanto à segurança entre os bisfosfonatos mais utilizados na prática clínica, um estudo constatou que o risco de úlcera gástrica nas mulheres usuárias de alendronato, na dose diária de 10 mg por via oral é 3,8 vezes maior que nos usuários de risedronato na dose diária de 5 mg via oral.<sup>58</sup> Uma metanálise recente avaliou a efetividade e a segurança de 10 medicamentos utilizados para tratamento de osteoporose pós-menopausa em pacientes não-cirróticos, incluindo bisfosfonatos orais e endovenosos (alendronato, risedronato, ibandronato, clodronato, etidronato, ácido zoledrônico), raloxifeno, PTH, ranelato de estrôncio e denosumab. Todas as drogas foram mais efetivas que o placebo em prevenir fratura vertebral, sendo que o ácido zoledrônico apresentou melhor desempenho. Não houve diferença quanto a eventos adversos de cada droga em relação ao placebo e entre as próprias drogas

analisadas, seja via oral ou endovenosa.<sup>59</sup> Porém o uso endovenoso de ácido zoledrônico está associado a reações infusionais em até um terço dos pacientes, com artralgia e mialgia que podem durar vários dias.<sup>60</sup>

Os possíveis efeitos colaterais gastrointestinais relacionados aos bisfosfonatos orais são motivos de preocupação em pacientes com CH e hipertensão portal devido ao risco hipotético de hemorragia digestiva por ruptura de varizes esofágicas (VE).<sup>61</sup> Alguns autores aconselham, sem sustentação científica suficiente, dar preferência aos bisfosfonatos endovenosos em detrimento aos orais.<sup>62</sup> Entretanto, provavelmente este risco seja superestimado.<sup>5</sup> Um estudo randomizado que incluiu 81 pacientes, sendo 50 deles portadores de infecção pelo vírus da hepatite C (VHC), com apenas 31 cirróticos, objetivando avaliar a eficácia de diferentes agentes anti-osteoporose (risedronato, alendronato, calcitonina, vitamina D), mostrou que bisfosfonatos são os mais efetivos na prevenção da reabsorção óssea em osso cortical e trabecular na CH de etiologia viral, não havendo hemorragia digestiva durante 1 ano de seguimento. Porém apenas 9 desses pacientes foram tratados com risedronato.<sup>63</sup> Os autores de um trabalho indiano de 2016 submeteram pacientes com CH a tratamento de osteoporose com cálcio, vitamina D e ibandronato (150 mg / mês). Houve melhora da DMO detectada pela DXA pós-tratamento e não houve hemorragia neste grupo, porém somente 19 pacientes concluíram o estudo e o tempo de seguimento foi de apenas 6 meses.<sup>64</sup>

## **1.5 Justificativa do estudo**

Apesar de representar um dos maiores desafios para a saúde pública contemporânea, a osteoporose continua subestimada e negligenciada. Dados americanos mostram que apenas 23% das mulheres com mais de 67 anos com fratura relacionada à osteoporose foram submetidas a algum teste de avaliação da DMO ou receberam algum tratamento medicamentoso nos primeiros 6 meses pós-fratura.<sup>65</sup> É possível que essa porcentagem seja ainda menor no Brasil, sobretudo nos pacientes com CH. O diagnóstico precoce e o tratamento adequado desse distúrbio metabólico ósseo nessa população implicaria em prevenção de perda de massa óssea, fraturas e, conseqüentemente, redução de morbidade e mortalidade.

Há muita controvérsia e raros estudos na literatura quanto ao possível risco de hemorragia digestiva por ruptura de VE desencadeada pela terapia oral com bisfosfonato. Portanto, justifica-se melhor avaliação do perfil de segurança destes medicamentos em pacientes com CH e hipertensão portal.



*Hipótese*

## **2 HIPÓTESE**

A hipótese do estudo é que o uso de risedronato oral, na dose semanal de 35 mg, é seguro no tratamento da osteoporose em pacientes com CH e VE de baixo risco de sangramento.





## *Objetivos*

### **3 OBJETIVOS**

O objetivo principal deste estudo foi avaliar a segurança do risedronato oral, na dose de 35 mg semanais, em pacientes portadores de osteoporose e CH com VE pelo período de 1 ano.

Os objetivos específicos foram avaliar a incidência de hemorragia digestiva alta (HDA), úlceras gastroduodenais, gastrites, duodenites e sintomas relacionados ao uso de risedronato.

O objetivo secundário foi avaliar a variação da densidade mineral óssea durante a intervenção.



# *Materiais e métodos*

## 4 MATERIAIS E MÉTODOS

Trata-se de estudo de intervenção controlado, prospectivo, não randomizado, aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (número CAAE 23672413.6.0000.5411, protocolo 089211-2013 – ANEXO A) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu (HC-FMB) da Universidade Estadual Paulista (UNESP), registrado na plataforma ReBEC (Registro Brasileiro de Ensaio Clínicos - UTN: U1111-1176-3982) e que recebeu apoio financeiro da Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP), concessão nº 2016/07117-9.

### 4.1 Participantes

Foram convidados a participar portadores de CH, confirmada através de biópsia ou por características clínicas, laboratoriais e radiológica, atendidos nos ambulatórios de Hepatologia Geral, Hepatologia Especial, Hepatites Virais e Pré-Transplante Hepático do HC-FMB/UNESP, de março de 2014 a fevereiro de 2017.

Foram incluídos os indivíduos que preencheram todos os seguintes critérios:

- Idade maior que 18 anos;
- Diagnóstico confirmado de CH e VE;
- Diagnóstico confirmado de osteoporose ou osteopenia;
- Condições físicas e mentais de ingerir remédios por via oral;
- Concordância em participar do estudo registrada pela assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).

Pacientes potencialmente elegíveis, com diagnóstico de CH e de suas complicações obtidos a partir de dados de prontuário eletrônico, foram inicialmente submetidos à DXA, realizada em aparelho *Discovery QDR Hologic, Inc.* no setor de radiologia do HC-FMB, para detectar alterações da DMO da coluna lombar e/ou quadril. Os resultados foram expressos na forma de desvio-padrão em relação à média da população jovem (T score), utilizado como critério pela OMS para definição de osteoporose e osteopenia (o que não se aplica ao Z score), sendo excluídos os

casos sem alterações ósseas. A seguir foi realizada endoscopia digestiva alta (EDA) no setor de endoscopia do HC-FMB, para comprovar a presença de VE, permitindo assim a inclusão no estudo quando todos os critérios fossem preenchidos. Todos os pacientes incluídos assinaram o TCLE (ANEXO B).

Foram excluídos do estudo os indivíduos que apresentavam pelo menos 1 dos seguintes critérios:

- Doença psiquiátrica grave;
- *Clearance* de creatinina < 30 mL/min;
- Hemorragia digestiva alta nos últimos 2 meses;
- VE ou varizes gástricas (VG) de grosso calibre sem tratamento endoscópico;
- Úlcera péptica ativa;
- Ectasia vascular intensa;
- Estenose esofágica, acalasia ou gastroparesia;
- Uso atual de anti-inflamatórios, anticoagulantes ou bebida alcoólica;
- Gestação ou lactação;
- Neoplasias em esôfago, estômago ou duodeno;
- Hipersensibilidade a bisfosfonatos;
- Contraindicação absoluta à realização de EDA: risco maior que benefícios, perfuração visceral, não cooperação ou não consentimento;
- Encefalopatia hepática que não permitisse garantir que o paciente se mantivesse acordado e colaborativo após o uso de medicações;
- Transplante hepático;
- Uso de terapia de reposição hormonal;
- Hiperparatireoidismo primário.

Entre os critérios de exclusão, o *clearance* de creatinina menor que 30 mL/min é uma contraindicação ao uso de risedronato prevista em bula.

Indivíduos com VE de grosso calibre ou de médio calibre com sinais da cor vermelha (referentes a pequenos vasos dilatados na superfície das VE) na EDA pré-intervenção foram incluídos somente após serem submetidos à ligadura elástica (LE) destas varizes e a uma nova EDA de controle, após 6 a 8 semanas, evidenciando VE de baixo risco de sangramento (VE sequeladas ou de fino calibre).

Nos casos em que houve aumento do calibre das VE durante o estudo, passando a serem classificadas como F2 com sinais da cor vermelha ou F3, foi realizada LE como profilaxia secundária, conforme recomendado. Esse procedimento também foi realizado como profilaxia primária, mesmo em usuários de betabloqueador. Embora ainda não tenham sido mostrados grandes benefícios na combinação de betabloqueador e LE na profilaxia primária, a falta de estudos sobre a segurança quanto ao uso de bisfosfonatos na CH fez com que os casos de alto risco de sangramento fossem submetidos a LE independentemente do uso de betabloqueador.

De acordo com sua condição óssea, os participantes foram alocados nos grupos intervenção ou controle (Figura 2).

## **4.2 Grupo intervenção**

Neste grupo foram incluídos os casos de osteoporose, tratados com risedronato na dose de 35 mg por via oral, semanalmente, durante 1 ano. Todos receberam vitamina D (400 unidades via oral 2 vezes ao dia) e suplementação de cálcio de forma a atingir o valor mínimo de 1200 mg de cálcio por dia pela dieta e/ou por suplementos específicos na forma de comprimidos de carbonato de cálcio, com base no cálculo da ingestão diária de cálcio de cada paciente.

O risedronato foi o bisfosfonato oral escolhido por estar associado a um menor risco de úlceras gástricas.<sup>58</sup> A maioria desses indivíduos adquiriu o medicamento gratuitamente na rede pública de farmácias de auto-custo. Cada participante foi orientado verbalmente e por escrito a ingerir o comprimido em jejum,

pela manhã, sem mastigar ou amassar, com um copo cheio de água (250 ml) e não deitar por, pelo menos, 30 minutos, período este em que deveria ser mantido o jejum (receita médica – ANEXO C). Orientações sobre a importância da dieta adequada e da atividade física foram fornecidas durante consultas com nutricionista, realizadas antes do início e novamente ao final do estudo. Também foram enfatizadas informações sobre os riscos do tabagismo, do etilismo e do uso de anti-inflamatórios, bem como sobre prevenção de quedas.

A adesão e a ocorrência de eventos adversos foram avaliadas em vários momentos ao longo do estudo: nas consultas com nutricionista, nos retornos trimestrais para renovação de receita de risedronato e antes de cada exame endoscópico (no momento pré-intervenção e depois de 6 e 12 meses após início do estudo), conforme o protocolo da coleta de dados (ANEXO D). Em caso de complicações relacionadas ao uso do risedronato, como intolerância gastrointestinal, alergias, hemorragia ou qualquer outro sintoma os indivíduos foram orientados verbalmente e por escrito (ANEXO B) a procurar a equipe médica do ambulatório onde é atendido ou o setor de emergência do HC-FMB para registro de eventos adversos e para tratamento imediato, uma vez que o serviço dispõe de terapia endoscópica 24 horas por dia. Na ocorrência de efeitos colaterais graves ou não controláveis, o tratamento seria interrompido imediatamente.

Além da(s) endoscopia(s) realizada(s) antes da intervenção para detecção de VE, os indivíduos incluídos foram submetidos a pelo menos 1 nova EDA no 6<sup>o</sup> e no 12<sup>o</sup> mês do estudo para reavaliação de segurança. Na ocorrência de VE de grosso calibre durante o estudo ou de médio calibre com sinais da cor vermelha, LE foram realizadas e o uso do risedronato foi interrompido por 1 semana, sendo uma nova EDA de controle agendada após 6 a 8 semanas.

No final do estudo os participantes foram submetidos a nova DXA para análise da DMO e foram convidados a manter o tratamento por pelo menos mais 1 ano, de acordo com o protocolo de outro estudo sendo realizado na instituição.

### **4.3 Grupo controle**

Neste grupo foram incluídos os casos de osteopenia, submetidos ao mesmo tratamento e tempo de seguimento, porém sem risedronato. Receberam as mesmas orientações e as mesmas abordagens endoscópicas e radiológica (DXA). Por motivos éticos não foram incluídos pacientes com osteoporose neste grupo, pois isso resultaria em pacientes já com fraturas, deformidades ou limitações motoras relacionadas à osteoporose deixando de receber o tratamento padrão com bisfosfonato. Ressalta-se ainda que o grau de perda de massa óssea não interfere na segurança do uso de risedronato, que é o objetivo primário do estudo.

### **4.4 Desfechos**

Os desfechos primários avaliados foram os achados endoscópicos: incidência de HDA, úlcera gastroduodenal, gastrite, esofagite e duodenite, além de eventos adversos que tiveram relação com o início do uso do risedronato, como epigastralgia, distúrbio articular e musculoesquelético. Os pacientes que se queixaram de tais distúrbios no primeiro mês de tratamento com risedronato foram analisados quanto à possível relação de causa e efeito. Baseado em um trabalho que avaliou a incidência de eventos adversos musculoesqueléticos em pacientes com osteoporose em uso de alendronato e risedronato oral,<sup>66</sup> foram consideradas relacionadas ao risedronato as queixas que se iniciaram em até 48 horas após o início do tratamento, causando limitações de atividades diárias e sem qualquer outra evidência de causalidade (ex: traumatismo, sobrecarga de peso, infecções), sendo agrupadas em dois grupos: mialgia (dor muscular) e artralgia (dor em articulação).

O desfecho secundário avaliado foi a variação da DMO nos dois grupos durante o estudo.

### **4.5 Avaliação endoscópica**

Todos os exames foram realizados por médicos especialistas em Gastroenterologia da Disciplina de Gastroenterologia do Departamento de Clínica Médica do HC-FMB, em sua maioria realizados pelo próprio autor, obedecendo às



diretrizes da Sociedade Brasileira de Endoscopia Digestiva (SOBED). Os endoscópios utilizados foram os gastroscópios da marca *Olympus*, modelos GIF-Q150 e GIF-Q180. O principal foco foi a identificação e tratamento, quando indicado, de lesões em trato digestivo alto que fossem possivelmente relacionadas ao uso do risedronato.

Para padronização das erosões esofágicas foi utilizada a classificação de Los Angeles de 1994:<sup>67</sup>

- Grau A: uma (ou mais) solução de continuidade da mucosa confinada às pregas mucosas, não maiores que 5 mm cada.
- Grau B: pelo menos uma solução de continuidade da mucosa com mais de 5 mm de comprimento, confinada às pregas mucosas e não contíguas entre o topo de duas pregas.
- Grau C: pelo menos uma solução de continuidade da mucosa contígua entre o topo de duas (ou mais) pregas mucosas, mas não circunferencial (ocupa menos que 75% da circunferência do esôfago).
- Grau D: Uma ou mais solução de continuidade da mucosa circunferencial (ocupa no mínimo 75% da circunferência do esôfago).

Para padronização descritiva das VE, foi utilizada a classificação endoscópica da Sociedade Japonesa de Pesquisa em Hipertensão Portal,<sup>68</sup> que gradua estas varizes de acordo com seu calibre em:

- F1: retilíneas.
- F2: tortuosas, de calibre pouco aumentado (< que 1/3 do lúmen esofágico).
- F3: tortuosas, de grosso calibre (> que 1/3 do lúmen).

A gastropatia hipertensiva portal (GHP) foi classificada de acordo com a classificação de Milão<sup>69</sup> de 1994 em:

- Leve: apenas padrão de mosaico (mucosa de padrão poligonal com área central protusa e circundada por bordas deprimidas), que pode ser graduada em:

- ✓ Leve: centro da aréola róseo.
- ✓ Moderada: enantema no centro da aréola.
- ✓ Intenso: a aréola é toda enantematosa.

- Intensa: presença de manchas vermelhas (com ou sem padrão em mosaico). Inclui lesões planas vermelhas, lesões puntiformes < 1 mm e manchas protusas vermelho-cereja > 2mm.

As gastrites e gastropatias foram classificadas de acordo com o sistema Sidney<sup>70</sup> (Quadro 2).

**Quadro 2** - Classificação endoscópica de gastrites - Sistema Sidney

<b>TOPOGRAFIA</b>	<b>CATEGORIA</b>	<b>GRAU DE INTENSIDADE</b>
Pangastrite	Enantematosa	Leve
Gastrite do antro	Erosiva plana	Moderada
Gastrite do corpo	Erosiva elevada	Intensa
	Atrófica	
	Hemorragica	
	Refluxo	
	Pregas mucosas hiperplásicas	

Para a padronização de úlcera gastro-duodenal, no que se refere ao seu grau de atividade e ciclo evolutivo, foi utilizada a classificação de Sakita<sup>71</sup> (Quadro 3), que estratifica as úlceras em 3 fases: ativa (A), em cicatrização (H) e cicatrizada (S).

**Quadro 3** - Classificação endoscópica da úlcera péptica - Classificação de Sakita

<p>O ciclo evolutivo da úlcera péptica segundo a Classificação de SAKITA é dividido em três estágios: A (de "active"), H (de "healing") e S (de "scar").</p>
<p>O aspecto característico do <b>estágio A</b> é o depósito de fibrina, sendo em A1 a margem edemaciada e em A2 desaparece o edema marginal e forma-se um anel eritematoso. A fibrina é esbranquiçada e espessa.</p>
<p>No <b>estágio H</b> a base já está diminuída, com o depósito central delgado. De H1 para H2 a base diminui e o depósito de fibrina torna-se uma fina película. Na etapa H1 a convergência de pregas é acentuada.</p>
<p>No <b>estágio S</b> já não se vê depósito de fibrina. Em S1 ainda se observa o aspecto avermelhado da cicatriz, que desaparece completamente em S2.</p>

#### 4.6 Cálculo do tamanho amostral

O cálculo do tamanho amostral para avaliar o risco de lesões digestivas foi realizado pelo teste do qui-quadrado ( $\chi^2$ ), que compara a proporção de sujeitos com desfecho dicotômico em 2 grupos.<sup>72</sup> Foram usados os seguintes parâmetros:

H0 (hipótese nula) = o risco de lesões digestivas é igual nos dois tratamentos.

H1 (hipótese alternativa unilateral) = o risco de lesões digestivas é maior pelo uso do risedronato (não haveria sentido em ser usada hipótese alternativa bilateral).

P1 = incidência de lesões digestivas em indivíduos no grupo 1: ignorada pelo fato do estudo ser inédito, sem resultados na literatura.

P2 = incidência de lesões digestivas em indivíduos no grupo 2 = 0,10. Essa incidência pode variar de 10 a 30% ao ano.<sup>73</sup> Para o cálculo foi considerada como 10% ao ano nos casos menos graves.

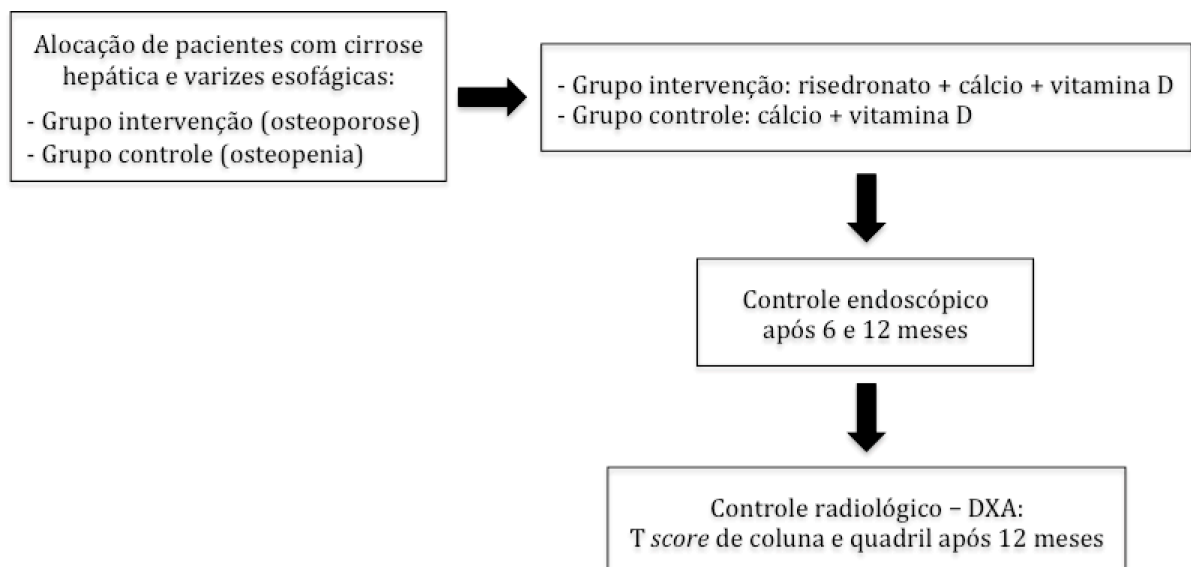
Dessa forma, para estimar o risco no grupo risedronato foram considerados os seguintes dados:

Esofagite é um fator preditor de desfecho grave (hemorragia varicosa) após LE de LE, com OR = 8,89 (1,65-47,78).<sup>74</sup> Além disso, anti-inflamatórios dobram o

risco de hemorragia digestiva em cirróticos,<sup>75</sup> embora também não sejam contraindicados e não causem esofagite, desde que administrados adequadamente (as lesões são principalmente gástricas e em intestino delgado, dependendo da formulação utilizada). Outro dado relevante para o cálculo do tamanho da amostra é que em mulheres sem cirrose os bisfosfonatos causam esofagite e/ou lesões gástricas detectadas por EDA em aproximadamente 10 a 40% dos casos.<sup>58</sup> Diante desses dados, estimou-se que o grupo em uso de risedronato poderia ter até 30% de lesões em trato digestivo alto. Portanto, a magnitude de efeito (diferença entre P1 e P2) seria de 20%, exigindo a inclusão de 58 indivíduos por grupo para que fosse atingido o objetivo principal.

#### 4.7 Desenho do estudo

**Figura 2** – Desenho do estudo





*Análise estatística*

## 5 ANÁLISE ESTATÍSTICA

A partir da coleta e tabulação dos dados da amostra foram avaliadas as seguintes características de cada grupo, possivelmente relacionadas à baixa DMO ou à segurança do uso do risedronato: idade, gênero, raça, tabagismo ativo, fratura prévia por baixo impacto, uso de inibidores de bomba de prótons (IBP), de ácido acetil salicílico (AAS), de prednisona, etiologia da CH, escores de gravidade em doença hepática crônica pré-estudo: a classificação de Child-Pugh<sup>76</sup> (ANEXO E) e o MELD (*Model for End-Stage Liver Disease*)<sup>77</sup> (ANEXO F), além do grau da GHP e das VE pré-estudo, antecedente de esofagite, gastrite, úlceras, duodenite, HDA e LE prévia.

Foram avaliados durante o seguimento a incidência de eventos adversos relacionados ao uso de risedronato, incluindo lesões endoscópicas (esofagite, gastrite, duodenite, úlceras e HDA) e sintomas clínicos (epigastria, artralgia e mialgia). A necessidade de LE durante o estudo também foi contabilizada. Ao final do estudo, foi avaliada a variação da DMO em cada grupo.

Foi aplicado o teste de Mann-Whitney para a comparação de variáveis contínuas entre os grupos (a idade e o MELD). Para avaliação da variação de DMO, foi aplicado o teste t pareado sobre o T score de coluna e quadril de cada grupo, nos momentos pré e pós-estudo, exceto para o T score de quadril no grupo controle, em que foi aplicado o teste de Wilcoxon, pois os valores não tiveram distribuição normal para uso do teste t pareado.

Para as demais variáveis foi aplicado o teste de qui-quadrado para comparação de eventos dicotômicos em grupos independentes, com exceção para resultados muito baixos, submetidos ao teste exato de Fisher: fratura prévia, uso de AAS, de prednisona, Child-Pugh C, grau de varizes, antecedente e incidência de HDA e lesões gástricas (úlceras, esofagites, gastrites, duodenite), LE durante a intervenção, incidência de epigastria, artralgia e mialgia.

O nível de significância adotado foi de 5% ( $p < 0,05$ ). O software utilizado foi o Sigmastat versão 3.5.



# *Resultados*

## 6 RESULTADOS

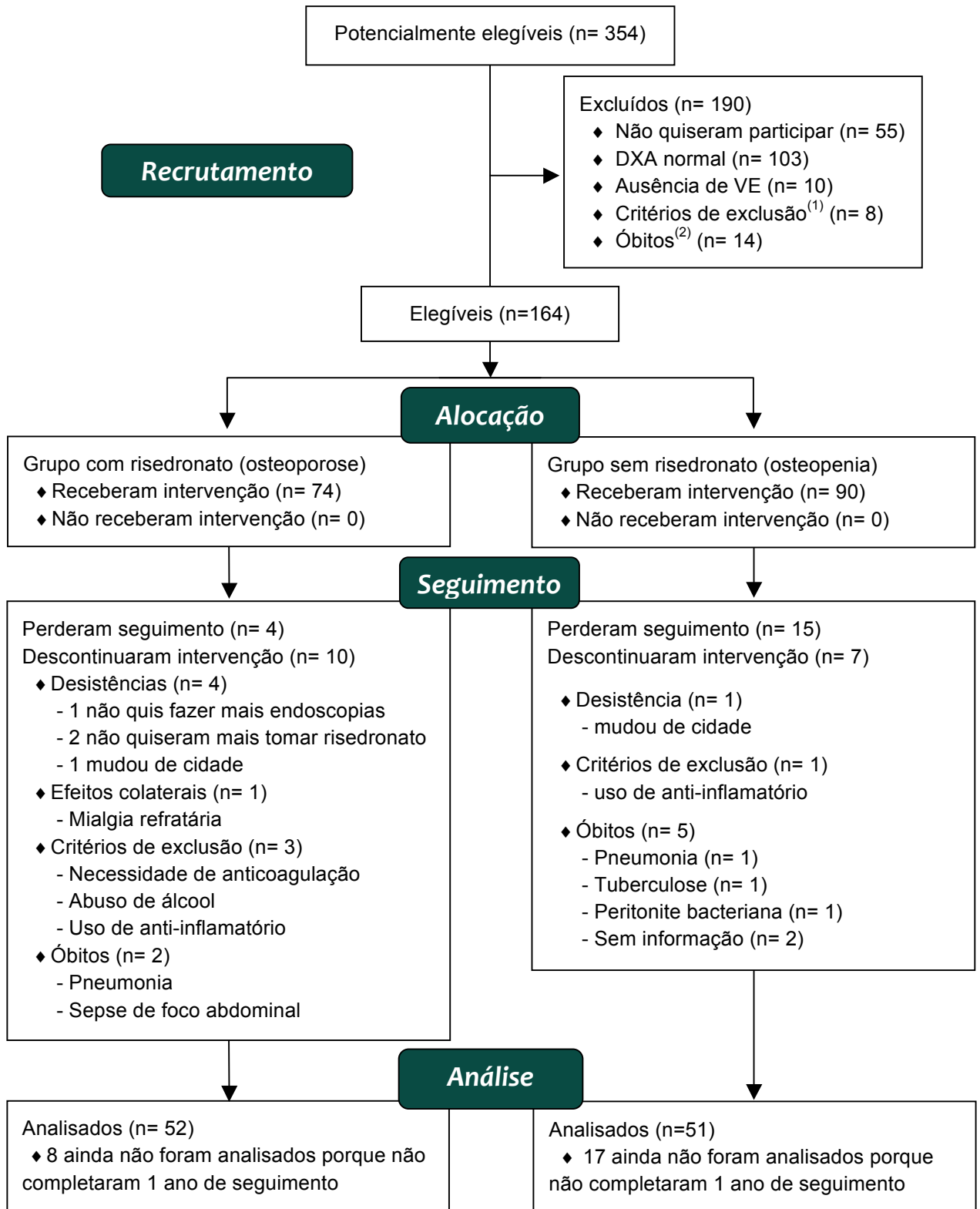
Foram convidados 354 pacientes com CH, mas 55 não quiseram participar (Figura 3). Cento e três não foram incluídos por apresentarem T score normal, 10 por não terem VE e 8 por terem pelo menos 1 critério de exclusão: alcoolismo (n= 2), VG (n= 3), úlcera ativa (n= 1), ectasia vascular intensa (n= 1) e *clearance* de creatinina < 30 (n= 1). Foram registrados 14 óbitos antes da inclusão, causados por pneumonia (n= 7), HDA (n= 1), hemorragia digestiva baixa (n= 1), neoplasia hepática (n= 1) e de cabeça e pescoço (n= 1), endocardite (n= 1), sepse de foco abdominal (n= 1) e sem informação (n= 1).

O total de pacientes com CH submetidos à DXA durante o recrutamento, incluindo aqueles sem VE e aqueles que apresentaram algum critério de exclusão, foi 281. A partir desse valor foi possível a avaliação da prevalência de doença óssea nos pacientes com CH: destes 281 pacientes, 79 eram portadores de osteoporose (28%), 99 de osteopenia (35%) e 103 apresentaram DMO normal (37%).

Os 164 pacientes elegíveis foram alocados de acordo com sua DMO no grupo intervenção (n= 74), formado por portadores de osteoporose, e no grupo controle (n= 90), formado por portadores de osteopenia. Durante o estudo, 4 pacientes perderam seguimento e 10 descontinuaram o tratamento no grupo intervenção pelos seguintes motivos: 4 por desistência (1 paciente não quis fazer mais endoscopias, 2 não quiseram mais tomar risedronato e 1 mudou-se para Sergipe), 1 por efeito colateral (mialgia causada pelo risedronato, sem melhora com analgésicos ou relaxantes musculares), 3 por critérios de exclusão (necessidade de anticoagulação, abuso de álcool e uso de anti-inflamatório por dores no tórax após queda da própria altura) e 2 por óbito (por pneumonia e por sepse de foco abdominal). No grupo controle, 15 pacientes perderam seguimento e 7 descontinuaram o tratamento pelos seguintes motivos: 1 por desistência (mudança de cidade), 1 por critério de exclusão (iniciou uso de anti-inflamatórios por lombalgia) e 5 por óbito, cujas causas foram: pneumonia, tuberculose, peritonite bacteriana espontânea e outros 2 casos dos quais não foram obtidas informações (Figura 3).



**Figura 3** - Fluxograma de triagem, inclusão e exclusão de pacientes



<sup>(1)</sup>Alcoolismo (n= 2), varizes gástricas (n= 3), úlcera ativa (n= 1), ectasia vascular intensa (n= 1), *clearance* de creatinina < 30 (n= 1). <sup>(2)</sup>Pneumonia (n= 7), hemorragia digestiva alta (n= 1), hemorragia digestiva baixa (n= 1), neoplasia hepática (n= 1), de cabeça e pescoço (n= 1), endocardite (n= 1), sepsis de foco abdominal (n= 1), sem informação (n= 1). VE: varizes esofágicas.

Portanto foram analisados até o momento 52 indivíduos no grupo intervenção e 51 no grupo controle. Todos eles foram submetidos a pelo menos 2 endoscopias (no 6º e 12º mês), DXA pré e pós-estudo e questionados sobre ocorrência de eventos adversos antes de cada EDA, durante renovação de receita de risedronato e consulta com nutricionista. Oito indivíduos no grupo intervenção e 17 no grupo controle ainda não foram submetidos à análise porque não completaram 1 ano de seguimento.

### **5.1 Características iniciais dos participantes**

Em relação aos dados epidemiológicos e características iniciais pré-estudo (Tabela 1), os resultados preliminares deste estudo mostram que a média etária foi de 60 (variando entre 27 e 76 anos) e 56 (variando entre 30 e 73 anos) nos grupos intervenção e controle, respectivamente, com diferença estatisticamente significativa entre eles ( $p= 0,042$ ). Houve diferença significativa também em relação ao sexo, com maior proporção de mulheres no grupo intervenção ( $p= 0,007$ ). Em relação à etnia, a grande maioria dos indivíduos era caucasiana (87% e 96% nos grupos intervenção e controle, respectivamente), sem diferença significativa entre os grupos ( $p= 0,160$ ). Havia 4 indivíduos pardos, 2 negros e 1 oriental no grupo intervenção e 2 pardos no grupo controle. Também não houve diferença entre os grupos em relação à proporção de tabagistas ( $p= 0,456$ ), em relação ao antecedente de fraturas ósseas ( $p= 0,112$ ) ou ao uso prévio de medicações como IBP ( $p= 0,094$ ), AAS ( $p= 0,363$ ) e prednisona ( $p= 0,678$ ).

O VHC foi a principal causa de CH no grupo intervenção (58%), enquanto o álcool foi o principal agente etiológico no grupo controle (43%). Houve diferença significativa entre os grupos somente em relação à etiologia alcoólica ( $p < 0,001$ ). Entre as etiologias menos frequentes de CH identificadas nos grupos intervenção e controle, respectivamente, estão: hepatite auto-imune (8% e 4%), doença hepática gordurosa não alcoólica (10% e 6%) e vírus da hepatite B (4% e 8%). Foram incluídos 1 caso de cirrose biliar secundária e hemocromatose no grupo osteoporose, além de 1 caso de colestase intrahepática familiar tipo III e 2 casos de cirrose criptogênica no grupo controle. Não houve diferença significativa entre os grupos em relação às etiologias menos frequentes ( $p= 0,814$ ).

**Tabela 1** - Comparação das características iniciais dos dois grupos

Variáveis	Intervenção (n=52)	Controle (n=51)	p
Idade (anos)	60 (27-76)	56 (30-73)	0,042 <sup>(1)*</sup>
Homens (%)	44	71	0,007 <sup>(2)*</sup>
Mulheres (%)	56	29	
Caucasianos (%)	87	96	0,160 <sup>(2)</sup>
Não caucasianos (%)	13	4	
Tabagistas (%)	21	27	0,456 <sup>(2)</sup>
Fratura prévia (%)	12	2	0,112 <sup>(3)</sup>
Usuários de IBP (%)	63	47	0,094 <sup>(2)</sup>
Usuários de AAS (%)	2	6	0,363 <sup>(3)</sup>
Usuários de prednisona (%)	8	4	0,678 <sup>(3)</sup>
Cirroze por hepatite C (%)	58	31	0,627 <sup>(2)</sup>
Cirroze por álcool (%)	12	43	<0,001 <sup>(2)*</sup>
Cirroze por outras causas (%)	30	26	0,814 <sup>(2)</sup>
Child-Pugh A (%)	81	63	0,949 <sup>(2)</sup>
Child-Pugh B (%)	17	31	0,151 <sup>(2)</sup>
Child-Pugh C (%)	2	6	0,357 <sup>(3)</sup>
MELD	9,6 (5,9-15,5)	10,3 (6,5-19)	0,047 <sup>(1)*</sup>
GHP intensa (%)	12	8	0,764 <sup>(2)</sup>
VE com sequelas de LE (%)	33	55	0,043 <sup>(3)*</sup>
VE de fino calibre (%)	56	43	0,317 <sup>(3)</sup>
VE de médio calibre (%)	11	2	0,112 <sup>(3)</sup>
Esofagite pré-estudo (%)	10	6	0,715 <sup>(3)</sup>
Gastrite pré-estudo (%)	29	24	0,498 <sup>(3)</sup>
Úlceras pré-estudo (%)	2	2	1,000 <sup>(3)</sup>
Duodenite pré-estudo (%)	2	8	0,362 <sup>(3)</sup>
HDA varicosa pré-estudo (%)	23	37	0,024 <sup>(3)*</sup>
HDA não varicosa pré-estudo (%)	2	2	1,000 <sup>(3)</sup>
LE prévia (%)	38	50	0,419 <sup>(3)</sup>

<sup>(1)</sup>Teste de Mann-Whitney. <sup>(2)</sup>Teste de qui-quadrado. <sup>(3)</sup>Teste exato de Fisher. \*Com significância estatística. Valores expressos em médias, exceto para variáveis categóricas que foram expressas em percentagem. IBP: inibidor de bomba de prótons. AAS: ácido acetil salicílico. MELD: *model for end-stage liver disease*. GHP: gastropatia hipertensiva portal. VE: varizes esofágicas. LE: ligadura elástica. HDA: hemorragia digestiva alta.

A maioria dos indivíduos tinha classificação de Child-Pugh A (81% e 63% dos indivíduos dos grupos intervenção e controle, respectivamente). Apenas 2 integrantes do grupo intervenção e 8 integrantes do grupo controle tinham ascite (apenas 1 com ascite moderada e 1 com ascite tensa, ambos no grupo controle). Seis indivíduos do grupo intervenção e 7 no grupo controle tinham encefalopatia hepática, todas classificadas como *covert* (mínima ou grau 1). Não houve diferença

entre os grupos quanto à classificação de Child-Pugh ( $p= 0,123$ ), mas sim quanto ao MELD ( $p= 0,047$ ), que foi maior no grupo controle.

Não houve diferença estatística entre os grupos quanto à proporção de casos de GHP intensa ( $p= 0,764$ ).

A maioria dos indivíduos de ambos os grupos tinha varizes esofágicas com baixo risco de sangramento, ou seja, de fino calibre ou com sequelas de LE: 89% no grupo intervenção e 98% no grupo controle, sendo que neste grupo a proporção de indivíduos com varizes sequeladas foi estatisticamente significativa ( $p= 0,043$ ). Metade dos indivíduos do grupo controle já havia sido submetida à LE previamente contra 38% do grupo intervenção, e houve diferença significativa entre os grupos em relação ao antecedente de HDA varicosa, que foi maior no grupo controle ( $p = 0,024\%$ ) (Tabela 1). Vinte e sete indivíduos (52%) do grupo intervenção e 30 (59%) do grupo controle já faziam uso de betabloqueador antes de serem incluídos.

Não houve diferença significativa entre os grupos em relação aos antecedentes de esofagite, gastrite, úlceras, duodenite e HDA não varicosa, sendo que a proporção de indivíduos com antecedente de úlcera e HDA não varicosa foi exatamente a mesma nos 2 grupos.

## **5.2 Achados endoscópicos e eventos adversos durante o estudo**

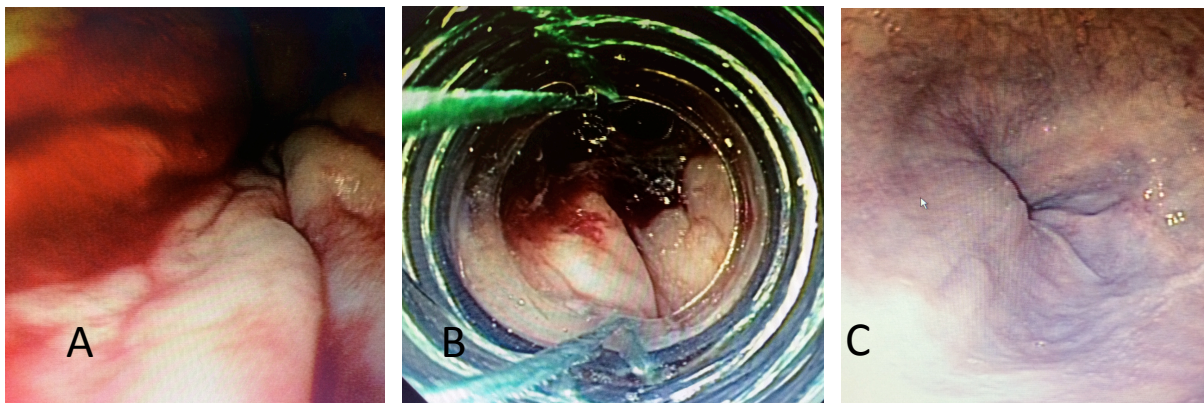
Houve apenas 2 casos de HDA durante o estudo e elas ocorreram apenas no grupo controle (Tabela 2). Um desses casos ocorreu em um indivíduo sem antecedente de HDA, com VE de fino calibre na EDA antes do estudo (sem uso de betabloqueador), com classificação Child-Pugh A e MELD 7,5. O outro caso de HDA foi secundária à queda de anel de LE em uma paciente com antecedente de HDA varicosa, que já usava betabloqueador, com VE de fino calibre e classificação Child-Pugh B e MELD 15,28 no antes do início do estudo (Figura 4). Os dois casos foram tratados com sucesso através de LE. Não houve diferença significativa entre os grupos em relação à incidência de HDA ( $p= 0,495$ ).

**Tabela 2** - Comparação das incidências de achados endoscópicos e eventos adversos entre os grupos intervenção e controle em 1 ano.

Variáveis	Intervenção (n= 52)	Controle (n= 51)	p*
HDA	0	2	0,495
Úlcera gastroduodenal	1	1	1,000
Esofagite	7	3	0,318
Gastrite erosiva	10	15	0,384
Duodenite	5	6	1,000
LE durante intervenção	3	9	0,264
Epigastralgia	11	4	0,092
Artralgia	4	1	0,031**
Mialgia	4	0	0,006**

\*Teste exato de Fisher. \*\*Com significância estatística. Valores expressos em frequência absoluta. HDA: hemorragia digestiva alta. LE: ligadura elástica.

**Figura 4** - Imagens endoscópicas de indivíduo do grupo controle com hematêmese. A: Varizes esofágicas de médio calibre com sangramento ativo por queda de banda elástica; B: Tratamento com ligadura elástica; C: Varizes esofágicas sequeladas 2 meses pós-procedimento



Fonte: imagens registradas pelo autor.

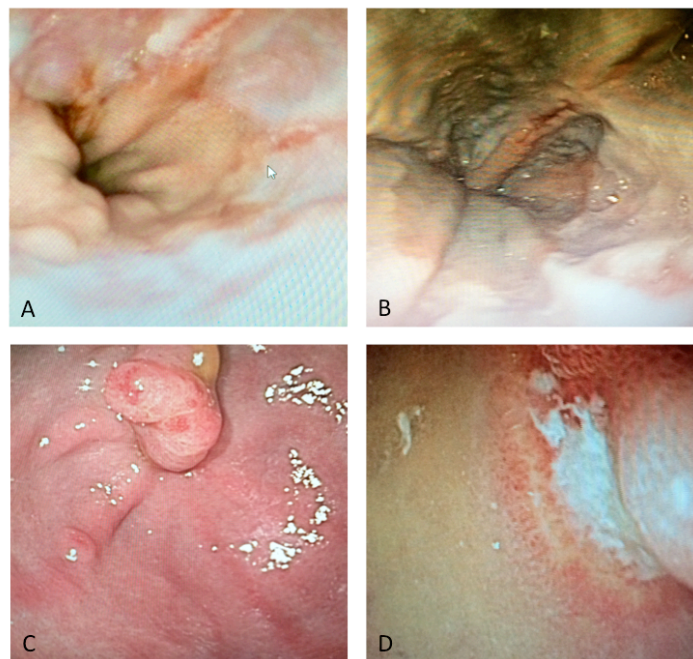
Foram necessárias mais sessões de LE no grupo controle por aumento de calibre das VE, porém sem significância estatística. Apenas 3 participantes (6%) do grupo intervenção foram submetidos a LE durante o estudo por aumento do calibre das VE, todos sem antecedentes de HDA (profilaxia primária), sendo que 2 deles já usavam betabloqueador.

No grupo controle, 9 indivíduos (18%) tiveram aumento de calibre das VE e necessidade de LE durante o estudo, sendo 6 como profilaxia primária e 3 como secundária. Nos 6 casos de profilaxia primária com LE, metade já usava betabloqueador. Nos 3 casos submetidos à LE como profilaxia secundária, 1 deles ainda não usava betabloqueador.

O percentual de indivíduos com GHP intensa na última EDA do estudo foi de 15% e 12% nos grupos intervenção e controle, respectivamente, *versus* 12% e 10% na EDA pré-intervenção. Não houve hemorragia por GHP durante o estudo.

Houve 1 caso de úlcera duodenal no grupo intervenção (Figura 5D), com fundo limpo e classificação de Sakita A1, cuja pesquisa de *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) foi negativa em biópsias endoscópicas de corpo e antro, submetidas à análise histopatológica, conforme recomendações.<sup>78</sup> O indivíduo em questão era usuário de AAS. No grupo controle também houve 1 caso de úlcera duodenal com fundo limpo, classificação Sakita A2, sem uso prévio de AAS e sem infecção por *H. pylori*. Não houve diferença entre os grupos em relação à incidência de úlceras ( $p= 1,000$ ).

**Figura 5** - Lesões endoscópicas em indivíduos do grupo intervenção. A e B: Esofagite erosiva; C: Gastrite erosiva de antro; D: Úlcera duodenal



Fonte: imagens registradas pelo autor.

Ocorreram 7 casos de esofagite erosiva no grupo intervenção, sendo 1 deles grau B e outro grau C pela classificação de Los Angeles. Houve apenas 3 casos de esofagite no grupo controle, todos grau A de Los Angeles. Não houve diferença entre os grupos em relação à incidência de esofagites.

A incidência de gastrite erosiva no grupo intervenção foi de 10 casos (19%), dos quais 6 foram submetidos à pesquisa de *H. pylori*: 4 foram positivas e 2 foram negativas. O único indivíduo que tomava AAS no grupo intervenção não teve gastrite erosiva. A incidência no grupo controle foi de 15 casos, dos quais apenas 7 foram submetidos à pesquisa de *H. pylori*, que foi positiva apenas em 3 deles. Nenhum dos 3 pacientes do grupo controle que usavam AAS tiveram gastrite erosiva. Não houve diferença entre os grupos em relação à incidência de gastrite erosiva ( $p= 0,384$ ). A presença de graus distintos de GHP nos pacientes deste estudo impossibilitou a diferenciação entre o enantema da hipertensão portal do enantema por outras causas. Portanto, foram registrados apenas os casos de gastrite erosiva e não os outros tipos de gastrite.

Não houve diferença estatística entre os grupos quanto à incidência de duodenites ( $p= 1,000$ ), fossem elas do tipo erosiva ou enantematosa, que ocorreram em 5 casos do grupo intervenção e 6 do grupo controle.

Epigastria foi a queixa mais frequente dos pacientes em ambos os grupos (Tabela 2), principalmente no grupo intervenção (11 casos no grupo intervenção e 4 casos no grupo controle), embora sem diferença estatística ( $p= 0,092$ ). Os 11 pacientes com queixas dispépticas do grupo intervenção foram submetidos à pesquisa de *H. pylori*, mas a maioria foi negativa (6 casos). Houve melhora dos sintomas após a orientação sobre dieta, administração correta de risedronato e prescrição, otimização de dose ou mudança de classe de IBP. Estes indivíduos também receberam tratamento para infecção por *H. pylori* quando a pesquisa era positiva (5 casos, todos do grupo intervenção), com doses diárias de 2 g de amoxicilina e 1 g de claritromicina, por via oral, por 1 semana.

As queixas menos frequentes foram artralgia (4 casos no grupo intervenção e 1 no grupo controle) e mialgia (4 casos, todos nos usuários de risedronato), com diferença estatística entre os grupos ( $p= 0,031$  e  $p= 0,006$  para artralgia e mialgia, respectivamente). Houve melhora dessas queixas com analgésicos (ex: dipirona e

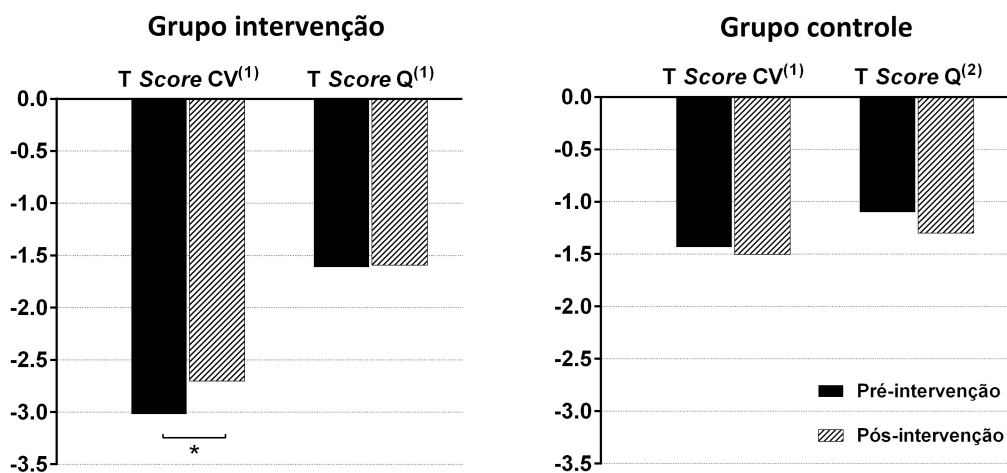
paracetamol) ou relaxante muscular (ciclobenzaprina). Uma paciente foi excluída durante o seguimento por mialgia refratária (grupo intervenção).

Em relação à suplementação de cálcio, não houve diferença entre os grupos na proporção de pacientes que optaram por tomar comprimidos de carbonato de cálcio via oral durante o estudo (37% no grupo 1 *versus* 31% no grupo 2) em relação aos que preferiram seguir a recomendação nutricional de dieta com alto teor de cálcio ( $p= 0,580$ ).

### 5.3 Análise óssea

Na comparação entre os valores de T score de coluna vertebral foi identificado ganho de massa óssea no grupo intervenção: T score -3,2 e -2,7 pré e pós-tratamento, respectivamente ( $p= 0,001$ ), sem mudança significativa do T score de quadril nesse grupo ( $p= 0,746$ ). No grupo controle, a comparação do T score de coluna ( $p= 0,442$ ) e quadril ( $p= 0,073$ ) não mostrou alteração da massa óssea durante o estudo (Figura 6). Não ocorreram fraturas relacionadas à osteoporose durante o seguimento.

**Figura 6** - Análise da variação da densidade mineral óssea nos grupos intervenção e controle durante 1 ano



<sup>(1)</sup>Teste t pareado. <sup>(2)</sup>Teste teste de Wilcoxon. \*Estatisticamente significativa ( $p= 0,001$ ). CV: coluna vertebral. Q: quadril.





## *Discussão*

## 7 DISCUSSÃO

O estudo comprova a alta prevalência de osteoporose e osteopenia na CH, mesmo em pacientes com cirrose compensada, mostrando a importância do rastreamento de perdas ósseas nessa população. Os resultados analisados até o momento mostram que pacientes com CH compensada e VE de baixo risco de sangramento, ao receberem tratamento de osteoporose com risedronato oral, não tiveram hemorragia digestiva. Além disso, a incidência de lesões endoscópicas possivelmente atribuíveis ao risedronato não foi diferente da encontrada no grupo controle, e as queixas de epigastralgia, mialgia e artralgia foram pouco frequentes e tratáveis na maioria das vezes. O risedronato promoveu ganho de massa óssea, melhorando o T score da coluna lombar na osteoporose, mostrando que além da segurança documentada no estudo o medicamento também atingiu seu objetivo secundário de aumentar a densidade óssea, mesmo no intervalo de um ano.

Dados na literatura sobre segurança dos bisfosfonatos em pacientes com CH sempre foram limitados a raros trabalhos cujo objetivo primário era a análise da efetividade de drogas a partir de amostras limitadas, com menos de 20 pacientes em uso do medicamento.<sup>63,64</sup> Portanto, este estudo prospectivo e controlado torna-se relevante pelo enfoque dado à segurança, pelo número de casos analisados e pelo potencial efeito prático imediato. Ao contrário do que antes era recomendado sem embasamento adequado, os resultados obtidos sugerem que o risedronato não aumenta o risco de desfechos graves como HDA, desde que sejam pacientes que usem o medicamento corretamente, tenham cirrose compensada e VE de baixo risco de sangramento. Portanto este trabalho contribui para incentivar e otimizar o tratamento desses pacientes, muitos dos quais eram privados de receber bisfosfonatos por um temor que, de acordo com os dados observados, poderia ser superestimado.

Estudos clínicos longitudinais envolvendo pacientes com CH são limitados pela elevada morbi-mortalidade de suas complicações, bem como pelo baixo grau de adesão ao tratamento, já constatado por alguns autores.<sup>79,80</sup> As perdas de pacientes durante o seguimento refletem essas limitações, apesar da checagem frequente da adesão ao tratamento durante o estudo. Houve 7 óbitos durante o estudo, nenhum deles relacionados ao risedronato, sendo a maioria por infecções,

demonstrando assim o impacto da disfunção imunológica, considerada como complicação grave da CH.<sup>81</sup>

Houve 19 casos de perda de seguimento, algumas desistências por recusa em tomar medicamentos e exclusões por uso de álcool e AINE. Este comportamento é frequente nessa população. Em trabalho prospectivo que avaliou a adesão de cirróticos a tratamentos medicamentosos, menos de 15% seguiam corretamente as recomendações terapêuticas e não abandonavam o tratamento.<sup>79</sup> Apesar dessas limitações, dos 164 pacientes elegíveis, 103 concluíram o estudo e 25 ainda continuam participando. A taxa de perda foi de 22%, balanceada entre os grupos (9% no grupo intervenção e 13% no grupo controle).

A média etária (60 anos) e a proporção de mulheres (56%) foi maior no grupo intervenção, compatível com o fato de que idade avançada e sexo feminino são fatores de risco para perda de massa óssea e, portanto, para osteoporose. Na população geral, aos 60 anos, metade das mulheres brancas já possuem osteoporose ou osteopenia.<sup>60</sup> A prevalência de 63% de perda de massa óssea (osteoporose ou osteopenia) identificada no presente estudo reforça o fato da CH ser um fator de risco adicional para osteoporose.

Etnia branca também é um fator de risco para osteoporose<sup>29</sup> e, portanto, já era esperado o predomínio de caucasianos em ambos os grupos. Da mesma forma, tabagismo constitui um fator de risco clássico. Um estudo transversal brasileiro avaliou a prevalência e fatores de risco para osteoporose em 999 mulheres com mais de 45 anos submetidas à DXA. Foi constatado que 34,2% das pacientes com osteoporose eram tabagistas.<sup>82</sup> Neste estudo, aproximadamente 25% dos indivíduos com osteoporose ou osteopenia eram tabagistas.

O uso de IBP vem aumentando significativamente e, com ele, o receio de seus possíveis eventos adversos. A Sociedade Americana de Geriatria recomenda evitar o uso prolongado de IBP por mais que 8 semanas pelo potencial risco de perda de massa óssea e fraturas.<sup>83</sup> Apesar de não ter sido observada diferença significativa entre os grupos, 6 indivíduos no grupo intervenção e 1 no grupo controle sofreram fraturas relacionadas à osteoporose antes do estudo. Desses 7 casos, 4 usavam IBP cronicamente. Um artigo de revisão mostrou que o mecanismo pelo qual IBP pode levar à redução de massa óssea ainda não está bem estabelecido,

mas a principal hipótese é por redução na absorção intestinal de cálcio ou por efeito direto do IBP sobre a DMO.<sup>84</sup>

Diversos estudos observacionais mostram a relação entre uso de IBP e o risco de fraturas, mas faltam *trials* randomizados controlados para estabelecer relação de causa e efeito.<sup>84</sup> Mais da metade do grupo intervenção (63%) e quase metade do grupo controle foi composta por usuários crônicos de IBP. De fato a prevalência de doença do refluxo gastroesofágico (DRGE) é alta (64%) em pacientes com CH e hipertensão portal.<sup>85</sup> Entretanto, a secreção ácida gástrica é baixa na CH devido à GHP e, considerando que o IBP é metabolizado no fígado, o uso de IBP nestes pacientes deve ser cauteloso.<sup>86</sup> A supressão ácida pelo IBP pode ainda aumentar o risco de peritonite bacteriana espontânea na CH avançada.<sup>87</sup> Portanto, os resultados sobre a frequência do uso de IBP por pacientes com CH e osteoporose reforçam a necessidade de maior vigilância quanto às indicações de IBP nestes pacientes.

Grande parte dos pacientes recrutados pertenciam ao Ambulatório de Hepatites Virais do HC-FMB, referência regional no tratamento desta infecção. A hepatite C foi a principal causa de CH no grupo intervenção (58%) e o álcool foi a causa mais frequente no grupo controle (43%). Ao comparar a prevalência de osteoporose e osteopenia em pacientes com CH avançada por álcool *versus* VHC, um estudo mostrou que pacientes com VHC apresentavam menor DMO que ex-usuários de álcool.<sup>88</sup> O álcool é um fator de risco multifatorial para perda de massa óssea.<sup>21</sup> Entretanto, estudos epidemiológicos sugerem que o VHC também seja capaz de reduzir a DMO e aumentar o risco de fraturas, pois a resposta virológica sustentada aumenta o T score e o Z score em pacientes com VHC.<sup>25</sup> Além disso, uma revisão sistemática de 2018 demonstrou aumento no risco de fraturas em pacientes com VHC, com risco relativo de 1,53 (IC 95% 1,09 – 2,14).<sup>26</sup> No grupo intervenção a maioria dos pacientes portadores de VHC era do sexo feminino (57%), sabidamente fator de risco para osteoporose, enquanto no grupo controle as mulheres eram minoria (37%) entre portadores de VHC.

Está bem estabelecida na literatura a correlação entre a gravidade da CH e a perda de massa óssea.<sup>89</sup> Como a maioria dos pacientes incluídos tinha CH compensada, mais de 80% dos indivíduos de ambos os grupos apresentavam VE de

fino calibre e/ou com sequelas de LE. Essas características provavelmente contribuíram para a baixa incidência de HDA. Entretanto, os valores do MELD foram maiores no grupo controle ( $p= 0,047$ ), indicando doença hepática mais avançada nesse grupo. Ao comparar a CH por álcool e por VHC, Mankam et al.<sup>90</sup> concluiu que uso abusivo de álcool está associado a um risco maior de descompensação da doença hepática crônica (*odds ratio*= 1,75, IC 95% 1.11-2.75,  $p< 0,02$ ). Como a proporção de indivíduos com CH de etiologia alcoólica foi maior no grupo controle, estes estariam mais propensos à descompensação. Um artigo de revisão mostrou que são fatores de risco para ruptura de VE o gradiente de pressão portal, o calibre aumentado e a presença de sinais da cor vermelha.<sup>91</sup> Desta forma, os indivíduos do grupo controle, por terem MELD mais elevado, com predomínio de CH por álcool, teriam maior gradiente de pressão portal, o que pode ter contribuído para a ocorrência de hemorragia varicosa e para a maior necessidade de LE durante o estudo neste grupo. Essas diferenças entre os grupos poderiam justificar, nas características iniciais (Tabela 1), a proporção maior de indivíduos submetidos a LE no grupo controle, bem como a quantidade maior de VE com sequelas de LE neste grupo, com diferença estatisticamente significativa ( $p= 0,043$ ).

De acordo com estudos prévios, não há correlação entre ruptura de VE e uso de AINE.<sup>92</sup> De forma semelhante, poderia ser inferido que o uso de bisfosfonatos também não causa ruptura de VE. Yoshida *et al* sugere que a presença de VE se correlaciona a episódios de refluxo, embora não esteja claro se estes episódios de refluxo aumentariam o risco de ruptura dessas varizes.<sup>91</sup> Portanto é pouco provável que erosões esofágicas causadas por bisfosfonatos, semelhantes às erosões encontradas na DRGE, levem à hemorragia varicosa. No presente estudo não houve diferença entre os grupos em relação à incidência de esofagite erosiva (Tabela 3). Deve ser ressaltado que, ao contrário das hemorragias por VE, o sangramento por VG está associado ao uso ocasional de AINE's na semana que antecedeu o sangramento.<sup>91</sup> Por isso, para segurança dos pacientes, foi essencial ter considerado a presença de VG e uso de AINE's como critérios de exclusão.

A prevalência de úlcera gástrica ajustada para sexo e idade é significativamente maior em pacientes com CH (20,8%) do que em indivíduos sem cirrose (4%), sendo o gradiente de pressão portal seu único preditor.<sup>92</sup> Os 2 indivíduos que tiveram úlceras durante o estudo não estavam infectados por *H.*

*pylori* e não apresentaram hemorragia. Parece mais provável que o único caso de úlcera do grupo intervenção esteja mais relacionado ao uso de AAS e/ou à hipertensão portal do que ao uso de risedronato.

Da mesma forma, a hipertensão portal contribui para a ocorrência de gastrites erosivas. Um trabalho avaliou achados endoscópicos em 60 pacientes com hipertensão portal (com e sem CH) e encontrou prevalência de 27% de gastrite erosiva.<sup>93</sup> Outro estudo com objetivos semelhantes avaliou 169 pacientes com CH e identificou prevalência de 32% de erosões gástricas, havendo correlação direta dos achados endoscópicos com a dosagem de anticorpo anti-*H. pylori* IgG.<sup>94</sup> Por outro lado, um estudo mostrou que em cirróticos com gastrite erosiva e infecção por *H. pylori* a erradicação da bactéria com antibióticos não melhorou a gastrite erosiva à endoscopia, sugerindo que o *H. pylori* tenha pouca influência na patogenia das erosões gástricas em pacientes com CH.<sup>95</sup> Embora sem diferença significativa entre os grupos, a incidência de gastrite erosiva foi menor no grupo intervenção e, portanto, o uso do risedronato parece ter tido pouca influência nesse desfecho. Também não houve diferença entre os grupos em relação ao uso oral de carbonato de cálcio ( $p=0,580$ ), prednisona ( $p=0,678$ ) ou de AAS ( $p=0,363$ ), e nem em relação à proporção de pacientes com GHP intensa pré-estudo ( $p=0,764$ ). Dos 6 indivíduos do grupo intervenção com gastrite erosiva e submetidos à pesquisa de *H. pylori*, a pesquisa foi positiva em 4 casos, enquanto dos 7 participantes do grupo controle com gastrite erosiva e submetidos à pesquisa de *H. pylori*, em apenas 3 casos ela foi positiva, sugerindo um papel pouco significativo da bactéria nesse tipo de gastrite em cirróticos, como demonstrado por Balzano A et al.<sup>95</sup> Portanto, assim como ocorre com as úlceras, é provável que a hipertensão portal exerça papel mais relevante na patogênese das erosões gástricas do que o *H. pylori* ou o risedronato.

A queixa mais frequente durante o estudo foi a epigastralgia, porém sem diferença significativa entre os grupos. Por existir correlação entre dispepsia e *H. pylori*, o consenso brasileiro<sup>78</sup> recomenda a erradicação desta bactéria nos pacientes com dispepsia funcional (grau de recomendação A, nível de evidência 1A), mas não há orientação específica para pacientes com CH. Um estudo que comparou a prevalência de dispepsia funcional entre pacientes com e sem VHC encontrou taxa maior nos portadores do vírus (66% *versus* 29%), sobretudo naqueles com fibrose hepática mais avançada.<sup>96</sup> No grupo intervenção, todos os pacientes com

epigastria foram submetidos à pesquisa de *H. pylori*, e de 11 pacientes apenas 5 tinham essa infecção. No grupo controle, dos 14 pacientes submetidos à pesquisa de *H. pylori*, nenhum tinha epigastria e só 3 estavam infectados pela bactéria.

Apesar da pequena amostra analisada, associações entre queixas dispépticas, presença de *H. pylori*, esofagite e gastrite erosiva não foram consistentes. Dos 10 indivíduos com gastrite erosiva no grupo intervenção, apenas 2 (20%) tiveram epigastria, e nenhum dos 15 com gastrite erosiva no grupo controle referiram epigastria. Dos 5 casos de esofagite no grupo intervenção e dos 3 no grupo controle, apenas 1 indivíduo em cada grupo referiu tal queixa. Não foi possível inferir qualquer relação entre uso de AAS e epigastria pelo baixo número de usuários.

Bisfosfonatos são os medicamentos mais prescritos para tratamento da osteoporose,<sup>97</sup> porém seus efeitos colaterais são pouco publicados. Um estudo que comparou a efetividade e segurança da dose diária *versus* semanal de risedronato por 1 ano em 289 mulheres pós-menopausa, sem CH, identificou que 11 pacientes do grupo dose semanal (7,6%) e 9 no grupo dose diária (6,3%) descontinuaram o tratamento por eventos adversos, sendo que 2 desses eventos foram considerados graves: 1 caso de úlcera esofágica e 1 caso de necrose de mandíbula após extração dentária.<sup>31</sup> No presente estudo, apenas 1 paciente descontinuou o tratamento por mialgia intensa, que se iniciava horas após tomar o risedronato, durava vários dias e melhorava com a interrupção do tratamento, refratária a analgésicos. A incidência de mialgia e artralgia foi maior no grupo que recebeu risedronato, com significância estatística (Tabela 2), mas a maioria dos casos foi tratada com analgésicos simples e/ou relaxante muscular e houve melhora.

Bisfosfonato endovenoso (EV), como o ácido zoledrônico, seria uma alternativa atrativa aos bisfosfonatos orais em pacientes com VE pelo fato de, teoricamente, poupar a mucosa do trato gastrointestinal de possíveis danos provocado pelo medicamento. Porém já foi descrita reação de fase aguda relacionada à infusão EV, com artralgia e mialgia, em até um terço dos pacientes, que pode durar por vários dias. Outra limitação do uso de bisfosfonatos, sobretudo os endovenosos, é que essas drogas estão proscritas se a taxa de filtração glomerular for baixa.<sup>60</sup> Independente do tipo de bisfosfonatos usado, todos são

melhores que placebo em ganho de massa óssea.<sup>98</sup> Portanto, os resultados deste trabalho indicam que os bisfosfonatos orais são uma opção favorável para tratamento de osteoporose, mesmo na CH.

Entre as limitações do estudo estão a não-randomização da alocação dos indivíduos, justificável pela questão ética uma vez que o uso de placebo na osteoporose levaria ao aumento do risco de fraturas. Outra limitação foi que a maioria das endoscopias foi realizada pelo próprio autor, sem nenhum tipo de cegamento, porém sempre na companhia de outros médicos. Houve também a perda de 22% de pacientes elegíveis durante o seguimento, em parte devido à morbimortalidade da CH, mas que ocorreu de forma equilibrada entre os grupos (9% no grupo intervenção e 13% no grupo controle). Apesar disso, as padronizações da intervenção foram adequadas em relação ao objetivo, não houve troca de grupo, o número de pacientes avaliados até o momento foi bem próximo ao tamanho amostral estimado e bem maior que qualquer outro trabalho sobre a segurança dos bisfosfonatos na CH.





*Conclusões*

## 8 CONCLUSÕES

O estudo mostrou que o uso de risedronato oral na dose semanal de 35mg é seguro em pacientes com CH compensada e VE de baixo risco de sangramento sob vigilância endoscópica.

A incidência de hemorragia digestiva pelo uso do risedronato foi nula e a incidência de lesões gastroesofágicas não foi diferente do grupo controle. As queixas articulares e musculoesqueléticas foram mais frequentes no grupo que recebeu bisfosfonato, porém de fácil manejo na maioria dos casos.

Apesar do estudo ter duração de apenas um ano, foi possível documentar o aumento de massa óssea na coluna lombar no grupo que recebeu risedronato.

## REFERÊNCIAS

1. Radominski SC, Bernardo W, de Paula AP, Albergaria B-H, Moreira C, Fernandes CE, et al. Diretrizes brasileiras para o diagnóstico e tratamento da osteoporose em mulheres na pós-menopausa. *Rev Bras Reumatol*. 2017;57(2):452-66.
2. Marinho BCG, Guerra LP, Drummond JB, Silva BC, Soares MMS. The burden of osteoporosis in Brazil. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2014;58(5):434-43.
3. Abrahamsen B, van Staa T, Ariely R, Olson M, Cooper C. Excess mortality following hip fracture: a systematic epidemiological review. *Osteoporos Int*. 2009;20(10):1633-50.
4. Office of the Surgeon General (US). Bone Health and Osteoporosis: A Report of the Surgeon General. Rockville (MD): Office of the Surgeon General (US) [Internet]. 2014. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK45513>
5. Collier JD, Ninkovic M, Compston JE. Guidelines on the management of osteoporosis associated with chronic liver disease. *Gut* [Internet]. 2002 Feb;50 Suppl 1:i1-9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11788576>
6. Guañabens N, Parés A. Liver and bone. Vol. 503, *Archives of Biochemistry and Biophysics*. 2010. p. 84–94.
7. Guanabens N, Pares A. Management of osteoporosis in liver disease. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. 2011;35(6–7):438-45.
8. Orwig DL, Chan J MJ. Hip fracture and its consequences: differences between men and women. *Orthop Clin North Am*. 2006;37(4):611–22.
9. Yadav A, Carey E. Osteoporosis in chronic liver disease. *Nutr Clin Pr*. 2013;28(1):52-64.
10. Farias AQ, Gonçalves LL, Cançado EL, Seguro AC, Campos SB, Abrantes-Lemos CP CF. Bone disease in primary biliary cirrhosis: lack of association with distal renal tubular acidosis. *J Gastroenterol Hepatol*. 2005;20(1):147-52.
11. López-Larramona G, Lucendo AJ, Gonzáles-Castillo S, Tenias JM. Hepatic osteodystrophy: An important matter for consideration in chronic liver disease. *World J Hepatol*. 2011;3(12):300-7.
12. Alcalde Vargas A, Pascasio Acevedo JM, Gutiérrez Domingo I, García Jiménez R, Sousa Martín JM, Ferrer Ríos MT, et al. Prevalence and characteristics of bone disease in cirrhotic patients under evaluation for liver transplantation. In: *Transplantation Proceedings*. 2012. p. 1496-8.
13. Theill LE, Boyle WJ, Penninger JM. RANK-L and RANK: T cells, bone loss, and mammalian evolution. *Annu Rev Immunol*. 2002;20:795-823.
14. Gallego-Rojo FJ, Gonzalez-Calvin JL, Muñoz-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;28(3):695-9.
15. Zou W, Hakim I, Tschoep K, Endres S, Bar-Shavit Z. Tumor necrosis factor-alpha mediates RANK ligand stimulation of osteoclast differentiation by an autocrine mechanism. *J Cell Biochem.* 2001;83(1):10-83.
  16. Collier J. Bone disorders in chronic liver disease. *Hepatology.* 2007;46(4):1271-8.
  17. Monegal A, Navasa M, Peris P, Alvarez L, Pons F, Rodés J GN. Serum osteoprotegerin and its ligand in cirrhotic patients referred for orthotopic liver transplantation: relationship with metabolic bone disease. *Liver Int.* 2007;27(4):492-7.
  18. Angulo P, Grandison GA, Fong DG, Keach JC, Lindor KD, Bjornsson E, et al. Bone disease in patients with primary sclerosing cholangitis. *Gastroenterology.* 2011;140(1):180-8.
  19. Koshihara Y, K Hoshi, R Okawara HI and SY. Vitamin K stimulates osteoblastogenesis and inhibits osteoclastogenesis in human bone marrow cell culture. *J Endocrinol.* 2003;176(3):339-48.
  20. Goel V, Kar P. Hepatic osteodystrophy. *Trop Gastroenterol.* 2010;31(2):82-6.
  21. Furtado AK, Santos A de O, Zeitune JMR, Soares EC. Hepatic Osteodystrophy. *Gastroenterol EndoscDig.* 2011;2(30):52-61.
  22. Martínez-Riera A, Santolaria-Fernández F, González Reimers E, Milena A, Gómez-Sirvent JL, Rodríguez-Moreno F, et al. Alcoholic hypogonadism: hormonal response to clomiphene. *Alcohol.* 1995;12(6):581-7.
  23. Bandgar T, Shivane V, Lila A SN. Chronic liver disease and skeletal health (hepatic osteodystrophy). *J Postgr Med.* 2012;58(2):103-6.
  24. Santori C, Ceccanti M, Diacinti D, Attilia ML, Toppo L, D'Erasmus E, et al. Skeletal turnover, bone mineral density, and fractures in male chronic abusers of alcohol. *J Endocrinol Invest.* 2008;31(4):321-6.
  25. Leslie WD, Bernstein CN LMAGACPC. AGA technical review on osteoporosis in hepatic disorders. *Gastroenterology.* 2003;125(3):941-66.
  26. Wijarnpreecha K, Thongprayoon C, Panjawatanan P UP. Hepatitis C virus infection and risk of osteoporotic fracture: A systematic review and meta-analysis. *J Evid Based Med.* 2018;1-6.
  27. Kanis JA, Melton LJ, Christiansen C, Johnston CC, Khaltsev N. The diagnosis of osteoporosis. *J Bone Miner Res.* 1994;9(8):1137-41.
  28. International Society for Clinical Densitometry. 2013 Official Positions - Adult [Internet]. 2014. Available from: <http://www.iscd.org/official-positions/2013-iscd-official-positions-adult>
  29. Gatta A, Verardo A, Di Pascoli M, Giannini S, Bolognesi M. Hepatic osteodystrophy. *Clin Cases Miner Bone Metab.* 2014;11(3):185-91.

30. Wariaghli G, Mounach A, Achemlal L, Benbaghdadi I, Aouragh A, Bezza A, El Maghraoui A. Osteoporosis in chronic liver disease: a case-control study. *Rheumatol Int.* 2010;30(7):893-9.
31. Gu J mei, Wang L, Lin H, Chen D cai, Tang H, Jin X lan, et al. The efficacy and safety of weekly 35-mg risedronate dosing regimen for Chinese postmenopausal women with osteoporosis or osteopenia : 1-year data. *Acta Pharmacol Sin.* 2015;36(7):841-6.
32. Ettinger B, Black DM, Mitlak BH, Knickerbocker RK, Nickelsen T, Genant HK, et al. Reduction of vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis treated with raloxifene: results from a 3-year randomized clinical trial. Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation (MORE) Investigators. *JAMA.* 1999;282(7):637-45.
33. Widler L, Jaeggi KA, Glatt M, Mu K, Bachmann R, Bisping M, et al. Highly Potent Geminal Bisphosphonates . From Pamidronate Disodium ( Aredia ) to Zoledronic Acid ( Zometa ). 2002;2:3721-38.
34. Cosman F, Lindsay R, LeBoff MS, Jan de Beur S, Tanner B. 2014 Clinician's Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis. *Natl Osteoporos Found.* 2014;1(202):55.
35. Lewiecki EM. Safety of long-term bisphosphonate therapy for the management of osteoporosis. *Drugs.* 2011;71(6):791-814.
36. Russell RGG, Rogers MJ. Bisphosphonates : From the Laboratory to the Clinic and Back Again. *Bone.* 1999;25(1):97-106.
37. 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;282(14):1344-52.
38. Black D, Thompson D, Bauer D, Ensrud K, Musliner T, Hochberg M, et al. Fracture risk reduction with alendronate in women with osteoporosis: the Fracture Intervention Trial. FIT Research Group. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85(11):4118-24.
39. Chesnut III CH, Skag A, Christiansen C, Recker R, Stakkestad JA, Hoiseth A, et al. Effects of oral ibandronate administered daily or intermittently on fracture risk in postmenopausal osteoporosis. *J bone Miner Res.* 2004;19(8):1241-9.
40. Black DM, Delmas PD, Eastell R, Reid IR, Boonen S, Cauley JA, et al. Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med.* 2007;356(18):1809-22.
41. MacLean C, Newberry S, Maglione M, McMahon M, Ranganath V, Suttorp M, et al. Systematic review: Comparative effectiveness of treatments to prevent fractures in men and women with low bone density or osteoporosis. *Ann Intern Med.* 2008;148(3):197-213.
42. Siris ES, Selby PL, Saag KG, Borgström F, Herings RMC, Silverman SL.

- Impact of Osteoporosis Treatment Adherence on Fracture Rates in North America and Europe. *Am J Med.* 2009;122(2 SUPPL.).
43. Lyles KW, Colón-Emeric CS, Magaziner JS, Adachi JD, Pieper CF, Mautalen C, et al. Zoledronic acid and clinical fractures and mortality after hip fracture. *N Engl J Med.* 2007;357(18):1799-809.
  44. Beaupre LA, Morrish DW, Hanley DA, Maksymowych WP, Bell NR, Juby AG, et al. Oral bisphosphonates are associated with reduced mortality after hip fracture. *Osteoporos Int.* 2011;22(3):983-91.
  45. Marx RE. Pamidronate (Aredia) and zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: A growing epidemic [1]. *J Oral Maxillofac Surg.* 2003;61(9):1115-7.
  46. Khosla S, Burr D, Cauley J, Dempster D, Ebeling P, Felsenberg D, et al. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: report of a task force of the American Society for Bone and Mineral Research. *J Bone Min Res.* 2007;22(10):1479-91.
  47. Markowitz GS, Fine PL, Stack JI, Kunis CL, Radhakrishnan J, Palecki W, et al. Toxic acute tubular necrosis following treatment with zoledronate (Zometa). *Kidney Int.* 2003;64(1):281-9.
  48. Miller P, McClung M, Macovei L, Stakkestad J, Luckey M, Bonvoisin B, et al. Monthly oral ibandronate therapy in postmenopausal osteoporosis: 1-year results from the MOBILE study. *J Bone Min Res.* 2005;20(8):1315-22.
  49. Laitinen K, Taube T. Clodronate as a cause of aminotransferase elevation. *Osteoporos Int.* 1999;10(2):120-2.
  50. Tan YL, Sims J, Chee SP. Bilateral uveitis secondary to bisphosphonate therapy. *Ophthalmologica.* 2009;223(3):215-6.
  51. Moore MM, Beith JM. Acute unilateral anterior uveitis and scleritis following a single infusion of zoledronate for metastatic breast cancer. *Med J Aust.* 2008;188(6):370-1.
  52. Biswas PN, Wilton L V., Shakir SAW. Pharmacovigilance study of alendronate in England. *Osteoporos Int.* 2003;14(6):507-14.
  53. Black DM, Kelly MP, Genant HK, Palermo L, Eastell R, Bucci-Rechtweg C, et al. Bisphosphonates and Fractures of the Subtrochanteric or Diaphyseal Femur. *N Engl J Med.* 2010 May 13;362(19):1761-71.
  54. Wysowski D, Chang J. Alendronate and risedronate: reports of severe bone, joint, and muscle pain. *Arch Intern Med.* 2005;165(3):346-7.
  55. Hernández-Díaz S, Rodríguez L. Incidence of serious upper gastrointestinal bleeding/perforation in the general population: review of epidemiologic studies. *J Clin Epidemiol.* 2002;55(2):157-63.
  56. Tosteson ANA, Grove MR, Hammond CS, Moncur MM, Ray GT, Hebert GM, et al. Early discontinuation of treatment for osteoporosis. *Am J Med.*

- 2003;115(3):209-16.
57. Abid S, Mumtaz K, Jafri W, Hamid S, Abbas Z, Shah HA, et al. Pill-induced esophageal injury: Endoscopic features and clinical outcomes. *Endoscopy*. 2005;37(8):740-4.
  58. Lanza FL, Hunt RH, Thomson AB, Provenza JM, Blank MA. Endoscopic comparison of esophageal and gastroduodenal effects of risedronate and alendronate in postmenopausal women. *Gastroenterology*. 2000 Sep;119(3):631-8.
  59. Wang G, Sui L, Gai P, Li G, Qi X, Jiang X. The efficacy and safety of vertebral fracture prevention therapies in post-menopausal osteoporosis treatment: Which therapies work best? a network meta-analysis. *Bone Jt Res*. 2017;6(7):452-63.
  60. Camacho P, Petak S, Binkley N, Clarke B, Harris S, Hurley D, et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology clinical practice guidelines for the diagnosis and treatment of postmenopausal osteoporosis - 2016. *Endocr Pr*. 2016;22:1-42.
  61. Compston J, Shane E. Bone Disease of Organ Transplantation. *Acad Press*. 2005;(22):426.
  62. Chandok N, Hirschfield GM. Management of primary sclerosing cholangitis: conventions and controversies. *Can J Gastroenterol*. 2012;26(5):261-8.
  63. 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;23(12):1206-12.
  64. Bansal R, Kumar M, Sachdeva P, 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;4(1):77-83.
  65. National Committee for Quality Assurance. HEDIS & Performance Measurement. Proposed Changes to Existing Measure for HEDIS®1 2015: Osteoporosis Management in Women Who Had a Fracture (OMW). Washington, DC [Internet]. 2014. Available from: [www.ncqa.org/HEDISQualityMeasurement.aspx](http://www.ncqa.org/HEDISQualityMeasurement.aspx)
  66. Bock O, Boerst H, Thomasius FE, Degner C, Stephan-Oelkers M, Valentine SM, Felsenberg D. Common musculoskeletal adverse effects of oral treatment with once weekly alendronate and risedronate in patients with osteoporosis and ways for their prevention. *J Musculoskelet Neuronal Interact*. 2007;7(2):144-8.
  67. Lundell LR, Dent J, Bennett JR, Blum AL, Armstrong D, Galmiche JP, et al. Endoscopic assessment of oesophagitis: clinical and functional correlates and further validation of the Los Angeles classification. *Gut*. 1999;45(2):172-80.
  68. Inokuchi K. The general rules for recording endoscopic findings on esophageal varices. *Jpn J Surg*. 1980;10:84-7.

69. Spina G, Arcidiacono R, Bosch J, Pagliaro L, Burroughs A, Santambrogio R, et al. Gastric endoscopic features in portal hypertension: final report of a consensus conference, Milan, Italy, September 19, 1992. *J Hepatol.* 1994;21(3):461-7.
70. Tytgat GN. The Sydney System: endoscopic division. Endoscopic appearances in gastritis/duodenitis. *J Gastroenterol Hepatol.* 1991;6(3):223-34.
71. Sakita T. Endoscopy in diagnosis of early gastric cancer. *Clin Gastroenterol.* 1973;(2):345-60.
72. Hulley SB, Cummings SR, Browner WS GD& NT. *Delineando a Pesquisa Clínica – Uma abordagem epidemiológica.* 3rd ed. Artmed, editor. Porto Alegre; 2008. 83-7 p.
73. Garcia-Tsao G. Current management of the complications of cirrhosis and portal hypertension: variceal hemorrhage, ascites, and spontaneous bacterial peritonitis. *Gastroenterology.* 2001;120(3):726-48.
74. Vanbiervliet G, Giudicelli-Bornard S, Piche T, Berthier F, Gelsi E, Filippi J, et al. Predictive factors of bleeding related to post-banding ulcer following endoscopic variceal ligation in cirrhotic patients: a case-control study. *Aliment Pharmacol Ther.* 2010;32(2):225-32.
75. Lee YC, Chang CH, Lin JW, Chen HC, Lin MS LM. Non-steroidal anti-inflammatory drugs use and risk of upper gastrointestinal adverse events in cirrhotic patients. *Liver Int.* 2012;32(5):859-66.
76. Cholongitas E, Papatheodoridis G V, Vangeli M, Terreni N, Patch D, Burroughs AK. Systematic review: The model for end-stage liver disease--should it replace Child-Pugh's classification for assessing prognosis in cirrhosis? *Aliment Pharmacol Ther.* 2005;22(11-12):1079-89.
77. Kamath PS, Wiesner RH, Malinchoc M, Kremers W, Therneau TM, Kosberg CL, D'Amico G, Dickson ER KW. A model to predict survival in patients with end-stage liver disease. *Hepatology.* 2001;33(2):464-70.
78. Coelho LG, Maguinilk I, Zaterka S, Parente JM, Friche C, Moraes-filho JPP. 3rd Brazilian Consensus on *Helicobacter pylori*. *Arq Gastroenterol.* 2013;50(2):1-17.
79. Polis S, Zang L, Mainali B, Pons R, Pavendranathan G, Zekry A. Factors associated with medication adherence in patients living with cirrhosis. *J Clin Nurs.* 2015;25:204-12.
80. Morando F, Rosi S, Gola E, Nardi M, Piano S, Fasolato S, et al. Adherence to a moderate sodium restriction diet in outpatients with cirrhosis and ascites : a real-life cross-sectional study. *Liver Int.* 2015;35:1508-15.
81. Albillos A, Lario M, Álvarez-mon M, Alcalá U De, Salud I De, Iii C. Review Cirrhosis-associated immune dysfunction : Distinctive features and clinical relevance. *J Hepatol.* 2014;61(6):1385-96.
82. Faisal-Cury A, Zacchello KP. Osteoporose: prevalência e fatores de risco em

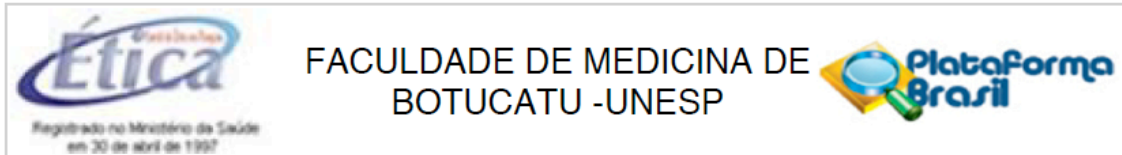


- mulheres de clínica privada maiores de 49 anos de idade. *Acta ortop bras.* 2007;15:146-50.
83. Fick D, Semla T, Beizer S, Brandt N, Dombrowski R, DuBeau C, et al. American Geriatrics Society 2015 Updated Beers Criteria for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults. *J Am Geriatr Soc.* 2015;63:2227-46.
  84. Maes M, Fixen D, Linnebur S. Adverse effects of proton-pump inhibitor use in older adults: a review of the evidence. *Ther Adv Drug Saf.* 2017;8(9):273-97.
  85. Ahmed A, al Karawi M, Shariq S, Mohamed A. Frequency of gastroesophageal reflux in patients with liver cirrhosis. *Hepatogastroenterology.* 1993;40(5):478-80.
  86. Lodato F, Azzaroli F, Di Girolamo M, Feletti V, Cecinato P, Lisotti A, et al. Proton pump inhibitors in cirrhosis: Tradition or evidence based practice? *World J Gastroenterol.* 2008;14(19):2980-5.
  87. Chang S, Lai C, Lee M, Lee Y, Tsai Y, Hsu W, et al. Risk of spontaneous bacterial peritonitis associated with gastric Acid suppression. *Med.* 2015;94(22):944.
  88. Carey EJ, Balan V, Kremers WK, Hay JE. Osteopenia and Osteoporosis in Patients With End- Stage Liver Disease Caused by Hepatitis C and Alcoholic Liver Disease : Not Just a Cholestatic Problem. *Liver Transplant.* 2003;9(11):1166-73.
  89. Ormarsdóttir S, Ljunggren O, Mallmin H, Michaëlsson K LL. Increased rate of bone loss at the femoral neck in patients with chronic liver disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2002;14:43-8.
  90. Mankal P, Abed J, Aristy J, Munot K, Suneja U, Engelson E, et al. Relative effects of heavy alcohol use and hepatitis C in decompensated chronic liver disease in a hospital inpatient population. *Am J Drug Alcohol Abus.* 2015;41(2):177-82.
  91. Yoshida H, Mamada Y, Taniai N, Yoshioka M, Hirakata A, Kawano Y, et al. Risk Factors for Bleeding Esophagogastric Varices. *J Nippon Med Sch.* 2013;80:252-9.
  92. Chen L, Lin H, Hwang S, Lee F, Hou M, Lee S. Prevalence of gastric ulcer in cirrhotic patients and its relation to portal hypertension. *J Gastroenterol Hepatol.* 1996;11:59-64.
  93. Karki L, Gorkhaly M, Karki B. Study of upper gastrointestinal tract endoscopic findings in portal hypertension. *JNMA J Nepal Med Assoc.* 2013;52:337-42.
  94. Tsukanov V, Krasnova M, Amel'chugova O. Clinical and morphological characteristics of portal gastropathy in patients with liver cirrhosis. *Ter Arkh.* 2010;82:34-6.
  95. Balzano A, Mosca S, Amitrano L, Di Blasi A, Piccirillo M, Gigliotti T. Gastric antral erosions and *Helicobacter pylori* infection in cirrhotic patients: a pilot

- controlled study of oral bismuth vs ranitidine therapy. *Ital J Gastroenterol.* 1991;23:132-5.
96. Mohamed H, Mocarib H, Saad Z, Abd El Ghany W. The prevalence of functional dyspepsia using Rome III questionnaire among chronic hepatitis C patients. *BMC Gastroenterol.* 2016;3:16-32.
  97. Strampel W, Emkey R, Civitelli R. Safety considerations with bisphosphonates for the treatment of osteoporosis. *Drug Saf.* 2007;30(9):755-63.
  98. Wang G, Sui L, Gai P, Li G, Qi X, Jiang X. The efficacy and safety of vertebral fracture prevention therapies in post- menopausal osteoporosis treatment. 2017;6(7):452-63.

## ANEXOS

### ANEXO A - Comprovante de aprovação do trabalho pelo comitê de ética



#### PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

##### DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

**Título da Pesquisa:** Análise endoscópica de pacientes cirróticos com varizes esofágicas em tratamento de osteoporose com risedronato

**Pesquisador:** Talles Bazeia Lima

**Área Temática:**

**Versão:** 2

**CAAE:** 23672413.6.0000.5411

**Instituição Proponente:** Departamento de Clínica Médica

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

##### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 501.270

**Data da Relatoria:** 18/12/2013

##### Apresentação do Projeto:

Osteoporose é distúrbio metabólico que envolve o desequilíbrio entre reabsorção e formação óssea. É complicação comum em pacientes cirróticos, com impacto na morbimortalidade. O diagnóstico precoce e o tratamento adequado são fundamentais na prevenção da perda de massa óssea e fraturas. O tratamento inclui orientação nutricional, reposição de cálcio, vitamina D e agente antireabsortivo. Apesar dos benefícios terapêuticos, bisfosfonatos orais podem estar associados a lesões em trato gastrointestinal alto. Faz-se necessário avaliar a segurança no uso destas drogas em cirróticos com varizes esofágicas. Embora a recomendação de tratamento da osteoporose não exclua os portadores de cirrose, muitos pacientes com as 2 doenças acabam não sendo tratados.

##### Objetivo da Pesquisa:

- Avaliar o risco de lesão em trato digestivo alto (esôfago), relacionado ao uso de risedronato oral administrado semanalmente, em pacientes cirróticos com varizes esofágicas e que tenham diagnóstico confirmado de osteoporose.
- Avaliar padrão de lesão endoscópica em trato gastrointestinal superior que possa estar relacionado ao uso da droga. Identificar fatores de risco relacionados às lesões. Avaliar as principais queixas gastrointestinais relacionadas ao uso de risedronato.

**Endereço:** Chácara Butignolli, s/n

**Bairro:** Rubião Junior

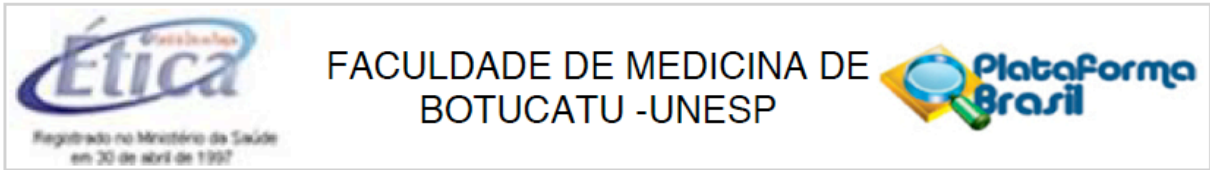
**CEP:** 18.618-970

**UF:** SP

**Município:** BOTUCATU

**Telefone:** (14)3880-1608

**E-mail:** capellup@fmb.unesp.br



Continuação do Parecer: 501.270

**Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

Riscos: Intolerância gastrointestinal e esofagite erosiva secundárias ao risedronato, além dos riscos inerentes ao exame endoscópico.

Benefícios: Ganho de massa óssea, redução de fraturas, melhora da qualidade de vida, redução de mortalidade relacionada a fraturas.

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

Estudo unicêntrico, de intervenção, com pacientes atendidos nos ambulatórios de hepatologia do HC da FMB.

Critério de Inclusão: Ter mais de 18 anos; diagnóstico confirmado de: cirrose hepática e varizes esofágicas e osteoporose ou osteopenia; ter condições de ingerir medicamento por via oral.

Critério de Exclusão: Doença psiquiátrica grave; hemorragia digestiva prévia ou atual por varizes de esôfago ou gástricas; varizes esofágicas de grosso ou moderado calibre com indicação de ligadura elástica ou com realização de ligadura nos últimos 6 meses; gastropatia hipertensiva portal moderado a grave; ulcera péptica ativa; doença esofágica ou gástrica que possa aumentar o risco de lesão nesses órgão; uso atual ou nos últimos 6 meses de antiinflamatórios ou de bebida alcoólica; gestação ou lactação; neoplasias; hipersensibilidade a bifosfonatos; contra-indicação à realização de endoscopia digestiva alta; cirrose avançada; encefalopatia hepática grau 2, 3 ou 4.

Serão selecionados pacientes cirróticos com osteoporose (grupo 1 - 21 pacientes) e osteopenia (grupo 2 - 21 pacientes) confirmadas e que tenham endoscopia digestiva alta pré-tratamento confirmando as varizes esofágicas. Após seleção será iniciado tratamento da osteoporose com suplementos de cálcio, vitamina D (grupo 1 e 2) e uso semanal de risedronato (apenas para o grupo 1, conforme recomendado pelas diretrizes e consensos da área). Os pacientes serão submetidos a coleta de exames séricos e urinários e EDA. As esofagites serão classificadas pela classificação de Los Angeles e pela Sociedade Japonesa de Pesquisa em Hipertensão Portal. O controle endoscópico será realizado com 1,2,6 e 12 meses após início tratamento. Grupo I (cirróticos com osteoporose e varizes esofágicas) receberá tratamento para osteoporose com suplementação de calcio e vitamina D, e após a endoscopia iniciará risedronato, VO, 1 x semana, distribuído pela farmácia de alto custo. O grupo II (controle - cirróticos com varizes e osteopenia, sem osteoporose), receberá apenas a suplementação sem o bifosfonato (por questões éticas, pacientes não terão osteoporose, pois nessa condição é claro o benefício do tratamento).

Os dados serão analisados de acordo com o seguimento, por curvas de sobrevida. Desfechos:

**Endereço:** Chácara Butignolli, s/n

**Bairro:** Rubião Junior

**CEP:** 18.618-970

**UF:** SP **Município:** BOTUCATU

**Telefone:** (14)3880-1608

**E-mail:** capellup@fmb.unesp.br



FACULDADE DE MEDICINA DE  
BOTUCATU -UNESP



Continuação do Parecer: 501.270

hemorragia digestiva alta, lesões endoscópicas de alto risco de sangramento, anemia, além de alterações em exames bioquímicos, que serão repetidos ao final do estudo. Financiamento próprio e não estimado.

**Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

Tema relevante, com todos os termos de apresentação obrigatória anexados. Recomendações sugeridas na reunião do colegiado:

- Tempo de uso da droga: 1 ano
- O que fazer no caso de complicações pelo uso da droga: Em caso de complicações os pacientes serão orientados a procurar a equipe médica do seu ambulatório onde faz o acompanhamento ou o setor de emergência do HC FMB. A equipe médica responsável pelo trabalho deverá ser acionada pelo plantonista para notificação dos possíveis eventos adversos e para tratamento clínico individualizado, incluindo retaguarda de terapia endoscópica em período integral. Em casos de possíveis efeitos colaterais graves ou não controláveis, será considerada a interrupção imediata do tratamento.
- Número de endoscopias a serem realizadas após o tratamento e se elas já seriam realizadas de forma rotineira: serão realizadas 4 endoscopias (1, 2, 6 e 12 meses) e elas já seriam feitas de rotina no acompanhamento médico.
- TCLE pouco explicativo e não deixava claro os 2 grupos do estudo, tempo de uso de droga e número de endoscopias: os autores explicaram a composição dos 2 grupos, os 2 tipos de tratamento, o controle endoscópico e o número de endoscopia a serem realizadas de forma satisfatória.

**Recomendações:**

Recomendações anteriores atendidas a contento.

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

Sugiro aprovação sem necessidade de envio a CONEP.

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

**Considerações Finais a critério do CEP:**

Projeto de Pesquisa APROVADO em reunião extraordinária de 19/12/2013.

**Endereço:** Chácara Butignolli, s/n

**Bairro:** Rubião Junior

**UF:** SP

**Telefone:** (14)3880-1608

**Município:** BOTUCATU

**CEP:** 18.618-970

**E-mail:** capellup@fmb.unesp.br

## ANEXO B – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA  
CÂMPUS DE BOTUCATU

FACULDADE DE MEDICINA

*Departamento de Clínica Médica*  
Distrito de Rubião Júnior, s/nº - Botucatu/SP

Fone/Fax: (14) 3880-1171

**TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO**

(TERMINOLOGIA OBRIGATÓRIA EM ATENDIMENTO A RESOLUÇÃO 466/12-CNS-MS)

O(A) Sr.(a) está sendo convidado(a) a participar de uma pesquisa chamada “**Análise endoscópica de pacientes cirróticos com varizes esofágicas em tratamento de osteoporose com risedronato**”, que pretende avaliar, por endoscopia, se este remédio usado para tratamento da osteoporose provoca alguma alteração no esôfago e no estômago em pacientes com cirrose.

O(A) Sr.(a) foi selecionado(a) a participar dessa pesquisa por fazer acompanhamento no ambulatório de Gastroenterologia da Faculdade de Medicina de Botucatu - UNESP e possuir cirrose, varizes de esôfago e osteoporose ou osteopenia.

Caso tenha osteoporose, uma doença que causa diminuição evidente da massa óssea do corpo, levando à fraqueza dos ossos e ao aumento do risco de fraturas, o Sr.(a) receberá orientação alimentar e será tratado com vitamina D, cálcio e risedronato. O risedronato é um remédio para evitar que o osso continue ficando mais fraco, e está indicado em todo caso de osteoporose para que a pessoa recupere a massa óssea perdida.

Caso tenha osteopenia, que é uma situação menos evidente da diminuição de massa óssea, mas que se não for tratada pode levar à osteoporose, receberá também orientação alimentar, vitamina D e cálcio. Na osteopenia não há indicação de usar o risedronato.

Nas duas situações as medicações para aumentar a massa óssea são oferecidas gratuitamente pela rede pública de saúde. O tempo de pesquisa é de, pelo menos, 1 ano de duração. Nesse período os suplementos e remédios devem ser usados para que seja avaliado se houve realmente um aumento da massa óssea no exame de densitometria óssea.

A pesquisa consiste de exame clínico, coletas de exames de sangue e endoscopias. Todos esses exames seriam realizados da mesma forma em seu acompanhamento médico,

independentemente da sua participação nesta pesquisa. Serão realizadas, ao todo, 4 endoscopias: 1 mês, 2 meses, 6 meses e 12 meses após o início do tratamento com risedronato. Possíveis complicações da endoscopia são: náusea, vômito, dor abdominal, alergia e hemorragia. O procedimento tem por finalidade identificar qualquer alteração no esôfago ou estômago que possa ser devido ao medicamento para osteoporose (risedronato). Permite ainda a vigilância e o tratamento das varizes esofágicas com ligaduras elásticas, evitando sangramentos no futuro, se elas aumentarem com o tempo pelo avanço da cirrose.

O conhecimento dessas características permitirá o tratamento adequado da osteoporose e da osteopenia em portadores de cirrose, garantindo maior segurança para estes pacientes. Um dos benefícios da participação nesta pesquisa é a prevenção de possíveis fraturas ósseas. Caso você não queira participar da pesquisa, é seu direito e isso não vai interferir em seu acompanhamento médico. Você poderá retirar seu consentimento em qualquer fase da pesquisa sem nenhum prejuízo.

Caso sinta qualquer alteração com o uso do medicamento, procure a equipe médica do seu ambulatório onde faz acompanhamento ou o setor de emergência do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu.

Os resultados dos exames realizados e diagnósticos serão acessados durante a pesquisa e será garantido total sigilo.

Você receberá uma via deste termo e outra via será mantida em arquivo pelo pesquisador por cinco anos.

Qualquer dúvida adicional, você poderá entrar em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa, através do fone: (14) 3880-1608 / 1609.

#### CONCORDO EM PARTICIPAR DA PESQUISA

Nome: \_\_\_\_\_

Assinatura: \_\_\_\_\_

Data: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

---

Pesquisador: Dr. Talles Bazeia Lima

Orientador: Dr. Fernando Gomes Romeiro

Distrito de Rubião Jr. s/n, Botucatu / SP

[tallesbazeialima@gmail.com](mailto:tallesbazeialima@gmail.com) / Fone: (14) 3811-6138




## ANEXO C – Receita de risedronato com orientações

HOSPITAL DAS CLÍNICAS  
FACULDADE DE MEDICINA DE BOTUCATU – UNESP

*Universidade Estadual Paulista*  
FACULDADE DE MEDICINA - BOTUCATU

**RECEITUÁRIO**



Para: \_\_\_\_\_

Uso Oral

1. Risedronato sódico 35mg \_\_\_\_\_ 4 comprimidos

- Tomar 1 comprimido VO 1 vez/semana.

**ORIENTAÇÕES:**

- Tomar a medicação sempre no mesmo dia da semana, em jejum, 30 minutos antes do café-da-manhã, junto com 1 copo de água.
- Não dissolver ou mastigar os comprimidos.
- Não deitar por 30 minutos após engolir o comprimido.

Botucatu \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_. \_\_\_\_\_

CARIMBO/ ASSINATURA

Superintendência do Hospital das Clínicas  
Distrito de Rubião Júnior, s/n | CEP 18618-970  
Botucatu | São Paulo | Brasil  
Tel. (14) 3811-6215 | 3811-6218 | 3811-6100 | Fax 3882-5387  
www.hcfmb.unesp.br | hcbotu@fmb.unesp.br

Seção Técnica de Endoscopia  
endoscopia@fmb.unesp.br  
Tel. (14) 3811-6138 | 3811-6578



## ANEXO D – Protocolo de coleta de dados

***Segurança do risedronato na cirrose hepática: análise endoscópica de pacientes com varizes esofágicas em tratamento de osteoporose***

Paciente: \_\_\_\_\_ RG: \_\_\_\_\_ M ( ) F ( )

Idade: \_\_\_\_ M ( ) F ( ) Raça: \_\_\_\_\_ Telefone: \_\_\_\_\_ Etiologia CH: \_\_\_\_\_

CHILD: \_\_\_\_ MELD: \_\_\_\_ HDA prévia? ( ) sim ( ) não. Quando / etiologia: \_\_\_\_\_

Osteoporose ( ) Osteopenia ( ). IBP? ( ) sim ( ) não. B-bloq? ( ) sim ( ) não

Vit D ( ) sim ( ) não. Cálcio: ( ) dieta ( ) comprimido AAS? ( ) sim ( ) não

Início de tratamento com Risedronato: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ TCLE: ( )

DXA pré-tratamento: T score C: \_\_\_\_\_ T score Q: \_\_\_\_\_

DXA pós-tratamento: T score Q: \_\_\_\_\_ T score Q: \_\_\_\_\_

1) EDA pré-tratamento: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Laudo: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

2) EDA 6 meses pós início do tratamento: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Laudo: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

3) EDA 12 meses pós início do tratamento: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Laudo: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

Queixas relacionadas ao risedronato: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

OBS: \_\_\_\_\_

## ANEXO E – Classificação de Child-Pugh

<b>Pontuação</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>
<b>Ascite</b>	Ausente	Discreta	Moderada, grave ou refratária
<b>Albumina (g/dL)</b>	> 3,5	2,8 a 3,5	< 2,8
<b>Bilirrubina total (mg/dL)</b>	< 2	2 a 3	> 3
<b>Encefalopatia hepática</b>	Ausente	Grau I a II	Grau III ou IV
<b>Tempo de Protrombina ou razão normalizada internacional (RNI)</b>	< 4 < 1,7	4 a 6 1,7 a 2,3	> 6 > 2,3
<b>Resultado</b>	A: 5 a 6 pontos	B: 7 a 9 pontos	C: 10 a 15 pontos

Adaptado de Cholongitas et al.<sup>76</sup>

ANEXO F – MELD<sup>77</sup>

MELD= 0,957 x Log e (creatinina mg/dl) + 0,378 x Log e (bilirrubina mg/dl) + 1,120 x Log e (INR) + 0,643 x 10