



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

Lívia Alves Amaral Santos

Resposta ao tratamento da osteoporose e osteopenia em portadores de cirrose hepática

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

Orientador: Prof. Dr. Fernando Gomes Romeiro

**Botucatu
2019**

Lívia Alves Amaral Santos

Resposta ao tratamento da osteoporose e osteopenia em portadores de cirrose hepática

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

Orientador: Prof. Dr. *Fernando Gomes Romeiro*

Botucatu
2019

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉC. AQUIS. TRATAMENTO DA INFORM. DIVISÃO TÉCNICA
DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CÂMPUS DE BOTUCATU - UNESP
BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: LUCIANA PIZZANI-CRB 8/6772

Santos, Livia Alves Amaral.

Resposta ao tratamento da osteoporose e osteopenia em
portadores de cirrose hepática / Livia Alves Amaral
Santos. - Botucatu, 2019

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

Orientador: Fernando Gomes Romeiro

Capes: 40101118

1. Fígado - Cirrose. 2. Densidade óssea. 3.
Osteoporose. 4. Varizes esofágicas e gástricas. 5.
Risedronato sódico.

Palavras-chave: Cirrose hepática; Densidade mineral óssea;
Osteoporose; Risedronato; Varizes de esôfago.

Lívia Alves Amaral Santos

Resposta ao tratamento da osteoporose e osteopenia em portadores de cirrose hepática

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina de Botucatu - Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Campus de Botucatu, para obtenção do título de doutora.

Orientador: Prof. Dr. Fernando Gomes Romeiro

Comissão examinadora:

Profa. Dra. Ana Cláudia de Oliveira
Universidade Federal de São Carlos - UFSCAR

Prof. Dr. Rafael Soares Nunes Pinheiro
Universidade de São Paulo- USP

Prof. Dr. Wellington Andraus
Universidade de São Paulo- USP

Prof. Dr. Giovanni Faria Silva
Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” - UNESP

Prof. Dr. Fernando Gomes Romeiro
Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho- UNESP

Botucatu, 25 de janeiro de 2019.

Dedicatória

Com saudades, dedico essa tese a memória dos meus estimados **avós** que me influenciaram e deixaram as melhores recordações e incentivos cada um a sua maneira. Sou extremamente grata por me impulsionarem a ser melhor.

À minha avó **Hilda**, que embora ausente está sempre presente em meu coração e com os seus ensinamentos e amor sempre me conduziu para o melhor caminho. Tinha o maior orgulho que eu seguisse sua profissão de professora na qual ela sempre foi tão prestigiada. Da sua fé, também sinto proteção que equilibra e alegra os meus dias. Desde o início me apoiou incondicionalmente e fez do meu sonho o dela. Serei eternamente grata por sempre estar ao meu lado, apoiando, incentivando e torcendo pelo meu sucesso.

À minha avó **Cecília Tereza**, uma das grandes responsáveis pelo meu amor à minha profissão de nutricionista, por sempre colocar ternura na comida e na vida. Que seus ensinamentos, passos e doces conselhos norteiem os meus dias.

Ao meu avô **Pedro**, exemplo de pesquisador e professor universitário, inspiração não só na área acadêmica, mas como avô e pessoa. Que a cada dia eu tenha um pouco mais de ti.

Ao meu avô **Paulo**, que não pude conhecer e tenho a certeza que a família não esquece e sempre compartilha seus melhores momentos tornando-o inesquecível.

Agradecimento Especial

Aos meus pais amados, **Paulo** e **Maria José**, obrigada pelo amor incondicional, incentivo, apoio e por vivenciarem essa fase ao meu lado. Essa conquista também é de vocês.

À minha irmã e ao meu cunhado, **Gláucia** e **Thiago**, agradeço pelo companheirismo, compreensão e amizade.

Ao Dr. **Talles**, que compartilhou comigo as alegrias e incertezas desse projeto e me ajudou sempre que precisei.

Ao meu orientador, Dr. **Fernando**, agradeço por todos os ensinamentos, confiança, disposição, paciência, incentivo e amizade nesses anos de convivência e que com certeza serão válidos pro resto da minha vida. Sua exigência, determinação, foco, honestidade, foram essenciais para que eu me tornasse uma melhor profissional e pessoa. Seu sucesso é reflexo da sua dedicação diária que nos contagia a cada dia. Tenho orgulho de ser sua aluna e serei eternamente grata por todo o seu apoio.

Agradecimentos

A **Deus** por permitir a concretização desse trabalho de que tanto me orgulho.

À minha **família**, que esteve sempre presente torcendo pelo meu sucesso.

Às minhas amigas de infância, **Paula e Tami**, e as minhas amigas de Botucatu, **Juli, Thaís, Ana e Rafaela** por toda a amizade e carinho.

Aos **médicos residentes e docentes** da Gastroclínica que apoiaram e contribuíram para a conclusão dessa pesquisa.

Aos médicos responsáveis pelos ambulatórios de Hepatologia e Hepatites Virais, Dr. **Carlos Antonio Caramori** e Dr. **Giovanni Faria Silva**, que cooperaram para a execução deste trabalho.

Ao Dr. **Rui Tato Marinho**, gastroenterologista da Universidade de Lisboa, onde tive o prazer de estagiar e que mesmo em tão pouco tempo me recepcionou tão bem e me proporcionou grande aprendizado.

Às nutricionistas, **Mariana, Laís e Gabriela** pela amizade e pela contribuição profissional sempre que precisei.

À psicóloga da gastroclínica, **Layla**, pela ajuda nos ambulatórios e ótimos conselhos no momento certo.

À **equipe da UPECLIN**, da **Densitometria Óssea** – UNESP pela colaboração e execução dos exames.

Ao Instituto Diagnóstico por Imagem de Botucatu (IDI), especialmente ao Dr. **Marcelo** pela disposição em efetuar os exames sempre com qualidade, e à secretária Sandra, pela disposição e colaboração.

Ao estatístico **Hélio Rubens de Carvalho Nunes** pela colaboração e empenho nas análises dos resultados.

Às agências de fomento à pesquisa: **Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES)** e **Fundação de Amparo a Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP)** pelo apoio financeiro concedido, na forma de bolsa de doutorado e auxílio à pesquisa (processos 2014/22572-9 e 2016/07117-9, respectivamente).

Sumário

Resumo.....	1
Abstract	3
Capítulo 1 – Artigo de revisão	5
Capítulo 2 – Hipótese	22
Capítulo 3 – Objetivos	24
Capítulo 4 – Materiais e métodos.....	26
4.1 Desenho do estudo e cálculo do tamanho amostral	27
4.2 Casuística e amostra avaliada	27
4.3 Intervenção e observação	28
4.4 Avaliação clínica inicial	28
4.5 Avaliação laboratorial inicial.....	28
4.6 Avaliação inicial do peso e do índice de massa corporal	29
4.7 Avaliação endoscópica e dos eventos adversos	29
4.8 Avaliação óssea pela <i>Dual Energy X-Ray Absorptiometry</i>	31
Capítulo 5 – Análise estatística	33
Capítulo 6 – Resultados	35
6.1 Grupo osteoporose	38
6.2 Grupo osteopenia	40
6.3 Análise endoscópica e dos eventos adversos pré-tratamento, 6 meses e 1 ano	42
6.4 Análise da condição óssea em 2 anos	44
Capítulo 7 – Discussão.....	45
Capítulo 8 – Conclusões.....	50
Capítulo 9 – Referências	52
Capítulo 10 – Anexos.....	56
10.1 Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa 1	57
10.2 Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa 2	60
10.3 Mudança de título do projeto no Comitê de Ética em Pesquisa	63
10.4 Termo de Consentimento Livre e Esclarecido	64

Lista de Tabelas

Tabela 1.	Características iniciais dos 41 casos de osteoporose	39
Tabela 2.	Exames laboratoriais iniciais dos 41 casos de osteoporose	39
Tabela 3.	Número absoluto e percentual das características endoscópicas iniciais, uso de medicamentos prévios, fraturas e hemorragias anteriores ao estudo observados entre os 41 casos de osteoporose	40
Tabela 4.	Características iniciais dos 42 casos de osteopenia	41
Tabela 5.	Exames laboratoriais iniciais dos 42 casos de osteopenia	41
Tabela 6.	Número absoluto e percentual das características endoscópicas iniciais, uso de medicamentos prévios, fraturas e hemorragias anteriores ao estudo observados entre os 42 casos de osteopenia	42
Tabela 7.	Comparação das prevalências e incidências de achados endoscópicos e ligaduras elásticas entre os grupos osteoporose e osteopenia na endoscopia pré-tratamento	43
Tabela 8.	Comparação das incidências de achados endoscópicos e eventos adversos entre os grupos osteoporose e osteopenia em 6 meses	43
Tabela 9.	Comparação das incidências de achados endoscópicos e eventos adversos entre os grupos osteoporose e osteopenia em 1 ano	43
Tabela 10.	Diferença média entre valores de T-escore pré e pós tratamento, estimativa do intervalo de confiança de 95% e comparação pelo teste t de Student nos dois grupos avaliados separadamente	44

Lista de Quadros

Quadro 1.	Classificação endoscópica de gastrites - Sistema Sidney	30
Quadro 2.	Classificação endoscópica da úlcera péptica - Classificação de Sakita	31
Quadro 3.	Definição de osteoporose pela OMS baseada em DMO	31

Lista de Ilustrações

Figura 1. Desenho do estudo	32
Figura 2. Fluxograma de triagem, inclusão e exclusão de pacientes.....	37

Lista de Abreviaturas e Siglas

CAPES	Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior
DMO	Densidade mineral óssea
DXA	<i>Dual Energy X-Ray Absorptiometry</i>
FAPESP	Fundação de Amparo a Pesquisa do Estado de São Paulo
GHP	Gastropatia hipertensiva portal
HC-UNESP	Hospital das Clínicas da Universidade Estadual Paulista
HDA	Hemorragia digestiva alta
IBP	Inibidor de bomba de prótons
IMC	Índice de massa corporal
LEVE	Ligadura elástica de varizes de esôfago
MELD	<i>Model of End-Stage Liver Disease</i>
OMS	Organização Mundial da Saúde
PCR	Proteína C reativa
PTH	Paratormônio
RNI	Razão normalizada internacional
REBEC	Registro Brasileiro de Ensaios Clínicos
SOBED	Sociedade Brasileira de Endoscopia Digestiva
UNESP	Universidade Estadual Paulista

Lista de Símbolos

g/dL	Gramas por decilitro
Kg	Quilos
Kg/m²	Quilos por metro ao quadrado
m	Metros
mg	Miligramas
mg/ 24 h	Miligramas em 24 horas
mg/dL	Miligramas por decilitro
mL	Mililitros
ng/mL	Nanograma por mililitros
pg/mL	Picograma por mililitros
>	maior
<	menor
≥	maior ou igual

Resumo

SANTOS, L.A.A. Resposta ao tratamento da osteoporose e osteopenia em portadores de cirrose

hepática. 2019. Tese (Doutorado) – Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista (UNESP), Botucatu, 2019.

Introdução: O tratamento das alterações ósseas em portadores de cirrose ainda não está bem definido, fazendo com que vários pacientes permaneçam sem tratamento e venham a ter complicações graves como fraturas e dores crônicas. **Objetivos:** Avaliar a segurança e a eficácia do tratamento da osteoporose e osteopenia em indivíduos com cirrose e varizes de esôfago de baixo risco de sangramento. **Materiais e métodos:** indivíduos com osteoporose receberam risedronato associado a suplementação de cálcio e vitamina D, e os com osteopenia receberam somente a suplementação nutricional. A análise sobre a segurança foi realizada por endoscopias pré-tratamento, após 6 e 12 meses, bem como por consultas após um ano para avaliar se houve eventos adversos. Esses resultados foram comparados entre o grupo osteoporose e o grupo osteopenia pelo teste exato de Fisher. A análise sobre a eficácia foi realizada por meio da *Dual Energy X-Ray Absorptiometry* (DXA), comparando valores pré-tratamento e após 2 anos em cada indivíduo através da estimativa do intervalo de confiança e pelo teste t de Student. **Resultados:** Os achados endoscópicos e eventos adversos foram semelhantes entre os grupos. No grupo osteoporose houve aumento do T-escore da coluna lombar ($p < 0,001$), sem sinais de perda óssea no colo femoral. O grupo osteopenia não teve melhora óssea vertebral e sofreu redução do T-escore do colo do fêmur ($p = 0,019$). **Conclusão:** Os tratamentos foram seguros, mas somente o com risedronato proporcionou melhora óssea da coluna lombar e evitou a perda óssea no colo femoral, mostrando-se uma opção promissora para ambos os grupos.

Palavras-chaves: Cirrose hepática; Osteoporose; Risedronato; Varizes de esôfago; Densidade mineral óssea.

Abstract

SANTOS, L. A.A. Response to treatment of osteoporosis and osteopenia in patients with liver cirrhosis. 2019. Tese (Doutorado) – Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista (UNESP), Botucatu, 2019.

Introduction: The treatment of bone loss in patients with cirrhosis is not well defined, so that many patients do not receive effective therapy and develop complications such as fractures and chronic pain. **Aim:** To evaluate the safety and the efficacy of osteoporosis and osteopenia treatment in patients with liver cirrhosis and low-risk esophageal varices. **Materials and methods:** The osteoporosis treatment consisted of risedronate associated with calcium and vitamin D supplementation, while the osteopenia treatment comprised only the nutritional supplementation. The safety assessment was done by endoscopic exams before and during the treatment (6 and 12 months), as well as by outpatient appointments carried out 1 year after starting the treatment. These results were compared between the osteoporosis and osteopenia groups through the Fisher exact test. The efficacy analysis was measured through the T-score assessed by Dual Energy X-Ray Absorptiometry (DXA), which was performed before and at 2 years of treatment by calculating the 95% confidence interval and applying the t-Student test. **Results:** The endoscopic findings and the adverse events were similar between the groups. The osteoporosis group had a significant increase in the lumbar spine T-score ($p < 0.001$), with no bone loss in the femoral neck. The osteopenia group had no improvement in vertebral bones and suffered a clear reduction in the femoral neck T-score ($p = 0.019$). **Conclusion:** The treatments were safe but only the one with risedronate promoted the improvement in vertebral bones and avoided a significant bone loss in the femoral neck, as a promising option for both groups.

Keywords: Liver cirrhosis; Osteoporosis; Risedronate; Esophageal varices; Bone Mineral Density.

Capítulo 1- Artigo de revisão

Review Article

Diagnosis and Management of Cirrhosis-Related Osteoporosis

Lívia Alves Amaral Santos and Fernando Gomes Romeiro

*Department of Internal Medicine, Botucatu Medical School, Universidade Estadual Paulista (UNESP),
Av. Prof. Mario Rubens Guimarães Montenegro, s/n, Distrito de Rubião Jr., 18 608 917 Botucatu, SP, Brazil*
Correspondence should be addressed to Fernando Gomes Romeiro; fgromeiro@gmail.com

Received 9 July 2016; Accepted 3 October 2016

Academic Editor: Fumio Imazeki

Copyright © 2016 L. A. A. Santos and F. G. Romeiro. This is an open access article distributed under the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Management of cirrhosis complications has greatly improved, increasing survival and quality of life of the patients. Despite that, some of these complications are still overlooked and scarcely treated, particularly those that are not related to the liver. This is the case of osteoporosis, the only cirrhosis complication that is not solved after liver transplantation, because bone loss often increases after immunosuppressant therapy. In this review, the definitions of bone conditions in cirrhotic patients are analyzed, focusing on the more common ones and on those that have the largest impact on this population. Risk factors, physiopathology, diagnosis, screening strategies, and treatment of osteoporosis in cirrhotic patients are discussed, presenting the more striking data on this issue. Therapies used for particular conditions, such as primary biliary cirrhosis and liver transplantation, are also presented.

1. Introduction

In recent decades, advances in the management of cirrhosis complications and in liver transplantation have been increasing survival rates and improving the quality of life of cirrhotic patients. However, the longer survival of these patients has increased the risk of some extrahepatic manifestations such as osteoporosis. Regardless of the liver disease etiology, the presence of cirrhosis implies a risk of fractures two-fold higher than in noncirrhotic people [1]. Osteoporosis, the main bone disturbance among patients with liver insufficiency, is a systemic and progressive disease that affects bone mass and strength, thereby increasing the risk of fractures and compromising life quality due to pain and deformities [2]. Furthermore, this is the only cirrhosis complication that persists for years after liver transplantation [3–6].

Despite that, osteoporosis is often overlooked and few cirrhosis patients are submitted to

exams to diagnose it. Even those who were diagnosed are sometimes precluded from starting a treatment due to the few options that can be offered. Consequently, many patients with liver cirrhosis also suffer from osteoporosis, which can have a big impact on them. In particular, patients receiving glucocorticoids and/or those submitted to liver transplantation suffer an additional decrease in their bone mass due to the use of immunosuppressant drugs. Therefore, some authors have advocated that bone densitometry must be part of the evaluation performed before orthotopic liver transplantation (OLT) [2, 7]. Furthermore, recent data have suggested that bone status must be assessed in all cirrhotic patients [8, 9].

The first studies of osteoporosis in liver diseases evaluated patients with alcoholic cirrhosis or chronic cholestatic diseases, such as primary biliary cholangitis (PBC) [10–15]. Then, other studies assessed patients before and after OLT

[16, 17]. Most of them have shown that osteoporosis is common among all cirrhotic patients regardless of the liver disease etiology or the degree of liver impairment [7, 9, 18, 19]. Thus, the aim of this review was to evaluate the physiopathology, the impact, the diagnosis, and the management of osteoporosis in patients with liver cirrhosis, in order to show the more recent data and establish some comparisons between cirrhotic patients under different conditions.

2. Definition and Prevalence

As the population has been reaching older ages, the prevalence of primary and idiopathic osteoporosis has been increasing worldwide, with a global prevalence estimated at around 200 million [20]. According to the WHO definition, osteoporosis is diagnosed when bone density is less than 2.5 standard deviations below the peak value obtained from normal adults and adjusted for gender. It requires that the bone assessed be free from other systemic problems, including osteomalacia, or local abnormalities, such as osteophytes, extraskelatal calcifications, or deformities due to previous fractures [21].

A limitation of this definition is that the threshold was established from studies of postmenopausal Caucasian women, so there is not a single value that could be applied to all patients, such as those with liver diseases [1]. This may account for why many authors addressing bone impairment in patients with liver diseases have described it by employing the term "hepatic osteodystrophy." However, this denomination also includes osteomalacia, which is caused by impaired bone mineralization and is not common among cirrhotic patients [2].

The many risk factors associated with bone loss include alcohol abuse, smoking, liver cirrhosis, neoplastic illness, malnutrition, prolonged glucocorticoid treatment (prednisone 5 mg/day for >3 months), kidney disease, vitamin D deficiency, and some hormonal disturbances such as diabetes, Cushing syndrome, hypogonadism, hyperparathyroidism, hyperthyroidism, and hypercalciuria [22, 23]. Prevalence in cirrhotic patients varies from 12 to 70% according to the diagnostic approach and the liver disease etiology [2, 8, 19, 23, 24]. The initial disease that caused the liver fibrosis is important in some particular conditions, such as cholestatic diseases, in which osteoporosis

prevalence seems to be higher, varying from 20 to 44% even without an established diagnosis of cirrhosis and in proportion to the degree of liver insufficiency [1, 23, 25].

Patients with osteoporosis are susceptible to fractures of different bones such as vertebrae, femoral neck, and distal radio. The fractures occur when bones deform more than their peak strain or if they are not able to deform and exceed their peak stress [26]. Vertebral compressing fractures afflict 7% to 35% of cirrhotic patients, whereas the prevalence of peripheral fractures is around 10% [2, 27]. Again, the fracture rates are also higher in cholestatic diseases, varying from 13 to 22% according to the degree of liver insufficiency [1, 2, 4, 6, 25, 28, 29].

Although osteoporosis is asymptomatic in most cases, at five years after OLT it is related to symptoms associated with low quality of life scores because the patients report a decrease in bodily pain and physical function domains [5]. Low bone mineral density (BMD) before liver transplantation and the presence of a prior fracture are relevant predictors of bone loss after OLT. Once the patient is submitted to this procedure and starts taking immunosuppressive therapy, the loss of BMD is faster from the third to the sixth month after the surgery, and the incidence of fractures is between 6 and 65% [6]. Early bone loss after the surgery may affect the patients for years, making them susceptible to fractures even when BMD is being restored [4].

Remarkably, bone loss in liver cirrhosis is more severe among trabecular bones, such as vertebrae, with a lesser impact on the cortical ones. This pattern of increased vertebral damage is similar to some findings observed in the elderly, leading to compression fractures, disability, and spinal deformities [27, 32, 33]. Unexpectedly, most of these fractures are overlooked in noncirrhotic individuals [34]. A reasonable cause may be the fact that vertebral fractures can be less symptomatic than hip fractures, which occurs in individuals who are still able to walk [35]. On the other hand, hip fractures have a larger impact on mortality. Probably, this increase in mortality is due to the impact on patients' ability to walk and take care of themselves.

Prevention has been facilitated by BMD measurement, because it is the best predictor of

fractures caused by osteoporosis. For each BMD reduction of one standard deviation, the risk of fractures is 2 to 3 times higher [21, 36]. Even so, BMD should be evaluated with additional information because there is not a single value to predict fractures in all cirrhotic patients [1].

3. Physiopathology

Although the mechanisms of cirrhosis-related osteoporosis are not fully understood, it is well known that the association between liver and bone diseases occurs due to an imbalance of bone turnover, which depends on osteoblastic and osteoclastic activity [22]. Most studies point to a more significant impairment in bone formation, suggesting that osteoporosis in cirrhotic patients is a multifactorial disease in which different mechanisms act together to reduce bone mass until achieving skeletal fragility [2]. Histological specimens from bones of cirrhotic patients with bone loss are similar to those obtained from elderly or postmenopausal women [37].

Part of the current knowledge is based on toxic effects and hormonal imbalances caused by liver insufficiency. In addition, chronic inflammation seems to play a role that is attributed to the small intestinal bacterial overgrowth caused by portal hypertension, leading to an increased flow of bacterial components into the portal vein [38]. The relevance of this process in hepatic decompensation was already evaluated by our group, showing that cirrhotic patients with hepatic encephalopathy remained hospitalized for more time when they presented higher levels of C reactive protein, a marker of systemic inflammation [39]. The inflammation process combined with immobilization is already recognized as a risk factor for bone loss. Thus, chronic inflammation in cirrhotic patients seems to be an additional cause that would account for the differences in regulators of bone remodeling and osteoclastogenesis observed in comparisons between liver disease patients with and without bone loss.

Prior studies found that serum tumor necrosis factor receptors and interleukin 6 (IL-6) levels were inversely correlated with BMD and that IL-6 can lead to bone loss by inducing the receptor activator of nuclear factor κ B (RANKL) [40, 41]. RANKL is a member of the tumor necrosis factor

family. It is a RANK ligand that is crucial for osteoclastic activation and differentiation. In a relevant study of noncirrhotic individuals from Italy, the authors showed that low serum RANKL was an independent predictor of nontraumatic fractures [42]. On the other hand, osteoclastogenesis is counteracted by osteoprotegerin (OPG), which is a RANKL receptor, making the balance between RANKL and OPG a chief point for regulating bone homeostasis. Results from patients with liver diseases showed an imbalance between RANKL and OPG, leading to bone loss [43–45].

Moschen et al. measured the soluble RANKL (sRANKL) in liver disease patients and found that it was higher than in controls, except in the cirrhotic subgroup. They also found higher OPG in these patients, in whom the highest levels were found in those with cirrhosis. Then, they showed that the OPG/sRANKL ratio was proportional to the degree of liver insufficiency and that it was higher in the subgroup of cirrhotic patients with osteoporosis and osteopenia. Of note, the sRANKL values were higher in patients with normal BMD in the lumbar spine. Furthermore, the authors found that RANKL+ cells were more prominent in liver biopsy specimens from liver disease patients. They hypothesized that the high sRANKL levels reflected increased bone turnover in liver disease patients and that the high OPG/sRANKL ratio might be an attempt to maintain bone homeostasis in these patients [45].

As the physiopathology of cirrhosis-related osteoporosis is not fully understood, other factors are briefly presented in this review in order to support a further discussion about possible treatment options.

3.1. Genetic Factors. Until now, there is not a single known genetic marker of osteoporosis predisposition. Some genetic polymorphisms are linked to the development of chronic cholestatic diseases, such as PBC. In this specific disease, insulin-like growth factor 1 (IGF-1) polymorphisms seem to have a higher influence on bone loss than the collagen type I1 Sp1 polymorphism, which was previously evaluated in primary osteoporosis [46, 47]. Despite the reasonable knowledge on the possible role of these polymorphisms in PBC, more studies are still needed in this area [2, 48].

3.2. Hormonal Disturbances. Hypogonadism is a common finding in chronic liver disease. More than 90% of men with liver cirrhosis present low testosterone levels, which have an independent impact on mortality [49, 50]. There are many reasons for low levels of sexual hormones in these patients, including hypothalamic-pituitary-gonadal axis dysfunction [49]. Some symptoms found in hypogonadism are similar to those seen in advanced liver disease, hampering the ability to recognize which of them are the main cause of such patient complaints [50].

Hypogonadism is a cause of increased bone turnover, particularly in patients with hemochromatosis [27, 30–32, 51, 52]. Despite the iron overload effects, patients with hemochromatosis seem to be more prone to developing osteoporosis when they also have hypogonadism [30–32]. Some authors have hypothesized that low levels of sexual hormones (estrogen or testosterone) increase the osteoclasts lifespan and decrease it in osteoblasts, leading to higher bone resorption than new bone synthesis [26, 30–32, 53]. Likewise, there are other hormones involved in liver diseases that can affect bone remodeling, such as osteocalcin.

Osteocalcin, a hormone secreted by osteoblasts, is involved in many steps of bone synthesis, such as calcium homeostasis, bone matrix mineralization, and osteoblastic proliferation [35]. Low osteocalcin levels have been found in patients with chronic liver diseases and are associated with bone loss [1, 30–32, 54, 55].

Another factor that can impair osteoblastic cells activity is a reduction in insulin-like growth factor 1 (IGF-1) levels. Since IGF-1 is produced in the liver, its deficiency is common in chronic liver diseases, impairing osteoblastic activity, collagen synthesis on bone matrix, and even bone mineralization [27, 54, 56, 57]. IGF-1 levels are lower in cirrhotic patients with osteoporosis when compared to those without osteoporosis, and they are also associated with the degree of hepatic insufficiency [57]. Of note, the IGF-1 replacement in animals with cholestatic disease is able to mitigate and partially reverse osteoporosis [1].

3.3. Toxic Effects. Alcohol is a well-known risk factor for osteoporosis in normal and cirrhotic

populations [55]. Bone biopsies from patients addicted to alcohol who presented low levels of osteocalcin revealed decreased bone synthesis, but these levels were normalized after stopping alcohol consumption [30–32, 58, 59]. Moreover, these low osteocalcin levels can be added to malnutrition, hypogonadism, and other findings attributed to alcohol abuse.

Similar to some of these effects, *in vitro* studies showed a noxious effect on osteoblastic cells exposed to iron overload, another cause of decreased bone synthesis that accounts for osteoporosis in patients with hemochromatosis [27, 30–32, 60]. Thus, whereas hypogonadism has a dual effect on osteoclastic and osteoblastic cells, the toxic effects of alcohol and iron are more noticeable in relation to the bone synthesis. However, the role of bilirubin and biliary acids on bone loss seems to be even more complex.

Reduction of osteoblastic activity has been reported when unconjugated bilirubin levels are high [1, 55]. Nonclinical studies showed that bilirubin levels have an irreversible and dose-dependent impact on osteoblastic activity [22, 61, 62]. Another study showed that lithocholic acid can impair the effects of vitamin D on osteoblasts [63]. Some clinical studies found a progressive reduction in BMD, which was proportional to the degree of jaundice in patients with PBC or primary sclerosing cholangitis (PSC) [22, 64, 65]. However, another study did not find this correlation [66].

Glucocorticoids are often used after OLT and for patients with some liver diseases but are associated with bone loss [67, 68]. Of note, glucocorticoid-induced osteoporosis is a great concern in relation to the use of these drugs [69–71]. The bone side effects can be even worse when these drugs are associated with calcineurin inhibitors, impairing osteoblastic differentiation and increasing osteoclastic activity [8, 70, 72].

4. Other Factors

Vitamin D (25-hydroxyvitamin D) is a liposoluble substance that exerts important effects on bone metabolism. Low levels can be found in about one-third of liver disease patients, but severe deficiency is more common in those stricken by cirrhosis and/or cholestatic diseases, because jaundice can

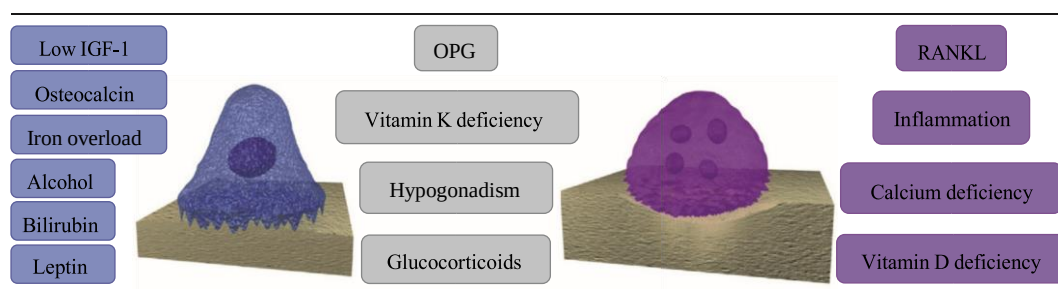


Figure 1: Factors that can be involved in cirrhosis-related osteoporosis by modulating the activity of osteoblastic and osteoclastic cells. The factors most related to osteoblastic activity are illustrated in the left column. The factors related to both osteoblastic and osteoclastic activity are displayed in the middle column. The factors most related to osteoclastic activity are shown in the right column. OPG = osteoprotegerin; RANKL = receptor activator of nuclear factor $\kappa\beta$; IGF-1 = insulin-like growth factor 1. Although most factors are related to osteoblastic activity, malnutrition and alcohol abuse have a broad effect on bone loss because they can be involved in other risk factors displayed above, such as leptin levels and vitamin deficiencies.

make them more prone to malnutrition, malabsorption, and suppressed skin synthesis [22, 73, 74]. Vitamin D deficits can cause bone loss due to increased bone turnover, thus increasing the risk of fractures [8, 75–77]. Calcium and vitamin D deficiency can lead to secondary hypoparathyroidism, which may increase bone turnover in cholestatic patients [2, 78]. Despite that, no clear association has been established between bone loss and calcium or bone loss and vitamin D levels [4, 22]. Vitamin K has an antiapoptotic effect on osteoblasts, and decreased levels can impair the synthesis of important proteins of bone matrix (osteocalcin and osteonectin) in patients with PBC [37, 79, 80]. It is also involved in the inhibition of osteoclastic differentiation [81–83].

Many studies have accessed the anorexigen effect of the adipokine leptin, which is also well known for its role in energy expenditure. It is mostly secreted by adipocytes and is involved in bone homeostasis, thus enhancing bone matrix synthesis, decreasing RANKL production, and increasing osteoblastic proliferation. Despite the decrease observed in cholestatic patients, not all hepatic diseases lead to suppressed leptin levels, and clear data on its role in osteoporosis are still lacking [1, 84]. Finally, smoking, lack of physical activity, malnutrition, and low body mass index are common findings among cirrhotic patients. As all of them are associated with osteoporosis both in cirrhotic and noncirrhotic patients, their avoidance is suggested in order to preserve bone health [85–88]. Even though most factors

involved in cirrhosis-related osteoporosis are more closely linked to bone formation, malnutrition and alcohol abuse have a widespread effect because they can be involved in other risk factors mentioned above, such as leptin levels and vitamin deficiencies.

Figure 1 presents some of these interactions observed in cirrhotic-related osteoporosis, focusing on its effects on osteoblastic and osteoclastic cells.

5. Diagnosis and Screening

Screening for osteoporosis is an important part of cirrhosis management, but it is not always performed [89]. Moreover, densitometry indications have been applied just for patients considered for OLT and for those with cholestatic diseases or those under glucocorticoid therapy.

It has been accepted that bone mass is the best measurement for evaluating skeletal strength [90]. Thus, the guidelines indicated that all cirrhotic patients should be screened by an initial dual-energy X-ray absorptiometry (DXA) exam, emphasizing that a normal result should never be sufficient to discard the risk of osteoporosis and that any additional risk factor must lead to a higher level of awareness [90]. The exam allows measurement of BMD and should be repeated after 2 to 3 years to assess significant bone loss, particularly in the presence of the aforementioned risk factors [48, 90]. For cholestatic patients with more than one risk factor and for those who recently started glucocorticoid therapy, DXA should be repeated in one year [48]. In addition, BMD should be measured again before OLT [91].

Regarding DXA accuracy, some limitations must

be taken into account. The presence of ascites causes underestimation of the real BMD value. This problem is even worse in the lumbar spine and in patients with a large volume of ascites, leading to vertebral BMD values of 4.2 to 7% higher after paracentesis and changing the diagnosis of 12% of patients [91, 92]. Therefore, it is recommended to measure BMD just after paracentesis to not overestimate bone alterations [91, 92].

A lateral vertebral X-ray can be important as a complimentary exam to search for dorsal and lumbar spine fractures [2]. In cases with local deformities, the corresponding BMD values can be altered and are not reliable. Subtle deformities from previous fractures can cause significant changes in BMD, leading to misinterpretation of the values obtained. To avoid this inaccuracy, clinicians must ask about previous traumas and look for them during the physical exam. Whether the risk of local deformities exists, a twodimensional X-ray exam can be used to check the vertebrae and the femoral neck before ordering a more expensive exam. Any surface alteration on the cortical layer or signals of lumbar vertebrae collapse are reasons to change the area used for BMD measurements.

Some lab tests can be also useful for evaluating bone metabolism, including serum calcium, vitamin D, phosphorus, osteocalcin, procollagen I carboxyterminal peptide, and parathyroid hormone (PTH), as well as urinary amino telopeptides of collagen I and urinary calcium [2, 93].

In a recent trial, body mass index, leukocyte count, serum bilirubin, and transient elastography values were independently associated with low BMD [19]. In another study developed by our group, we found that high PTH levels and low handgrip strength could be used as accurate predictors of low BMD in the lumbar spine of cirrhotic patients, showing values of these variables that can be used as cutoff points to indicate which patients should be submitted to DXA [9].

Since there are noninvasive measures that can be used as surrogate markers of osteoporosis, bone biopsies are rarely used in cirrhotic patients. In cases of bone loss, bone biopsies from cirrhotic patients have findings that are quite similar to those seen in elderly people [37]. The exception is alcoholic liver cirrhosis, in

which impaired osteoblastic activity leads to increased resorption surfaces, lowering the trabecular bone volume [13, 94].

6. Treatment

Most recommendations for osteoporosis treatment in cirrhotic patients were based on results obtained from trials assessing postmenopausal women and smaller studies including patients with dissimilar liver diseases [54]. As a rule, the modifiable risk factors should be taken into account in order to minimize the bone loss, starting from lifestyle changes such as tobacco and alcohol cessation and increasing physical activity as much as possible to improve spinal biomechanics [27]. Furthermore, a balanced diet must be prescribed because nutritional deficits are common among cirrhotic patients.

It is well known that patients with osteoporosis and/or fractures associated with skeletal fragility must be treated, and part of the treatment has been also recommended for patients with osteopenia when they present additional risk factors for bone loss, such as those with cholestatic diseases [2].

For the majority of patients, osteopenia (T scores between 1 and 2.5 standard deviation from normal values) is not considered a disease. Even so, it leads to awareness that bone loss is already present. For instance, Guanabens et al.~ reported that patients with PBC whose T scores are below 1.5 standard deviation from normal values had a significant risk for vertebral fractures, showing that patients without osteoporosis also suffer fractures and should be considered for receiving prophylactic therapy [25].

6.1. Calcium and Vitamin D Supplementation. Although the ideal amount of calcium ingestion has been debated for decades, calcium supplementation is still part of osteoporosis treatment. The total calcium intake should achieve a daily ingestion of 1.0 to 1.5 grams according to age and other factors. Preferably, calcium from diet should be chosen, because it would facilitate the patients' compliance. Moreover, data on cardiovascular risk in patients taking calcium supplements are still unclear [95, 96]. Nevertheless, as this risk was

not evaluated in specific populations, it should not preclude the use of these supplements [97]. The supplement most widely consumed by patients is calcium carbonate, which must be ingested along with foods to increase absorption. Calcium citrate is more suitable for patients with achlorhydria or other conditions that could impair gastrointestinal absorption. Another important recommendation is that calcium tablets should never be ingested together with fluoroquinolones, tetracycline, bisphosphonates, phenytoin, or levothyroxine, because the supplements impair the absorption of these drugs.

Oral 25-hydroxyvitamin D supplementation can be prescribed at a dose of 260 µg every 2 weeks. Since calcitriol (1,25-dihydroxycholecalciferol) is the final active metabolite of vitamin D, it seems to be a better treatment to these patients. Calcitriol is usually prescribed as a daily oral dose of 800 U but can also be taken at a weekly dose of 5000 U [2]. In a clinical trial in which calcitriol (0.5 mg twice per day) was given to 38 cirrhotic patients for 12 months, the authors showed that the supplementation was the only factor significantly related to BMD increasing [98]. Although calcium and vitamin D are widely used for osteoporotic patients, evidence confirming that these supplements could reverse or avoid osteoporosis is unclear [27].

In a systematic review of calcium and vitamin supplementation to prevent or treat osteoporosis in the general population, Bolland et al. found small benefits in fracture avoidance from calcium and vitamin D supplements. The authors reported that calcium supplements have some effect on reducing vertebral fractures; however, the number needed to treat (NNT) in order to prevent one vertebral fracture was 489 patients taking the supplements for 6.2 years [99]. The results on isolated vitamin D supplementation were even weaker, suggesting no benefit of adding vitamin D to calcium supplements. A small effect on hip-fracture risk was produced by both supplements [99].

In addition, data from elderly noncirrhotic patients showed that adherence to these supplements decreases through time. Less than half of them are still taking it after one year if educational interventions are not provided [100]. Data from cirrhotic patients are not so common, but some studies of patients with PBC showed that calcium and vitamin D were not able to

change their BMD when compared to hormonal replacement therapy [101, 102]. Even so, it is always worthwhile to test for vitamin D deficiency in cholestatic patients, particularly those taking cholestyramine, which impairs its absorption [27].

6.2. Hormonal Replacement. Hormonal replacement can be a valuable approach for patients with hypogonadism, increasing BMD values in both genders and decreasing the risk of fractures in women [102–105]. In contrast, one of the studies of PBC patients suggested that those receiving estrogens could present a high risk of cholestasis [106]. Moreover, the risk of developing hepatocellular carcinoma in patients receiving testosterone is another concern, although there are no clinical data to confirm this hypothesis [21, 107].

Isoniemi et al. treated 33 postmenopausal women for two years after OLT. Given some reasonable concern about the procoagulant effect of oral hormonal replacement therapy, the authors chose a transdermal estradiol treatment, which was given in the first six months after OLT. After one year of treatment, the authors documented respective lumbar and femoral BMD increases of 5.3% and 3.3%. Of note, the increases were not as great after the second year (1.2% at both sites). Furthermore, they still documented a marked improve in the patients' lipid profile [108]. Other studies also reported similar BMD results from transdermal hormonal replacement in patients with PBC, showing that this type of treatment is safe and can bring other benefits to patients [101, 102, 109, 110].

6.3. Calcitonin. Calcitonin is able to inhibit osteoclastic activity, but the use of this hormone for cirrhotic patients is still controversial. In the former study, women stricken by PBC and other liver diseases had bone density measured at two moments before the treatment, showing a significant decrease in PBC cases in a six-month period. Then, 13 patients who had reduced bone density received a fourmonth treatment composed of calcitonin (40 U) thrice a week together with daily calcium and vitamin D supplements, which curbed their bone loss in comparison to the nontreated patients [111]. The results were

confirmed by a further study at the same university, when the improvement was observed only in patients who had suffered a more pronounced bone loss and received the treatment. In this trial, calcitonin was administered on a schedule similar to the previous one, but for 3 years [112]. In contrast, another study reported that calcitonin given for 6 months was ineffective at increasing BMD in PBC patients [113].

In a study performed after OLT, 17 patients received a daily 40 IU dosage of intramuscular calcitonin for 15 days every 3 months combined with daily calcium supplement (1 g). After one year, the improvement in vertebral BMD was comparable to that observed in 23 patients receiving 400 mg of sodium etidronate given 15 days every 3 months [93]. Taken together, these results suggest that the beneficial effect of calcitonin in patients with liver diseases is more pronounced in those who present a faster bone loss.

6.4. Sodium Fluoride and Raloxifene. Sodium fluoride is well known for increasing lumbar spine bone mass in osteoporotic patients [114]. In a small randomized controlled trial, it was given to 7 PBC patients at a daily dosage of 50 mg with calcium and vitamin D supplements, while the placebo group ($n = 8$) received only the supplements. The results indicated that sodium fluoride halted the bone loss compared to the placebo [115]. The same group completed another trial comparing sodium fluoride with etidronate in two groups of 13 women with PBC. After two years of treatment, the authors found a subtle increase in vertebral BMD only in the fluoride group. Despite the occurrence of two vertebral fractures in this group, etidronate was considered a safe treatment [116]. More studies are needed to confirm efficacy and safety of sodium fluoride for cirrhotic patients.

Raloxifene is a second-generation selective estrogen receptor modulator that shows estrogenic actions on bones. It has been used to treat osteoporosis in patients without liver diseases, but not yet in cirrhotic patients. A prior study was performed in nine postmenopausal women with PBC, suggesting a possible benefit in lumbar spine BMD [117]. The lack of studies in patients with liver cirrhosis hampers

recommending it for this population.

6.5. Bisphosphonates. Anticatabolic drugs seem to be a good option for treating osteoporosis in cirrhotic patients, because they are stricken by several metabolic alterations. Bisphosphonates appear to be helpful in the treatment of cirrhosis-related osteoporosis, because these drugs attach to the bone surface and prevent resorption (the so-called “antiresorptive” effect) [118]. Bisphosphonates are able to increase bone mass in postmenopausal women, but concerns about the potential risk of ulceration on esophageal varices have reduced the number of studies in cirrhotic patients, hampering the extrapolation of any data to them. After some trials showing interesting results, this risk has been considered lower than formerly estimated [21].

One of the first trials that showed a significant effect of bisphosphonates on bone mass was conducted in 1998. Ninety patients received pamidronate 60 mg every 3 months before OLT and for 9 months after the procedure. Before treatment, seven subjects had vertebral fractures (most of them had PBC and lower BMD values compared to other patients). Jaundiced patients also received calcium and vitamin D. Since this routine treatment was adopted, symptomatic fractures were no longer registered, leading the authors to recommend it [119].

As commented above on sodium fluoride, results obtained from etidronate showed that it was only able to prevent bone loss, which did not change in two years of treatment. This finding prompted the authors to consider that etidronate was not capable of increasing bone mass in PBC patients [116, 120]. Thus, they performed a 2-year randomized trial using alendronate 10 mg daily for 13 PBC patients, achieving good BMD results and no significant side effects [120]. Similar findings were also observed in a trial using 70 mg weekly throughout one year [121]. Another trial comparing monthly ibandronate versus weekly alendronate (150 mg and 70 mg, resp.) for PBC patients found comparable effects on BMD but a higher compliance with the monthly treatment [122]. Yet, it is important to point out that these trials included only patients with PBC.

Other studies assessed the efficacy and safety

profile of parenteral drugs, such as pamidronate. Data obtained from trials using this drug in cirrhotic patients are also limited to few studies. Ninkovic et al. assessed 99 patients randomized to receive pamidronate 60 mg intravenously in a single-dose versus no treatment before OLT. The authors did not find any difference in fracture rates or BMD between the former and latter groups [123]. Twelve of these patients were also included in another study assessing iliac-crest biopsies before and three months after OLT,

showing a lesser degree of bone resorption in patients who received pamidronate ($n = 7$) [124]. Dodidou et al. evaluated 21 OLT patients who had taken infusions of pamidronate (30 mg) every three months after the surgery, combined with vitamin D and calcium supplements. The authors also assessed 13 cardiac transplant patients taking the same regimen and compared data from transplanted subjects with a historical reference group. They found a significant increase in lumbar spine and femoral neck BMD in those who received pamidronate, which persisted during the second year of treatment [125]. In another trial, this same treatment was administered to 43 patients after OLT, comparing BMD with 38 controls. Twenty-four patients (54% with osteoporosis) and all the controls (23% with osteoporosis) presented a significant increase in lumbar spine but not in femoral neck BMD [126].

Millonig et al. investigated the role of alendronate 70 mg weekly combined with calcium and vitamin D supplements for preventing bone loss in 98 patients who had osteoporosis or osteopenia and started receiving this drug after OLT. The authors assessed BMD before OLT and every year after until 48 months to document bone changes in this interval. A significant improvement was observed between 4 and 12 months after OLT in lumbar spine BMD of osteoporotic patients, with subtle changes in the subsequent years. In femoral neck, osteoporotic patients increased their BMD between 4 and 12 months and until 3 years after OLT. Only two patients discontinued the drug because they reported abdominal discomfort, and the drug was changed to pamidronate 30 mg monthly [127]. Crawford et al. evaluated the effect of zoledronic acid 4 mg on BMD of 32 patients submitted to OLT (18% of whom had osteoporosis). The drug infusion was given

within seven days after OLT and repeated at one, three, six, and nine months after the procedure. Calcium and vitamin D were also administered. The authors compared the results with those of 30 patients receiving placebo (10% with osteoporosis) and reported that lumbar spine, femoral neck, and total hip BMD measurements favored zoledronic acid at the first 3 and 6 months after OLT. Fifteen patients did not complete the study, four of them because of fractures (2 nonvertebral fractures in the treatment group and 2 vertebral fractures in the placebo group). Despite the benefits in BMD, the drug induced hyperparathyroidism and postinfusion hypocalcemia [128].

Atamaz et al. conducted a trial with 44 subjects receiving alendronate 70 mg weekly and 40 patients in a control group. Initially, 98 patients were recruited after OLT, but three of them died, one discontinued the treatment because noncompliance and two subjects in the alendronate group had gastrointestinal distress. The drug was given for one month and led to a significant improvement in mean BMD at lumbar spine, femoral neck, and total femur ($5.1 \pm 3.9\%$, $4.3 \pm 3.8\%$, and $3.6 \pm 3.8\%$, resp.). Musculoskeletal pain and upper gastrointestinal adverse events were present in 38.6% and 29.5% of subjects, respectively. There were two nonvertebral fractures in the control group and none in the alendronate group. Seven patients in the control group and three in the alendronate group had new vertebral fractures. It was noteworthy that most of the vertebral fractures were detected only in X-ray exams [129].

Bodingbauer et al. recruited 96 patients after OLT to receive 4 mg of zoledronic acid monthly plus calcium and vitamin D or only calcium and vitamin D. The treatments were administered for one year after OLT. Thirty-five patients in the study group and 34 in the control group were monitored for 2 years. Pyrexia and musculoskeletal pain were more common in the study group. The authors reported a significant ($p = 0.05$) reduction of vertebral fractures in the study group (four subjects) compared to the control group (11 subjects). Six months after OLT there were no significant differences on lumbar spine BMD between the groups, but a small difference in femoral neck BMD [130]. Part of the study sample was reevaluated to reassess data

from transiliac biopsies, showing that zoledronic acid reduced bone turnover in 21 patients [131]. Monegal et al. performed a randomized controlled trial comparing pamidronate versus placebo in 10 Spanish centers. They analyzed 32 patients in the experimental group and 34 in the placebo group. Pamidronate 90 mg was given within 7 to 12 days after OLT and again three months after the surgery. All patients received calcium and vitamin D supplements. Seven subjects in the experimental group and three in the placebo group had fractures within the first year after OLT, most of which were in vertebrae. The number of adverse events did not differ between the groups. The authors reported a significant improvement in lumbar BMD achieved by pamidronate use (2.9% in the treatment group and 1% in the control group). However, both groups displayed a subtle decrease in femoral neck BMD. Additionally, trochanteric BMD was reduced only in the placebo group [132].

These prior trials evaluated specific populations, such as PBC patients or those submitted to OLT, but none of them had included only patients with cirrhosis during the treatment. Given the toxic effect of cholestasis and immunosuppressant drugs on bone health, it is somewhat difficult to extrapolate the data from these studies to all cirrhotic patients. Therefore, it has provoked several discussions about the possibility of performing similar studies of cirrhotic individuals.

Then, Yurci et al. studied a different sample composed of patients with cirrhosis (31 subjects) and viral hepatitis (50 subjects) who had reduced *T* scores in at least one region. The authors divided their sample into six groups according to the drugs administered (salmon calcitonin 200 IU daily, calcium, vitamin D, and different dosages of alendronate). Most cirrhotic patients had compensated liver disease (18 subjects out of 31). Six patients with decompensated cirrhosis died during the study, but none of them was receiving bisphosphonates. Seven cirrhotic patients had the treatment discontinued. The authors concluded that alendronate prevented trabecular and cortical bone loss in their sample, with no significant side effects [118]. Unfortunately, the groups had few subjects with cirrhosis.

In a recent trial performed by Bansal et al., 215 cirrhotic patients were recruited to participate,

of whom 47 had osteoporosis and received a monthly ibandronate dosage of 150 mg combined with calcium and vitamin D supplements for six months. The major cause of cirrhosis was alcoholic liver disease, and most patients had decompensated cirrhosis, esophageal varices, and ascites. This last finding was present in 175 subjects, bringing concern about the precision of BMD measures, as previously mentioned in this review and by other studies. Four patients with osteoporosis had fractures, 16 died, and 12 lost follow-up, so that only 19 completed the study. These 19 patients had a significant improvement in mean BMD (from 0.81 ± 0.07 to 0.88 ± 0.07) and *T* scores (from -3.28 ± 0.72 to 2.45 ± 0.45) [19].

7. Conclusions

As cirrhotic patients have been submitted to many treatments to achieve better survival, cirrhosis-related osteoporosis has become more common, especially among patients who present any other risk factor for bone loss, such as cholestatic diseases, alcohol abuse, hypogonadism, or the other factors previously mentioned in this review. Furthermore, osteoporosis is the only cirrhosis complication that worsens after liver transplantation. Thus, health professionals must become aware of this condition in order to diagnose it as soon as possible. Many screening strategies can be helpful for showing which patients should be submitted to specific exams, thereby reducing the budget of a whole population screening.

Once osteoporosis is diagnosed in cirrhotic patients or in those who were already submitted to OLT, it is important to control the risk factors that can increase bone loss, such as alcohol consumption, smoking, sedentary lifestyle, and glucocorticoid use. Dietary calcium intake must be checked, and calcium obtained from foods is generally preferable to tablets, which can impair the absorption of some drugs. Vitamin D levels should be measured while supplements seem to be valuable in specific conditions, such as cholestatic diseases. Since calcium and vitamin D supplementation seem insufficient to curb bone loss in this population, additional therapy must be prescribed.

Most trials that assess osteoporosis treatment in cirrhotic subjects had a limited sample and a short follow-up. Studies on hormonal

replacement therapy for patients with hypogonadism achieved interesting results in women, but concerns about hepatocellular carcinoma prevented similar trials in men. Even among women with PBC or after OLT, the results were more striking in the first year of estrogen therapy. Despite the exciting data on efficacy and safety reported, more studies are still required to evaluate the beneficial effects of hormonal replacement on the bone health of cirrhotic patients. The same can be said about calcitonin, sodium fluoride, and raloxifene.

Notwithstanding the same problem regarding small samples, clinical trials with bisphosphonates combined with calcium and vitamin D supplements have achieved encouraging results. However, concerns about the risk of mucosal damage on esophageal varices have reduced the number of studies with cirrhotic patients, and most trials included only subjects who were submitted to OLT under different immunosuppressant regimens, hampering the ability to reach conclusions that could be applied to patients who still have liver cirrhosis. For now, the available results suggest that some bisphosphonates are safe and can really improve the bone health of patients with cirrhosis. It is important to know that some side effects can prevent the use of these drugs for all patients and that most data were obtained from surrogate markers and not from fracture incidence. Therefore, more studies are also needed to clarify the best options for this population [133].

Competing Interests

The authors declare that they have no competing interests.

Acknowledgments

The authors are grateful to EAP (Escritório de Apoio à Pesquisa-Botucatu Medical School/UNESP) and UPECLIN (Unidade de Pesquisa Clínica-UNESP) for their support. They also wish to thank the financial support received from Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (Capes), Pro-Reitoria de Pesquisa (PROPe/UNESP), and Sao Paulo Research Foundation (FAPESP) Grants nos. 2014/22572-9 and 2016/07117-9.

References

- [1] B. A. Luxon, "Bone disorders in chronic liver diseases," *Current Gastroenterology Reports*, vol. 13, no. 1, pp. 40–48, 2011.
- [2] N. Guanabens and A. Parés, "Management of osteoporosis in liver disease," *Clinics and Research in Hepatology and Gastroenterology*, vol. 35, no. 6-7, pp. 438–445, 2011.
- [3] S. Giannini, M. Nobile, M. Ciuffreda et al., "Long-term persistence of low bone density in orthotopic liver transplantation," *Osteoporosis International*, vol. 11, no. 5, pp. 417–424, 2000.
- [4] J. E. Hay, "Osteoporosis in liver diseases and after liver transplantation," *Journal of Hepatology*, vol. 38, no. 6, pp. 856–865, 2003.
- [5] H. Bownik and S. Saab, "Health-related quality of life after liver transplantation for adult recipients," *Liver Transplantation*, vol. 15, no. 2, pp. S42–S49, 2009.
- [6] D. Kaemmerer, B. Schmidt, G. Lehmann, G. Wolf, U. Settmacher, and M. Hommann, "Treatment of bone loss in patients with chronic liver disease awaiting liver transplantation," *Transplantation Research*, vol. 1, no. 1, article 7, 2012.
- [7] A. Alcalde Vargas, J. M. Pascasio Acevedo, I. Gutierrez Domingo et al., "Prevalence and characteristics of bone disease in cirrhotic patients under evaluation for liver transplantation," *Transplantation Proceedings*, vol. 44, no. 6, pp. 1496–1498, 2012.
- [8] A. Gatta, A. Verardo, M. Di Pascoli, S. Giannini, and M. Bolognesi, "Hepatic osteodystrophy," *Clinical Cases in Mineral and Bone Metabolism*, vol. 11, no. 3, pp. 185–191, 2014.
- [9] L. A. A. Santos, T. B. Lima, L. Augusti et al., "Handgrip strength as a predictor of bone mineral density in outpatients with cirrhosis," *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, vol. 31, no. 1, pp. 229–234, 2016.
- [10] R. G. Long, E. Meinhard, R. K. Skinner, Z. Varghese, M. R. Wills, and S. Sherlock, "Clinical, biochemical, and histological studies of osteomalacia, osteoporosis, and parathyroid function in chronic liver disease," *Gut*, vol. 19, no. 2, pp. 85–90, 1978.
- [11] P. R. Mills, R. Vallance, G. Birnie et al., "A prospective survey of radiological bone and joint changes in primary biliary cirrhosis," *Clinical Radiology*, vol. 32, no. 3, pp. 297–302, 1981.
- [12] J. A. Cuthbert, C. Y. C. Pak, and J. E. Zerwekh, "Bone disease in primary biliary cirrhosis: increased bone resorption and turnover in the absence of osteoporosis or osteomalacia," *Hepatology*, vol. 4, no. 1, pp. 1–8, 1984.
- [13] J. A. Jorge-Hernandez, C. E. Gonzalez-Reimers, A. TorresRamirez et al., "Bone changes in alcoholic liver cirrhosis. A histomorphometrical analysis of 52 cases," *Digestive Diseases and Sciences*, vol. 33, no. 9, pp. 1089–1095, 1988.
- [14] T. H. Diamond, "Metabolic bone disease in primary biliary cirrhosis,"

- Journal of Gastroenterology and Hepatology*, vol. 5, no. 1, pp. 66–81, 1990.
- [15] N. Guanabens, A. Pares, L. Marinosa et al., “Factors influencing the development of metabolic bone disease in primary biliary cirrhosis,” *American Journal of Gastroenterology*, vol. 85, no. 10, pp. 1356–1362, 1990.
 - [16] E. Meys, E. Fontanges, N. Fourcade, A. Thomasson, M. Pouyet, and P. D. Delmas, “Bone loss after orthotopic liver transplantation,” *The American Journal of Medicine*, vol. 97, no. 5, pp. 445–450, 1994.
 - [17] A. Monegal, M. Navasa, N. Guanabens et al., “Osteoporosis and bone mineral metabolism disorders in cirrhotic patients referred for orthotopic liver transplantation,” *Calcified Tissue International*, vol. 60, no. 2, pp. 148–154, 1997.
 - [18] J. George, H. K. Ganesh, S. Acharya et al., “Bone mineral density and disorders of mineral metabolism in chronic liver disease,” *World Journal of Gastroenterology*, vol. 15, no. 28, pp. 3516–3522, 2009.
 - [19] R. K. Bansal, M. Kumar, P. R. Sachdeva, and A. Kumar, “Prospective study of profile of hepatic osteodystrophy in patients with non-cholestatic liver cirrhosis and impact of bisphosphonate supplementation,” *United European Gastroenterology Journal*, vol. 4, no. 1, pp. 77–83, 2016.
 - [20] J.-Y. Reginster and N. Burlet, “Osteoporosis: a still increasing prevalence,” *Bone*, vol. 38, no. 2, supplement 1, pp. S4–S9, 2006.
 - [21] J. D. Collier, M. Ninkovic, and J. E. Compston, “Guidelines on the management of osteoporosis associated with chronic liver disease,” *Gut*, vol. 50, supplement 1, pp. i1–i9, 2002.
 - [22] G. Lopez-Larramona, A. J. Lucendo, S. González-Castillo, and J. M. Tenias, “Hepatic osteodystrophy: an important matter for consideration in chronic liver disease,” *World Journal of Hepatology*, vol. 3, no. 12, pp. 300–307, 2011.
 - [23] R. Lupoli, A. Di Minno, G. Spadarella et al., “The risk of osteoporosis in patients with liver cirrhosis: a meta-analysis of literature studies,” *Clinical Endocrinology*, vol. 84, no. 1, pp. 30–38, 2016.
 - [24] Z. Savic, D. Damjanov, N. Curic et al., “Vitamin D status, bone metabolism and bone mass in patients with alcoholic liver cirrhosis,” *Bratislava Medical Journal*, vol. 115, no. 9, pp. 573–578, 2014.
 - [25] N. Guanabens, D. Cerdà, A. Monegal et al., “Low bone mass and severity of cholestasis affect fracture risk in patients with primary biliary cirrhosis,” *Gastroenterology*, vol. 138, no. 7, pp. 2348–2356, 2010.
 - [26] E. Seeman, “The structural and biomechanical basis of the gain and loss of bone strength in women and men,” *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*, vol. 32, no. 1, pp. 25–38, 2003.
 - [27] N. Guanabens and A. Pares, “Liver and bone,” *Archives of Biochemistry and Biophysics*, vol. 503, no. 1, pp. 84–94, 2010.
 - [28] M. Solaymani-Dodaran, T. R. Card, G. P. Aithal, and J. West, “Fracture risk in people with primary biliary cirrhosis: a population-based cohort study,” *Gastroenterology*, vol. 131, no. 6, pp. 1752–1757, 2006.
 - [29] M. A. Chinnaratha, S. Chaudhary, M. Doogue, R. J. McCormick, R. J. Woodman, and A. J. Wigg, “Prevalence of hepatic osteodystrophy and vitamin D deficiency in cirrhosis,” *Internal Medicine Journal*, vol. 45, no. 12, pp. 1230–1235, 2015.
 - [30] T. Diamond, D. Stiel, M. Lunzer, M. Wilkinson, and S. Posen, “Ethanol reduces bone formation and may cause osteoporosis,” *The American Journal of Medicine*, vol. 86, no. 3, pp. 282–288, 1989.
 - [31] T. Diamond, D. Stiel, and S. Posen, “Osteoporosis in hemochromatosis: iron excess, gonadal deficiency, or others factors?” *Annals of Internal Medicine*, vol. 110, no. 6, pp. 430–436, 1989.
 - [32] T. H. Diamond, D. Stiel, M. Lunzer, D. McDowall, R. P. Eckstein, and S. Posen, “Hepatic osteodystrophy. Static and dynamic bone histomorphometry and serum bone Gla-protein in 80 patients with chronic liver disease,” *Gastroenterology*, vol. 96, no. 1, pp. 213–221, 1989.
 - [33] M. Newman, C. Minns Lowe, and K. Barker, “Spinal orthoses for vertebral osteoporosis and osteoporotic vertebral fracture: a systematic review,” *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, vol. 97, no. 6, pp. 1013–1025, 2016.
 - [34] D. L. Kendler, D. C. Bauer, K. S. Davison et al., “Vertebral fractures: clinical importance and management,” *American Journal of Medicine*, vol. 129, no. 2, pp. e221–e221, 2016.
 - [35] O. R. Pavel, M. Popescu, L. Novac et al., “Postmenopausal osteoporosis—clinical, biological and histopathological aspects,” *Romanian Journal of Morphology and Embryology*, vol. 57, no. 1, pp. 121–130, 2016.
 - [36] D. Marshall, O. Johnell, and H. Wedel, “Meta-analysis of how well measures of bone mineral density predict occurrence of osteoporotic fractures,” *British Medical Journal*, vol. 312, no. 7041, pp. 1254–1259, 1996.
 - [37] R. W. Gasser, “Cholestasis and metabolic bone disease—a clinical review,” *Wiener Medizinische Wochenschrift*, vol. 158, no. 19–20, pp. 553–557, 2008.
 - [38] J. P. Nolan, “The role of intestinal endotoxin in liver injury: a long and evolving history,” *Hepatology*, vol. 52, no. 5, pp. 1829–1835, 2010.
 - [39] F. G. Romeiro, F. da Silva Yamashiro, M. F. Americo et al., “Erythromycin versus neomycin in the treatment of hepatic encephalopathy in cirrhosis: a randomized double-blind study,” *BMC Gastroenterology*, vol. 13, article 13, 2013.
 - [40] J. Dai, D. Lin, J. Zhang et al., “Chronic alcohol ingestion induces osteoclastogenesis and bone loss through IL-

- 6 in mice," *The Journal of Clinical Investigation*, vol. 106, no. 7, pp. 887–895, 2000.
- [41] J. L. Gonzalez-Calvin, F. Gallego-Rojo, R. Fernandez-Perez, F. Casado-Caballero, E. Ruiz-Escolano, and E. G. Olivares, "Osteoporosis, mineral metabolism, and serum soluble tumor necrosis factor receptor p55 in viral cirrhosis," *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, vol. 89, no. 9, pp. 4325–4330, 2004.
- [42] G. Schett, S. Kiechl, K. Redlich et al., "Soluble RANKL and risk of nontraumatic fracture," *The Journal of the American Medical Association*, vol. 291, no. 9, pp. 1108–1113, 2004.
- [43] D. Hegedus, V. Ferencz, P. L. Lakatos et al., "Decreased bone density, elevated serum osteoprotegerin, and β -cross-laps in Wilson disease," *Journal of Bone and Mineral Research*, vol. 17, no. 11, pp. 1961–1967, 2002.
- [44] F. Szalay, D. Hegedus, P. Laszlo Lakatos et al., "High serum osteoprotegerin and low RANKL in primary biliary cirrhosis," *Journal of Hepatology*, vol. 38, no. 4, pp. 395–400, 2003.
- [45] A. R. Moschen, A. Kaser, S. Stadlmann et al., "The RANKL/OPG system and bone mineral density in patients with chronic liver disease," *Journal of Hepatology*, vol. 43, no. 6, pp. 973–983, 2005.
- [46] P. Peris, L. Alvarez, J. Oriola et al., "Collagen type α 1 gene polymorphism in idiopathic osteoporosis in men," *Rheumatology*, vol. 39, no. 11, pp. 1222–1225, 2000.
- [47] P. L. Lakatos, E. Bajnok, I. Tornai et al., "Insulin-like growth factor I gene microsatellite repeat, collagen type α 1 gene Sp1 polymorphism, and bone disease in primary biliary cirrhosis," *European Journal of Gastroenterology and Hepatology*, vol. 16, no. 8, pp. 753–759, 2004.
- [48] A. Pares and N. Guanabens, "Treatment of bone disorders in liver disease," *Journal of Hepatology*, vol. 45, no. 3, pp. 445–453, 2006.
- [49] M. Grossmann, R. Hoermann, L. Gani et al., "Low testosterone levels as an independent predictor of mortality in men with chronic liver disease," *Clinical Endocrinology*, vol. 77, no. 2, pp. 323–328, 2012.
- [50] M. Sinclair, M. Grossmann, P. J. Gow, and P. W. Angus, "Testosterone in men with advanced liver disease: abnormalities and implications," *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, vol. 30, no. 2, pp. 244–251, 2015.
- [51] T. M. Kelly, C. Q. Edwards, A. W. Meikle, and J. P. Kushner, "Hypogonadism in hemochromatosis: reversal with iron depletion," *Annals of Internal Medicine*, vol. 101, no. 5, pp. 629–632, 1984.
- [52] P. Guggenbuhl, Y. Deugnier, J. F. Boisdet et al., "Bone mineral density in men with genetic hemochromatosis and HFE gene mutation," *Osteoporosis International*, vol. 16, no. 12, pp. 1809–1814, 2005.
- [53] H. Bell, N. Raknerud, J. A. Falch, and E. Haug, "Inappropriately low levels of gonadotrophins in amenorrhoeic women with alcoholic and non-alcoholic cirrhosis," *European Journal of Endocrinology*, vol. 132, no. 4, pp. 444–449, 1995.
- [54] G. Lopez-Larramona, A. J. Lucendo, and L. Gonzalez-Delgado, "Alcoholic liver disease and changes in bone mineral density," *Revista Espanola de Enfermedades Digestivas*, vol. 105, no. 10, pp. 609–621, 2013.
- [55] G. Lopez-Larramona, A. J. Lucendo, and J. M. Tenias, "Association between nutritional screening via the Controlling Nutritional Status index and bone mineral density in chronic liver disease of various etiologies," *Hepatology Research*, vol. 45, no. 6, pp. 618–628, 2015.
- [56] B. Y. Reed, J. E. Zerwekh, K. Sakhaee, N. A. Breslau, F. Gottschalk, and C. Y. Pak, "Serum IGF 1 is low and correlated with osteoblastic surface in idiopathic osteoporosis," *Journal of Bone and Mineral Research*, vol. 10, no. 8, pp. 1218–1224, 1995.
- [57] F. J. Gallego-Rojo, J. L. Gonzalez-Calvin, M. Munoz-Torres, J. L. Mundi, R. Fernandez-Perez, and D. Rodrigo-Moreno, "Bone mineral density, serum insulin-like growth factor I, and bone turnover markers in viral cirrhosis," *Hepatology*, vol. 28, no. 3, pp. 695–699, 1998.
- [58] P. Peris, A. Pares, N. Guanabens et al., "Reduced spinal and femoral bone mass and deranged bone mineral metabolism in chronic alcoholics," *Alcohol and Alcoholism*, vol. 27, no. 6, pp. 619–625, 1992.
- [59] P. Peris, A. Pares, N. Guanabens et al., "Bone mass improves in alcoholics after 2 years of abstinence," *Journal of Bone and Mineral Research*, vol. 9, no. 10, pp. 1607–1612, 1994.
- [60] K. Yamasaki and H. Hagiwara, "Excess iron inhibits osteoblast metabolism," *Toxicology Letters*, vol. 191, no. 2–3, pp. 211–215, 2009.
- [61] C. H. Janes, E. R. Dickson, R. Okazaki, S. Bonde, A. F. McDonagh, and B. L. Riggs, "Role of hyperbilirubinemia in the impairment of osteoblast proliferation associated with cholestatic jaundice," *Journal of Clinical Investigation*, vol. 95, no. 6, pp. 2581–2586, 1995.
- [62] M. Weinreb, R. D. Pollak, and Z. Ackerman, "Experimental cholestatic liver disease through bile-duct ligation in rats results in skeletal fragility and impaired osteoblastogenesis," *Journal of Hepatology*, vol. 40, no. 3, pp. 385–390, 2004.
- [63] S. Ruiz-Gaspa, N. Guanabens, A. Enjuanes et al., "Lithocholic acid downregulates vitamin D effects in human osteoblasts," *European Journal of Clinical Investigation*, vol. 40, no. 1, pp. 25–34, 2010.
- [64] K. V. N. Menon, P. Angulo, S. Weston, E. R. Dickson, and K. D. Lindor, "Bone disease in primary biliary cirrhosis: independent indicators and rate of progression," *Journal of Hepatology*, vol. 35, no. 3, pp. 316–323, 2001.
- [65] M. M. J. Guichelaar, M. Malinchoc, J. Sibonga, B. L. Clarke, and J. E. Hay, "Bone metabolism in advanced cholestatic liver disease: analysis by bone histomorphometry," *Hepatology*, vol. 36, no. 4, part 1, pp. 895–903, 2002.

- [66] D. L. H. Smith, N. J. Shire, N. B. Watts, T. Schmitter, G. Szabo, and S. D. Zucker, "Hyperbilirubinemia is not a major contributing factor to altered bone mineral density in patients with chronic liver disease," *Journal of Clinical Densitometry*, vol. 9, no. 1, pp. 105–113, 2006.
- [67] M. Prince, E. Christensen, and C. Gluud, "Glucocorticosteroids for primary biliary cirrhosis," *Cochrane Database of Systematic Reviews*, no. 2, Article ID CD003778, 2005.
- [68] F. N. R. Van Berkum, R. Beukers, J. C. Birkenhager, P. P. M. Kooij, S. W. Schalm, and H. A. P. Pols, "Bone mass in women with primary biliary cirrhosis: the relation with histological stage and use of glucocorticoids," *Gastroenterology*, vol. 99, no. 4, pp. 1134–1139, 1990.
- [69] K. G. Saag, "Glucocorticoid-induced osteoporosis," *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*, vol. 32, no. 1, pp. 135–157, 2003.
- [70] D. Jia, C. A. O'Brien, S. A. Stewart, S. C. Manolagas, and R. S. Weinstein, "Glucocorticoids act directly on osteoclasts to increase their life span and reduce bone density," *Endocrinology*, vol. 147, no. 12, pp. 5592–5599, 2006.
- [71] X. Whittier and K. G. Saag, "Glucocorticoid-induced Osteoporosis," *Rheumatic Disease Clinics of North America*, vol. 42, no. 1, pp. 177–189, 2016.
- [72] R. S. Weinstein, R. L. Jilka, A. Michael Parfitt, and S. C. Manolagas, "Inhibition of osteoblastogenesis and promotion of apoptosis of osteoblasts and osteocytes by glucocorticoids: potential mechanisms of their deleterious effects on bone," *The Journal of Clinical Investigation*, vol. 102, no. 2, pp. 274–282, 1998.
- [73] J. Arteh, S. Narra, and S. Nair, "Prevalence of vitamin D deficiency in chronic liver disease," *Digestive Diseases and Sciences*, vol. 55, no. 9, pp. 2624–2628, 2010.
- [74] E. Cholongitas, E. Theocharidou, J. Goulis, E. Tsochatzis, E. Akriviadis, and K. Burroughs, "Review article: the extra-skeletal effects of vitamin D in chronic hepatitis C infection," *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*, vol. 35, no. 6, pp. 634–646, 2012.
- [75] P. Lips, "Vitamin D deficiency and secondary hyperparathyroidism in the elderly: consequences for bone loss and fractures and therapeutic implications," *Endocrine Reviews*, vol. 22, no. 4, pp. 477–501, 2001.
- [76] A. Mounach, Z. Ouzif, G. Wariaghli et al., "Primary biliary cirrhosis and osteoporosis: a case-control study," *Journal of Bone and Mineral Metabolism*, vol. 26, no. 4, pp. 379–384, 2008.
- [77] P. Malik, R. W. Gasser, G. Kemmler et al., "Low bone mineral density and impaired bone metabolism in young alcoholic patients without liver cirrhosis: a cross-sectional study," *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, vol. 33, no. 2, pp. 375–381, 2009.
- [78] G. W. McCaughan and R. B. Feller, "Osteoporosis in chronic liver disease: pathogenesis, risk factors, and management," *Digestive Diseases*, vol. 12, no. 4, pp. 223–231, 1994.
- [79] K. V. Kowdley, M. J. Emond, J. A. Sadowski, and M. M. Kaplan, "Plasma vitamin K1 level is decreased in primary biliary cirrhosis," *American Journal of Gastroenterology*, vol. 92, no. 11, pp. 2059–2061, 1997.
- [80] S. Nishiguchi, S. Shimoi, H. Kurooka et al., "Randomized pilot trial of vitamin K2 for bone loss in patients with primary biliary cirrhosis," *Journal of Hepatology*, vol. 35, no. 4, pp. 543–545, 2001.
- [81] Y. Koshihara, K. Hoshi, R. Okawara, H. Ishibashi, and S. Yamamoto, "Vitamin K stimulates osteoblastogenesis and inhibits osteoclastogenesis in human bone marrow cell culture," *Journal of Endocrinology*, vol. 176, no. 3, pp. 339–348, 2003.
- [82] Y. Hiruma, K.-I. Nakahama, H. Fujita, and I. Morita, "Vitamin K2 and geranylgeraniol, its side chain component, inhibited osteoclast formation in a different manner," *Biochemical and Biophysical Research Communications*, vol. 314, no. 1, pp. 24–30, 2004.
- [83] S. Cockayne, J. Adamson, S. Lanham-New et al., "Vitamin K and the prevention of fractures: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials," *Archives of Internal Medicine*, vol. 166, no. 12, pp. 1256–1261, 2006.
- [84] I. A. Nakchbandi and S. W. van der Merwe, "Current understanding of osteoporosis associated with liver disease," *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, vol. 6, no. 11, pp. 660–670, 2009.
- [85] J. L. Gonzalez-calvin, A. Garcia-sanchez, V. Bellot, M. Munoztorres, E. Raya-alvarez, and D. Salvatierra-rios, "Mineral metabolism, osteoblastic function and bone mass in chronic alcoholism," *Alcohol and Alcoholism*, vol. 28, no. 5, pp. 571–579, 1993.
- [86] F. Santolaria, E. Gonzalez-Reimers, J. L. P'erez-Manzano et al., "Osteopenia assessed by body composition analysis is related to malnutrition in alcoholic patients," *Alcohol*, vol. 22, no. 3, pp. 147–157, 2000.
- [87] E. Gonzalez-Reimers, J. Alvisa-Negr'ín, F. Santolaria-Fernandez et al., "Prognosis of osteopenia in chronic alcoholics," *Alcohol*, vol. 45, no. 3, pp. 227–238, 2011.
- [88] K. M. Kim, H. S. Choi, M. Choi, and H. Y. Chung, "Calcium and Vitamin D supplementations: 2015 position statement of the Korean society for bone and mineral research," *Journal of Bone Metabolism*, vol. 22, no. 4, pp. 143–149, 2015.
- [89] I. Loria, C. Albanese, M. Giusto et al., "Bone disorders in patients with chronic liver disease awaiting liver transplantation," *Transplantation Proceedings*, vol. 42, no. 4, pp. 1191–1193, 2010.
- [90] W. Leslie, "AGA technical review on osteoporosis in hepatic disorders," *Gastroenterology*, vol. 125, no. 3, pp. 941–966, 2003.
- [91] N. Guanabens, A. Monegal, A. Muxi et al., "Patients with cirrhosis and ascites have false values of bone density: implications for the diagnosis of

- osteoporosis," *Osteoporosis International*, vol. 23, no. 4, pp. 1481–1487, 2012.
- [92] E. D. Labio, D. B. Del Rosario, S. I. Strasser, G. W. McCaughan, and B. A. Crawford, "Effect of ascites on bone density measurement in cirrhosis," *Journal of Clinical Densitometry*, vol. 10, no. 4, pp. 391–394, 2007.
- [93] M. A. Valero, C. Loinaz, L. Larrodera, M. Leon, E. Moreno, and F. Hawkins, "Calcitonin and bisphosphonates treatment in bone loss after liver transplantation," *Calcified Tissue International*, vol. 57, no. 1, pp. 15–19, 1995.
- [94] D. Chappard, B. Plantard, M. Petitjean, C. Alexandre, and G. Riffat, "Alcoholic cirrhosis and osteoporosis in men: a light and scanning electron microscopy study," *Journal of Studies on Alcohol*, vol. 52, no. 3, pp. 269–274, 1991.
- [95] J. Kim, H. Lee, K. S. Kang, K. Chun, and G. S. Hwang, "Protective effect of Korean Red Ginseng against glucocorticoid-induced osteoporosis in vitro and in vivo," *Journal of Ginseng Research*, vol. 39, no. 1, pp. 46–53, 2015.
- [96] T. Waldman, R. Sarbaziha, C. N. B. Merz, and C. Shufelt, "Calcium supplements and cardiovascular disease: a review," *American Journal of Lifestyle Medicine*, vol. 9, no. 4, pp. 298–307, 2015.
- [97] C. S. Shin and K. M. Kim, "The risks and benefits of calcium supplementation," *Endocrinology and Metabolism*, vol. 30, no. 1, pp. 27–34, 2015.
- [98] S. Shiomi, K. Masaki, D. Habu et al., "Calcitriol for bone disease in patients with cirrhosis of the liver," *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, vol. 14, no. 6, pp. 547–552, 1999.
- [99] M. J. Bolland, W. Leung, V. Tai et al., "Calcium intake and risk of fracture: systematic review," *British Medical Journal*, vol. 351, Article ID h4580, 2015.
- [100] C. Mateo Pascual, R. Julian Viñals, M. V. Castell Alcalá, R. Queipo, and A. Otero Piume, "Evaluation of adherence to treatment with calcium and Vitamin D in the elderly in a basic health area," *Revista de Calidad Asistencial*, vol. 31, no. 1, pp. 10–17, 2016.
- [101] J. S. Crippin, R. A. Jorgensen, E. R. Dickson, and K. D. Lindor, "Hepatic osteodystrophy in primary biliary cirrhosis: effects of medical treatment," *The American Journal of Gastroenterology*, vol. 89, no. 1, pp. 47–50, 1994.
- [102] S. P. Pereira, J. O'Donohue, C. Moniz et al., "Transdermal hormone replacement therapy improves vertebral bone density in primary biliary cirrhosis: results of a 1-year controlled trial," *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*, vol. 19, no. 5, pp. 563–570, 2004.
- [103] T. Diamond, D. Stiel, and S. Posen, "Effects of testosterone and venesection on spinal and peripheral bone mineral in six hypogonadal men with hemochromatosis," *Journal of Bone and Mineral Research*, vol. 6, no. 1, pp. 39–43, 1991.
- [104] "Effects of hormone therapy on bone mineral density: results from the postmenopausal estrogen/progestin interventions (PEPI) trial. The Writing Group for the PEPI," *JAMA*, vol. 276, no. 17, pp. 1389–1396, 1996.
- [105] J. E. Rossouw, G. L. Anderson, R. L. Prentice et al., "Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial," *The Journal of the American Medical Association*, vol. 288, no. 3, pp. 321–333, 2002.
- [106] R. H. Boone, A. M. Cheung, L. M. Gírlan, and E. J. Heathcote, "Osteoporosis in primary biliary cirrhosis: a randomized trial of the efficacy and feasibility of estrogen/progestin," *Digestive Diseases and Sciences*, vol. 51, no. 6, pp. 1103–1112, 2006.
- [107] European Association for the Study of the Liver, "EASL Clinical Practice Guidelines: management of cholestatic liver diseases," *Journal of Hepatology*, vol. 51, no. 2, pp. 237–267, 2009.
- [108] H. Isoniemi, J. Appelberg, C.-G. Nilsson, P. Makela, J. Risteli, and K. Hockerstedt, "Transdermal estrogen therapy improves lipid profile and osteoporosis in postmenopausal liver transplant patients," *Transplantation Proceedings*, vol. 33, no. 1-2, pp. 1472–1473, 2001.
- [109] R. Olsson, L.-A. Mattsson, K. Obrant, and D. Mellström, "Estrogen-progestogen therapy for low bone mineral density in primary biliary cirrhosis," *Liver*, vol. 19, no. 3, pp. 188–192, 1999.
- [110] S. Ormarsdóttir, H. Mallmin, T. Naessén et al., "An open, randomized, controlled study of transdermal hormone replacement therapy on the rate of bone loss in primary biliary cirrhosis," *Journal of Internal Medicine*, vol. 256, no. 1, pp. 63–69, 2004.
- [111] A. Floreani, M. Chiaramonte, S. Giannini et al., "Longitudinal study on osteodystrophy in primary biliary cirrhosis (PBC) and a pilot study on calcitonin treatment," *Journal of Hepatology*, vol. 12, no. 2, pp. 217–223, 1991.
- [112] A. Floreani, F. Zappala, W. Fries et al., "A 3-year pilot study with 1,25-dihydroxyvitamin D, calcium, and calcitonin for severe osteodystrophy in primary biliary cirrhosis," *Journal of Clinical Gastroenterology*, vol. 24, no. 4, pp. 239–244, 1997.
- [113] M. Camisasca, A. Crosignani, P. M. Battezzati et al., "Parenteral calcitonin for metabolic bone disease associated with primary biliary cirrhosis," *Hepatology*, vol. 20, no. 3, pp. 633–637, 1994.
- [114] M. Kleerekoper and D. B. Mendlovic, "Sodium fluoride therapy of postmenopausal osteoporosis," *Endocrine Reviews*, vol. 14, no. 3, pp. 312–323, 1993.
- [115] N. Guanabens, A. Pares, L. del Rio et al., "Sodium fluoride prevents bone loss in primary biliary cirrhosis," *Journal of Hepatology*, vol. 15, no. 3, pp. 345–349, 1992.
- [116] N. Guanabens, A. Pares, A. Monegal et al., "Etidronate versus fluoride for treatment of osteopenia in primary biliary cirrhosis: preliminary results after 2 years," *Gastroenterology*, vol. 113, no. 1, pp. 219–224, 1997.

- [117] C. Levy, D. M. Harnois, P. Angulo, R. Jorgensen, and K. D. Lindor, "Raloxifene improves bone mass in osteopenic women with primary biliary cirrhosis: results of a pilot study," *Liver International*, vol. 25, no. 1, pp. 117–121, 2005.
- [118] A. Yurci, A. O. Kalkan, O. Ozbakir et al., "Efficacy of different therapeutic regimens on hepatic osteodystrophy in chronic viral liver disease," *European Journal of Gastroenterology and Hepatology*, vol. 23, no. 12, pp. 1206–1212, 2011.
- [119] H. L. Reeves, R. M. Francis, D. M. Manas, M. Hudson, and C. P. Day, "Intravenous bisphosphonate prevents symptomatic osteoporotic vertebral collapse in patients after liver transplantation," *Liver Transplantation and Surgery*, vol. 4, no. 5, pp. 404–409, 1998.
- [120] N. Guanabens, A. Parés, I. Ros et al., "Alendronate is more effective than etidronate for increasing bone mass in osteopenic patients with primary biliary cirrhosis," *The American Journal of Gastroenterology*, vol. 98, no. 10, pp. 2268–2274, 2003.
- [121] C. O. Zein, R. A. Jorgensen, B. Clarke et al., "Alendronate improves bone mineral density in primary biliary cirrhosis: a randomized placebo-controlled trial," *Hepatology*, vol. 42, no. 4, pp. 762–771, 2005.
- [122] N. Guanabens, A. Monegal, D. Cerdà et al., "Randomized trial comparing monthly ibandronate and weekly alendronate for osteoporosis in patients with primary biliary cirrhosis," *Hepatology*, vol. 58, no. 6, pp. 2070–2078, 2013.
- [123] M. Ninkovic, S. Love, B. D. M. Tom, P. W. P. Bearcroft, G. J. M. Alexander, and J. E. Compston, "Lack of effect of intravenous pamidronate on fracture incidence and bone mineral density after orthotopic liver transplantation," *Journal of Hepatology*, vol. 37, no. 1, pp. 93–100, 2002.
- [124] S. Vedi, M. Ninkovic, N. J. Garrahan, G. J. M. Alexander, and J. E. Compston, "Effects of a single infusion of pamidronate prior to liver transplantation: a bone histomorphometric study," *Transplant International*, vol. 15, no. 6, pp. 290–295, 2002.
- [125] P. Dodidou, T. Bruckner, S. Hosch et al., "Better late than never? Experience with intravenous pamidronate treatment in patients with low bone mass or fractures following cardiac or liver transplantation," *Osteoporosis International*, vol. 14, no. 1, pp. 82–89, 2003.
- [126] P. Pennisi, A. Trombetti, E. Giostra, G. Mentha, R. Rizzoli, and C. E. Fiore, "Pamidronate and osteoporosis prevention in liver transplant recipients," *Rheumatology International*, vol. 27, no. 3, pp. 251–256, 2007.
- [127] G. Millonig, I. W. Graziadei, D. Eichler et al., "Alendronate in combination with calcium and vitamin D prevents bone loss after orthotopic liver transplantation: a prospective single-center study," *Liver Transplantation*, vol. 11, no. 8, pp. 960–966, 2005.
- [128] B. A. Crawford, E. D. Labio, S. I. Strasser, and G. W. McCaughan, "Vitamin D replacement for cirrhosis-related bone disease," *Nature Clinical Practice Gastroenterology and Hepatology*, vol. 3, no. 12, pp. 689–699, 2006.
- [129] F. Atamaz, S. Hepguler, M. Akyildiz, Z. Karasu, and M. Kilic, "Effects of alendronate on bone mineral density and bone metabolic markers in patients with liver transplantation," *Osteoporosis International*, vol. 17, no. 6, pp. 942–949, 2006.
- [130] M. Bodingbauer, T. Wekerle, B. Pakrah et al., "Prophylactic bisphosphonate treatment prevents bone fractures after liver transplantation," *American Journal of Transplantation*, vol. 7, no. 7, pp. 1763–1769, 2007.
- [131] B. M. Misof, M. Bodingbauer, P. Roschger et al., "Short-term effects of high-dose zoledronic acid treatment on bone mineralization density distribution after orthotopic liver transplantation," *Calcified Tissue International*, vol. 83, no. 3, pp. 167–175, 2008.
- [132] A. Monegal, N. Guanabens, M. J. Suárez et al., "Pamidronate in the prevention of bone loss after liver transplantation: a randomized controlled trial," *Transplant International*, vol. 22, no. 2, pp. 198–206, 2009.
- [133] M. Ablikim, M. N. Achasov, X. C. Ai et al., "Observation of $e^+e^- \rightarrow \pi^0\pi^0h_c$ and a neutral charmoniumlike structure (4020)⁰," *Physical Review Letters*, vol. 113, no. 21, Article ID 212002, 2014.

Capítulo 2 - Hipótese

A hipótese do presente estudo foi que pacientes com cirrose que tivessem osteoporose ou osteopenia não teriam complicações endoscópicas significativas ou eventos adversos graves associados ao tratamento de suas alterações ósseas ao receberem o tratamento preconizado para a população sem cirrose, mesmo tendo varizes de esôfago com baixo risco de sangramento, e que por isso recuperariam massa óssea ao longo do tratamento realizado por dois anos.

Capítulo 3 - Objetivos

Avaliar se portadores de cirrose que tenham osteoporose, mesmo tendo varizes esofágicas com baixo risco de sangramento, podem ser tratados com risedronato associado à suplementação nutricional (cálcio e vitamina D), registrando dados sobre a segurança e a eficácia do tratamento.

Avaliar se portadores de cirrose que tenham osteopenia, mesmo tendo varizes esofágicas com baixo risco de sangramento, devem ser tratados somente pela suplementação de cálcio e vitamina D, registrando dados sobre a segurança e a eficácia do tratamento.

Capítulo 4 – Materiais e Métodos

4.1 Desenho do estudo e cálculo do tamanho amostral

Foi realizado estudo de intervenção, não randomizado e não controlado, aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (parecer 821.465 – Anexo 10.1 e 501.270 – Anexo 10.2) do Hospital das Clínicas da Universidade Estadual Paulista (HC-UNESP) em indivíduos com cirrose, osteoporose ou osteopenia que assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido (Anexo 10.4). A intervenção do estudo foi realizada durante um ano de tratamento em ambos os grupos e aqueles que a continuaram por decisão dos pacientes e da equipe médica que os assistiam foram observados e seguidos por mais um ano. O projeto foi incluído no Registro Brasileiro de Ensaios Clínicos (REBEC) – UTN: U1111 – 11763982. O estudo foi financiado através de bolsa de doutorado e auxílio à pesquisa (processos 2014/22572-9 e 2016/07117-9, respectivamente).

Na falta de estudos prospectivos semelhantes com portadores de cirrose usando bisfosfonatos por via oral, o cálculo do tamanho amostral foi baseado em dados de eficácia. Supondo amostragem aleatória simples, erros tipo I e II iguais a 0,05 e 0,20, respectivamente, T-escore da coluna lombar no momento basal em torno de $-3,28 \pm 0,2$ de acordo com estudo prévio, perda de 50%, aumento de 3,04% do T escore lombar após 2 anos (baseado em estudo de população sem cirrose) (1) e correlação simulada computacionalmente entre os valores basal e pós 2 anos igual a 0,5, seriam necessários 54 sujeitos em cada grupo.

4.2 Casuística e amostra avaliada

Critérios de inclusão

- | Pacientes com cirrose hepática e idade superior a 18 anos;
- | Endoscopia digestiva alta mostrando baixo risco de sangramento digestivo (varizes esofágicas de fino calibre ou de calibre médio sem sinais vermelhos ou sem varizes esofágicas);
- | Diagnóstico de osteoporose ou osteopenia (pelo T-escore);

Critérios de exclusão

- | Comprometimento intelectual grave que impedisse o uso correto dos medicamentos (exceto encefalopatia hepática intermitente);
- | Uso ativo de bebidas alcoólicas;
- | Gestantes e/ou lactantes;
- | Varizes esofágicas com alto risco de sangramento, em que seja necessário iniciar profilaxia com ligadura elástica. Esses pacientes só foram incluídos quando passaram a ter varizes esofágicas sequeladas e finas, de baixo risco de sangramento;
- | Lesões gástricas com alto risco de sangramento (ectasia vascular antral, úlceras, etc)
- | Indivíduos com dificuldades de locomoção;
- | Insuficiência renal crônica;
- | Neoplasias;
- | Transplante hepático prévio.

4.3 Intervenção e observação

Cada participante do grupo osteoporose recebeu orientações médicas para que ingerisse o comprimido de 35 mg de risedronato uma vez por semana em jejum, pela manhã, sem mastigar ou amassar, com um copo cheio de água (250mL) e que não deitasse por pelo menos 30 minutos após tomar o medicamento. O risedronato foi escolhido entre os bisfosfonatos por reduzir o risco de úlceras gástricas (2). Junto com o tratamento medicamentoso foi utilizada a vitamina D na dose de 800 UI por dia (4 gotas de 200 UI ao dia) e dieta rica em cálcio ou suplementação com carbonato de cálcio na dosagem de 1000 mg ao dia (2 comprimidos de 500 mg duas vezes ao dia).

Os indivíduos do grupo osteopenia receberam orientações apenas sobre a suplementação de cálcio e vitamina D nas mesmas dosagens que o grupo osteoporose. Ambos os grupos realizaram endoscopias digestivas pré-tratamento, no 6º e no 12º mês e consultas nos momentos pré-tratamento, 1 ano e 2 anos após iniciar o tratamento recebendo orientações de dieta adequada. Após esse período foram feitos apenas os exames solicitados pela equipe do ambulatório que era responsável pelo paciente, pois no segundo ano o estudo foi observacional. Caso os pacientes tivessem varizes de grosso ou médio calibre em qualquer exame durante o estudo eram realizadas ligaduras elásticas e o risedronato era suspenso por 1 semana, sendo agendada uma nova endoscopia de controle após 6 a 8 semanas. Ao completarem dois anos de tratamento os pacientes foram submetidos a exame de *Dual X-Ray Absorptiometry* (DXA).

A maioria dos pacientes conseguiu o medicamento pelo Programa de Medicamentos Excepcionais do Ministério da Saúde nas farmácias de alto custo. Se houvesse qualquer sinal de hemorragia digestiva alta (HDA) associada ao uso do risedronato os pacientes foram orientados a procurar atendimento de emergência no pronto-socorro do HC-UNESP, que conta com serviço endoscópico de urgência disponível 24h por dia. Também foram orientados a avisar a equipe de pesquisadores por contato telefônico caso houvesse qualquer evento adverso, intercorrência ou dúvida sobre a pesquisa.

4.4 Avaliação clínica inicial

No momento da inclusão o diagnóstico da cirrose foi confirmado por resultados de exames disponíveis no prontuário médico, que poderiam ser de biópsia hepática ou de exames de imagem que mostrassem sinais de hipertensão portal. Antes e após o período do estudo foram coletadas informações da última consulta médica, como a presença de ascite e encefalopatia hepática para a classificação de *Child-Pugh*.

4.5 Avaliação laboratorial inicial

As variáveis laboratoriais dosadas foram: proteína C reativa (PCR), paratormônio (PTH), albumina, calciúria de 24 horas, cálcio, vitamina D, magnésio e ureia, além dos exames para o cálculo do escore *Model of End-Stage Liver Disease* -MELD (creatinina, bilirrubina total e razão normalizada internacional -RNI). A técnica empregada para determinar os valores de cálcio, magnésio, PCR, albumina, calciúria de 24 horas, bilirrubina total, ureia e creatinina foi a química seca. Para dosagem do PTH e da vitamina D foi utilizada a técnica de quimioluminescência. A Razão Normalizada Internacional (RNI) foi aferida pela técnica de Quick (1º estágio). Todos exames foram feitos seguindo a padronização do HC-UNESP.

4.6 Avaliação inicial do peso e do índice de massa corporal

Foi aferido o peso e estatura durante a primeira consulta nutricional antes do tratamento, sendo então calculado o índice de massa corporal (IMC).

O peso (em kg) foi medido por meio de balança digital do tipo plataforma da marca Filizola®, com o indivíduo descalço e com poucas roupas. A estatura (em m) foi aferida por um medidor acoplado na plataforma, com o indivíduo em pé e descalço, em posição ereta e com os braços estendidos junto ao corpo. O IMC foi obtido pela razão entre peso e estatura elevada ao quadrado, pela fórmula $IMC (kg/m^2) = peso (kg) / estatura^2$.

4.7 Avaliação endoscópica e dos eventos adversos

Os pacientes realizaram endoscopia pré-tratamento para detecção das varizes de esôfago e após o 6° e 12° mês de intervenção em ambos os grupos para avaliação da segurança do tratamento, buscando identificar e tratar as lesões do trato digestivo alto associado ao uso do risedronato.

Após o primeiro ano de intervenção, os pacientes que optaram e tinham indicação de continuar o tratamento da condição óssea realizaram exames endoscópicos de acordo as orientações da equipe médica que os assistia no ambulatório. Todos os exames de endoscopia foram realizados respeitando as diretrizes da Sociedade Brasileira de Endoscopia Digestiva (SOBED) e utilizando gastroscópios da marca *Olympus*, modelos GIF-Q150 e GIF-Q180.

Além da incidência de HDA foram avaliados pelo exame de endoscopia nos dois grupos a presença de úlcera gastroduodenal, gastrite, esofagite e duodenite. As informações sobre eventos adversos podiam ser relatadas nas endoscopias de 6 meses e 1 ano, nas consultas pré-tratamento e após 1 ano, ou a qualquer momento por contato telefônico diretamente com os pesquisadores.

Os pacientes que relataram eventos adversos no primeiro mês de tratamento com risedronato foram analisados quanto à possível relação de causa e efeito. Para determinação das erosões esofágicas foi utilizada a classificação de Los Angeles de 1994: (4)

- I Grau A: uma (ou mais) solução de continuidade da mucosa confinada às pregas mucosas, não maiores que 5 mm cada.
- I 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.
- I 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).
- I Grau D: Uma ou mais soluções de continuidade da mucosa em distribuição circunferencial (ocupando no mínimo 75% da circunferência do esôfago).

Para padronização descritiva das varizes esofágicas, foi utilizada a classificação endoscópica da Sociedade Japonesa de Pesquisa em Hipertensão Portal, (5) que gradua estas varizes de acordo com seu calibre em:

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

A gastropatia hipertensiva portal (GHP) foi classificada de acordo com a classificação de Milão de 1994 em (6):

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

As gastrites foram classificadas de acordo com o sistema Sidney (7) (Quadro 1), mas apenas a gastrite erosiva foi classificada.

A classificação das demais formas poderia causar confusão entre os endoscopistas devido a presença de GHP.

Quadro 1. Classificação endoscópica de gastrites - Sistema Sidney

TOPOGRAFIA	CATEGORIA	GRAU DE INTENSIDADE
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 (8) (Quadro 2), que estratifica as úlceras em 3 fases: ativa (A), em cicatrização (H) e cicatrizada (S).

Quadro 2. Classificação endoscópica da úlcera péptica - Classificação de Sakita

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").
O aspecto característico do estágio A 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.
No estágio H 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.
No estágio S já não se vê depósito de fibrina. Em S1 ainda se observa o aspecto avermelhado da cicatriz, que desaparece completamente em S2.

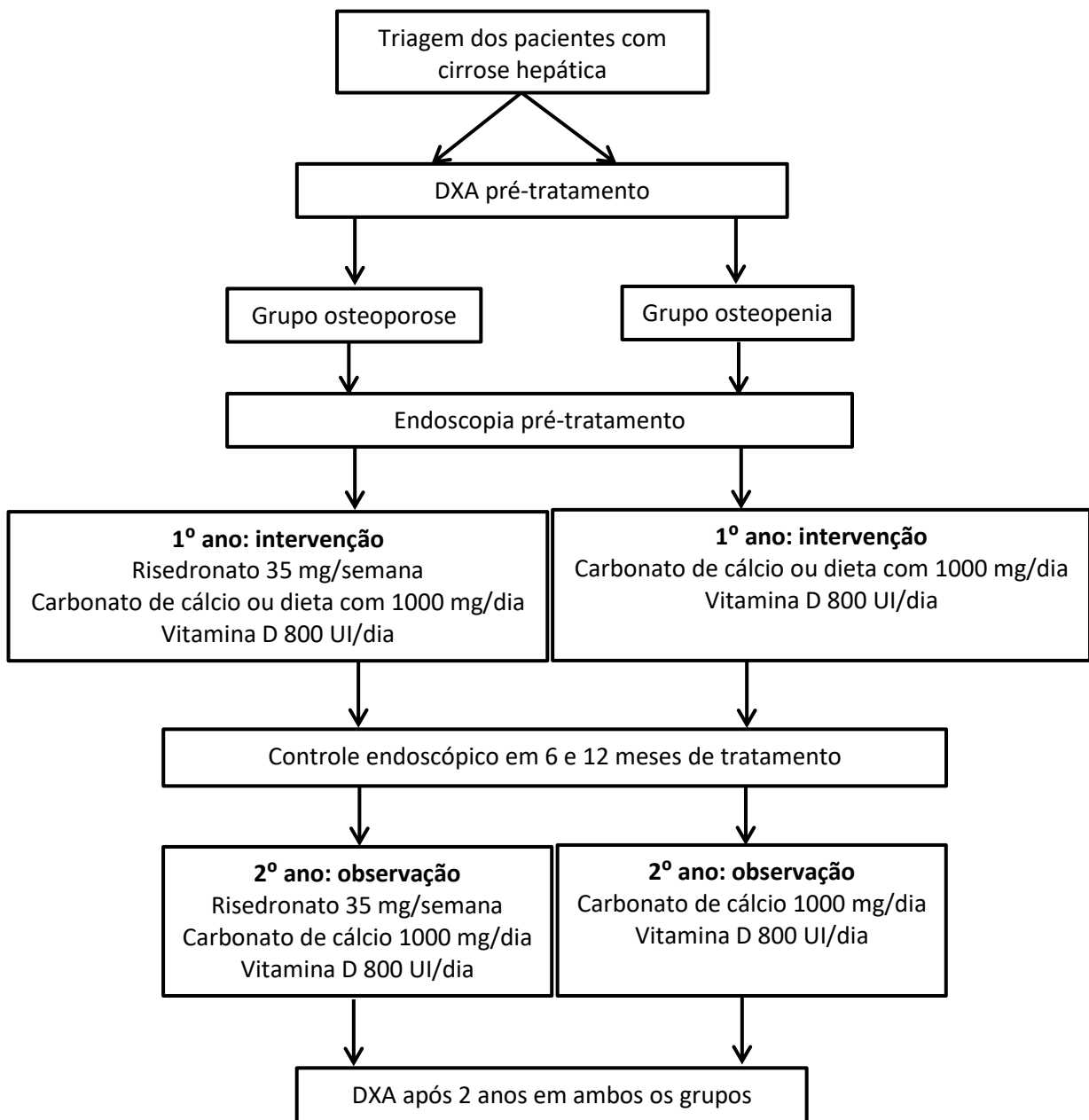
4.8 Avaliação óssea pela *Dual Energy X-Ray Absorptiometry*

A DXA foi realizada em aparelho *Discovery QDR Hologic, Inc.*, sendo avaliada a densidade mineral óssea (DMO) pelo T-score da coluna lombar e do colo do fêmur. O exame foi feito antes do tratamento e após 2 anos, com o paciente em decúbito dorsal para que a digitalização das imagens do corpo fosse retilínea (1). O diagnóstico da osteoporose e osteopenia foram determinados de acordo com a recomendação da Organização Mundial da Saúde (OMS) mostrada no Quadro 3 (9).

Quadro 3. Definição de osteoporose pela OMS baseada em DMO

Classificação	T score
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

Um resumo do planejamento e do desenho do estudo é mostrado na Figura 1.



DXA= *Dual Energy X-Ray Absorptiometry*

Figura 1. Desenho do estudo

Capítulo 5 – Análise Estatística

As variáveis iniciais com distribuição normal foram expressas em médias e desvio padrão, e as que não tiveram distribuição normal em medianas seguidas do primeiro e terceiro quartis. Nas tabelas referentes à análise de segurança os valores foram exibidos em número de participantes em cada grupo e porcentagem. A tabela referente à eficácia mostra comparações antes e após o tratamento. As análises estatísticas foram feitas de forma diferente para a segurança e a eficácia dos tratamentos, em ambas considerando significantes resultados com valor p inferior a 0,05.

Na análise sobre a segurança do risedronato foi aplicado o teste exato de Fisher para comparar o grupo osteoporose com o grupo osteopenia em 3 momentos distintos: pré-tratamento, 6 meses e 1 ano de tratamento. Essas primeiras análises foram feitas no programa SigmaPlot 12.0.

A análise da eficácia foi realizada dentro de cada grupo separadamente comparando-se os momentos pré e pós tratamento. Foi estimado o intervalo de confiança de 95% para a média da diferença entre esses momentos, e foi testada a hipótese de que a média da diferença entre os momentos fosse igual a zero pelo teste t de Student. Essas últimas análises foram feitas no programa SPSS 21.0.

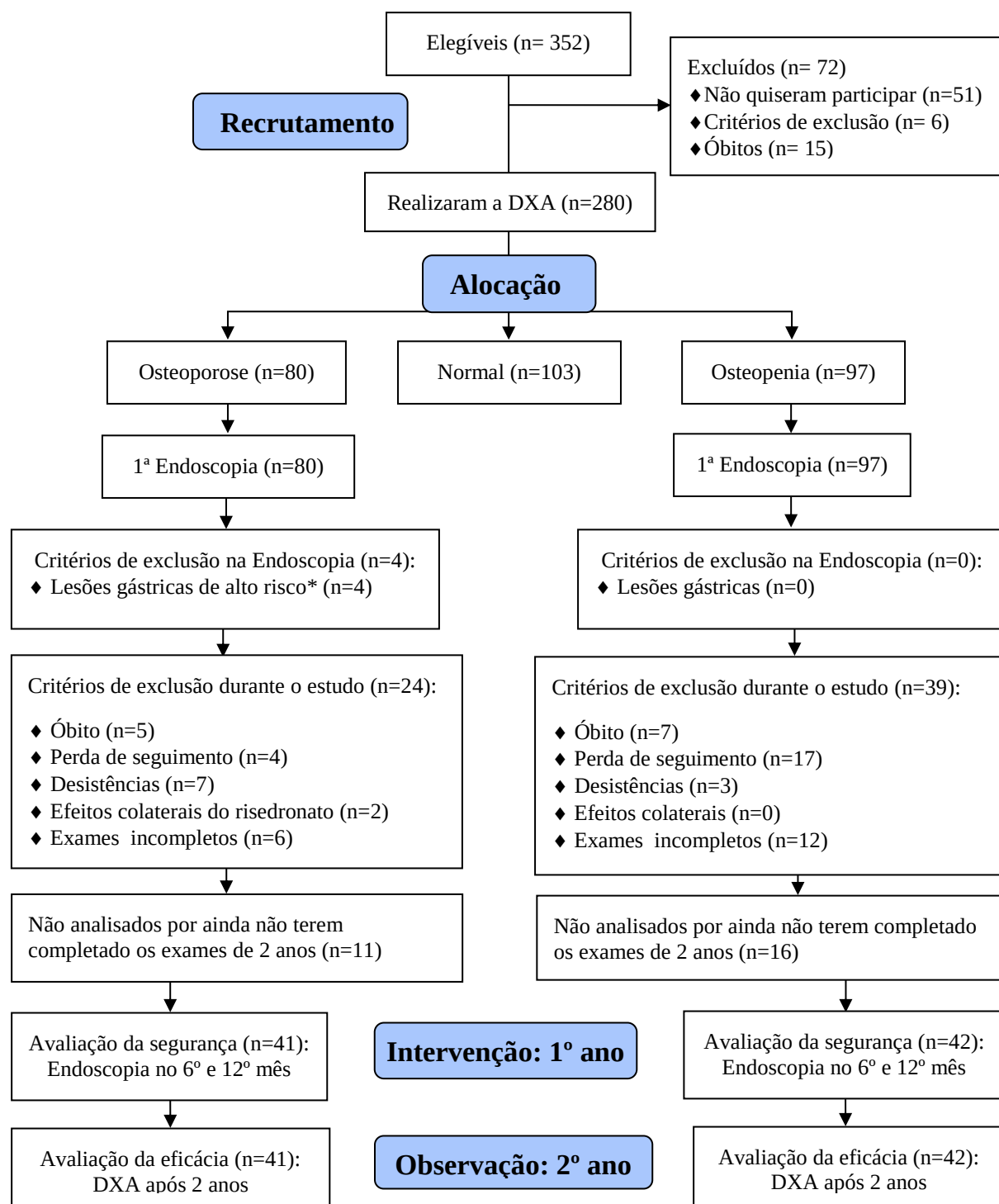
Capítulo 6 - Resultados

Foram convidados a participar do estudo 352 pacientes atendidos nos ambulatórios de Hepatologia Especial, Hepatologia Geral e Hepatites virais da UNESP - Botucatu, no período de março de 2015 a julho de 2017. Todos foram submetidos a avaliações do protocolo de coleta de dados. Entre eles, 72 foram excluídos logo na triagem inicial (51 não quiseram ou não puderam participar, 6 tiveram algum critério de exclusão e 15 faleceram antes do estudo ter começado).

Após a realização da DXA para avaliação da condição óssea, 103 tiveram T-escore normal, por isso não foram selecionados para participar, enquanto 80 tinham osteoporose e 97 tinham osteopenia, mostrando prevalência de osteoporose e de osteopenia de 28,57% e 34,64%, respectivamente, entre os indivíduos com cirrose que realizaram a DXA. Aqueles que tinham osteoporose e osteopenia realizaram a endoscopia e no grupo osteoporose 4 indivíduos foram excluídos porque tinham lesões gástricas de alto risco de sangramento (1 por ectasia vascular intensa, 1 por úlcera gástrica ativa e 2 por varizes gástricas consideradas de alto risco por estarem maiores que nos exames anteriores).

Durante os 2 anos de acompanhamento, 24 participantes foram excluídos do grupo osteoporose: 5 faleceram, 4 perderam seguimento, 7 desistiram de participar do estudo, 2 tiveram efeitos colaterais pelo uso do risedronato (ambos referiram mialgia limitante e de difícil manejo e preferiram descontinuar o medicamento) e 6 não completaram os exames necessários. No grupo osteopenia 39 participantes foram excluídos: 7 faleceram, 17 perderam seguimento, 3 desistiram de participar do estudo e 12 não completaram os exames necessários.

Até o momento, foram analisados 41 pacientes no grupo osteoporose (11 ainda não concluíram as avaliações de 2 anos) e 42 pacientes no grupo osteopenia (16 ainda não concluíram as avaliações de 2 anos), conforme descrito na Figura 2.



DXA=Dual Energy X-Ray Absorptiometry

*= 1 por ectasia vascular intensa, 1 por úlcera gástrica ativa e 2 por varizes gástricas

Figura 2. Fluxograma de triagem, inclusão e exclusão de pacientes

6.1 Grupo osteoporose

Entre as características gerais dos 41 indivíduos com cirrose analisados no grupo osteoporose até o momento destacamos a mediana de idade de 60,00 anos (54,00 - 64,00), a maior prevalência de mulheres (58,54%, sendo que 53,66% delas já estavam em menopausa) e de hepatites virais como principal causa de cirrose (68,29%). A maior parte dos casos tinha doença hepática compensada de acordo com a classificação de *Child-Pugh*, que teve mediana de 5,00 pontos (5,00 - 6,00), com escore MELD de $9,57 \pm 2,26$. A amostra teve poucos casos de ascite (4,88%) e encefalopatia hepática (14,63%).

As médias do T-escore foram de $-3,07 \pm 0,73$ na coluna vertebral e $-1,53 \pm 0,85$ no colo femoral. Entre os fatores de risco para osteoporose, 7,32% faziam uso de corticoide, 19,52% eram tabagistas e 68,29% não realizavam atividade física. O IMC inicial ($28,71 \pm 4,31$ kg/m²) sugere que a maioria da amostra seria classificada como sobrepeso entre os adultos ou como obeso entre os idosos. As características gerais do grupo osteoporose são mostradas na Tabela 1.

Avaliando os exames laboratoriais iniciais de acordo com os valores de referência é possível observar que as médias e medianas estavam quase todas dentro da normalidade, com exceção da mediana do RNI de 1,17 (1,06 - 1,25) que é um dos marcadores de função hepática. Os demais exames laboratoriais do grupo osteoporose são apresentados na Tabela 2.

Os dados endoscópicos iniciais do grupo osteoporose são mostrados na Tabela 3. A maior prevalência foi de gastrite (26,83%), esofagite (9,76%) e úlceras (2,44%). A maioria tinha varizes esofágicas de fino calibre (87,70%), GHP leve (85,37%), e 29,27% tinham sequelas de ligadura elástica de varizes de esôfago (LEVE). Nenhum paciente do grupo osteoporose precisou de LEVE antes de iniciar a intervenção e apenas um deles não tinha varizes esofágicas. Quanto ao uso prévio de medicamentos, 56,10% faziam uso de inibidor de bomba de prótons (IBP) antes da intervenção. Foi avaliada a prevalência de casos que tiveram HDA prévia, mostrando que 21,95% já haviam tido HDA varicosa e 4,88% já haviam tido HDA não varicosa no grupo osteoporose. A prevalência de fraturas antes do estudo foi de 9,76% nesse grupo.

Tabela 1. Características iniciais dos 41 casos de osteoporose

Variáveis	Média ± desvio padrão ou mediana (1º-3º quartis)
Idade (anos)	60,00 (54,00 - 64,00)
Proporção de homens e mulheres (%)	41,46% / 58,54%
Etiologia viral (n/%)	28 (68,29%)
Etiologia alcoólica (n/%)	3 (7,32%)
Outras etiologias (n/%) [*]	10 (24,39%)
Mulheres em menopausa (n/%)	22 (53,66%)
Uso de corticoide (n/%)	3 (7,32%)
Ascite (n/%)	2 (4,88%)
Encefalopatia hepática (n/%)	6 (14,63%)
Tabagismo (n/%)	8 (19,52%)
Prática de atividade física (n/%)	13 (31,71%)
Classificação de <i>Child-Pugh</i> (pontos)	5,00 (5,00 – 6,00)
Escore <i>Model of End-Stage Liver Disease</i>	9,57 ± 2,26
T-escore da coluna lombar	-3,07 ± 0,73
T-escore do colo do fêmur	-1,53 ± 0,85
Peso aferido (kg)	71,46 ± 13,37
Índice de massa corporal (kg/m ²)	28,71 ± 4,31

^{*} 3 casos de hepatite autoimune, 4 de esteato-hepatite não alcoólica, 1 de hemocromatose e 1 de cirrose biliar secundária, 1 esteato-hepatite alcoólica + não alcoólica

Tabela 2. Exames laboratoriais iniciais dos 41 casos de osteoporose

Variáveis laboratoriais	Média ± desvio padrão ou mediana (1º-3º quartis)	Referência
Bilirrubina total (mg/dL)	1,10 (0,88 - 1,60)	0,20 a 1,30
RNI	1,17 (1,06 - 1,25)	1
Creatinina (mg/dL)	0,80 (0,60 - 0,90)	0,70 a 1,20
Paratormônio (pg/mL)	39,50 (26,70 - 56,80)	15- 68,30
Albumina (g/dL)	3,90 ± 0,63	3,50- 5,00
Calciúria de 24 horas (mg/24h)	148,00 (92,50 - 205,92)	H <300 M < 200
Cálcio corrigido (mg/dL)	9,42 ± 0,51	8,40 - 10,20
Magnésio (mg/dL)	1,94 ± 0,23	1,60- 2,30
Ureia (mg/dL)	30,00 (26,00 - 36,00)	15,0 a 37,0
Proteína C reativa (mg/dL)	0,55 (0,50 - 1,10)	<1,0
Vitamina D sérica (ng/mL)	28,15 (25,15 - 34,68)	>30

RNI= razão normalizada internacional; H= homem; M= mulher

Tabela 3. Número absoluto e percentual das características endoscópicas iniciais, uso de medicamentos prévios, fraturas e hemorragias anteriores ao estudo observados entre os 41 casos de osteoporose

Esofagite	4 (9,76%)
Gastrite	11 (26,83%)
Úlceras	1 (2,44%)
Duodenite	0
Sem varizes	1 (2,44%)
Varizes de fino calibre	36 (87,70%)
Varizes de médio calibre	4 (9,76%)
Varizes com sequela de LEVE	12 (29,27 %)
Usuários de IBP	23 (56,10%)
Fratura prévia	4 (9,76%)
Sem GHP	1 (2,44%)
GHP leve	35 (85,37%)
GHP intensa	5 (12,20%)
HDA varicosa prévia	9 (21,95%)
HDA não varicosa prévia	2 (4,88%)

LEVE= ligadura elástica de varizes de esôfago; IBP= inibidores de bomba de prótons; GHP= gastropatia hipertensiva portal; HDA= hemorragia digestiva alta

6.2 Grupo osteopenia

O grupo osteopenia no momento da inclusão teve média de idade de 55, $67 \pm 9,73$ anos e maior proporção de homens (66,67%) que o grupo osteoporose, com escore MELD de 10,06 (8,02 – 11,51). Da mesma forma que no grupo osteoporose, a etiologia viral foi predominante, e a mediana da classificação *Child-Pugh* foi de 5 (5,00-6,00). Seis indivíduos tinham encefalopatia hepática e a prevalência de ascite foi de 7,14%.

As medianas do T-score foram de -1,50 (-1,80/-1,00) na coluna lombar e de -1,10 (-1,60/-0,63) no colo do fêmur. Os percentuais de uso de corticoide e de tabagismo foram de 4,76% e 14,29%, respectivamente e 76,19% não realizaram atividade física. O IMC inicial foi de $27,52 \pm 4,19$ kg/m², prevalecendo também o estado nutricional de sobrepeso nos adultos e obeso nos idosos. Na Tabela 4 estão as principais características iniciais dos 42 pacientes com cirrose e osteopenia.

Do mesmo modo que no grupo com osteoporose, as médias e medianas dos exames laboratoriais permaneceram dentro da normalidade, com exceção do RNI de 1,22 (1,12-1,44) que estava acima da referência no momento inicial. Os demais exames laboratoriais do grupo osteopenia estão descritos na Tabela 5.

Na avaliação endoscópica inicial do grupo osteopenia a maior ocorrência foi de gastrite (23,81%). O percentual de esofagite, úlceras e duodenite foi o mesmo (4,76%). No momento da inclusão 2 (4,76%) indivíduos precisaram realizar ligadura elástica, 88,10% tinham varizes de fino calibre, 7,14% não tinham varizes, 38,10% tinham varizes com sequelas de LEVE e 85,71% tinham GHP leve. Entre as complicações anteriores ao estudo, não houve casos de fraturas, mas 28,57% já haviam tido HDA varicosa e 2,38% já haviam tido HDA não varicosa. Entre as demais características do grupo osteopenia, 42,86% faziam uso de IBP. Essas características iniciais são mostradas na Tabela 6.

Tabela 4. Características iniciais dos 42 casos de osteopenia

Variáveis	Média ± desvio padrão ou mediana (1º-3º quartis)
Idade (anos)	55, 67 ± 9,73
Proporção de homens e mulheres (%)	66,67% / 33,33%
Etiologia viral (n/%)	17 (40,48%)
Etiologia alcoólica (n/%)	14 (33,33%)
Outras etiologias (n/%)*	11 (26,19%)
Mulheres em menopausa (n/%)	10 (23,81%)
Uso de corticoide (n/%)	2 (4,76%)
Ascite (n/%)	3 (7,14%)
Encefalopatia hepática (n/%)	6 (14,29%)
Tabagismo (n/%)	6 (14,29%)
Prática de atividade física (n/%)	10 (23,81%)
Classificação de <i>Child-Pugh</i> (pontos)	5,00 (5,00-6,00)
Escore <i>Model of End-Stage Liver Disease</i>	10,06 (8,02 - 11,51)
T-escore da coluna lombar	-1,50 (-1,80/-1,00)
T- escore do colo do fêmur	-1,10 (-1,60/-0,63)
Peso aferido (kg)	70,10 (64,45 - 81,05)
Índice de massa corporal (kg/m²)	27,52 ± 4,19

* 2 casos de hepatite autoimune, 2 de esteato-hepatite não alcoólica, 1 de cirrose criptogênica e 1 de colestase intra-hepática familiar progressiva, 2 esteato-hepatite alcoólica + não alcoólica, 3 casos de etiologia alcoólica combinada a hepatite C

Tabela 5. Exames laboratoriais iniciais dos 42 casos de osteopenia

Variáveis laboratoriais	Média ± desvio padrão ou mediana (1º-3º quartis)	Referência
Bilirrubina total (mg/dL)	1,20 (0,82-1,58)	0,20 a 1,30
RNI	1,22 (1,12-1,44)	1
Creatinina (mg/dL)	0,80 (0,70-0,90)	0,70 a 1,20
Paratormônio (pg/mL)	40,69 ± 20,75	15- 68,30
Albumina (g/dL)	3,71 ± 0,74	3,50- 5,00
Calciúria de 24 h (mg/24h)	115,23 (42,83 - 203,60)	H <300 M< 200
Cálcio corrigido (mg/dL)	9,58 ± 0,79	8,40 - 10,20
Magnésio (mg/dL)	1,83 ± 0,24	1,60- 2,30
Ureia (mg/dL)	29,72 ± 9,19	15,0 a 37,0
Proteína C reativa (mg/dL)	0,60 (0,50- 0,80)	<1,0
Vitamina D sérica (ng/mL)	28,10 (22,90 – 37,90)	>30

RNI= razão normalizada internacional; H= homem; M= mulher

Tabela 6. Número absoluto e percentual das características endoscópicas iniciais, uso de medicamentos prévios, fraturas e hemorragias anteriores ao estudo observados entre os 42 casos de osteopenia

Esofagite	2 (4,76%)
Gastrite	10 (23,81%)
Úlceras	2 (4,76%)
Duodenite	2 (4,76%)
Sem varizes	3 (7,14%)
Varizes de fino calibre	37 (88,10%)
Varizes de médio calibre	2 (4,76%)
Varizes com sequela de LEVE	16 (38,10%)
Usuários de IBP	18 (42,86%)
Fratura prévia	0
GHP leve	36 (85,71%)
GHP intensa	2 (4,76%)
HDA varicosa prévia	12 (28,57%)
HDA não varicosa prévia	1 (2,38%)

LEVE= ligadura elástica de varizes de esôfago; IBP= inibidores de bomba de prótons; GHP= gastropatia hipertensiva portal; HDA= hemorragia digestiva alta

6.3 Análise endoscópica e dos eventos adversos pré-tratamento, em 6 meses e 1 ano

Na análise endoscópica pré-tratamento foi observada a prevalência de esofagite, úlceras gastroduodenais, gastrite erosiva e duodenite, bem como a incidência de LEVE. A análise estatística mostrou que nenhuma variável avaliada teve diferença significativa entre os grupos, como mostrado na Tabela 7.

Em 6 meses de tratamento houve um caso de HDA não varicosa no grupo osteoporose, mas que foi causada por sangramento de úlcera gastroduodenal, nitidamente relacionada ao uso de anti-inflamatório e sem associação evidente com o uso do risedronato, pois houve relação temporal imediata com o uso do anti-inflamatório e a endoscopia realizada no momento da urgência mostrou a úlcera péptica no estômago do paciente, ficando clara a origem do sangramento. Nenhuma variável teve diferença significativa na comparação entre os grupos, como mostrado na Tabela 8, porém a comparação quase atingiu o nível de significância em relação à esofagite, efeito colateral conhecido do risedronato.

Após 1 ano de intervenção houve 1 caso de HDA varicosa por queda de anel de LEVE no grupo osteopenia. Mais uma vez a relação temporal e a endoscopia realizada no momento da urgência mostraram relação clara com a queda do anel de LEVE feita há poucos dias. Nenhuma variável teve diferença significativa na comparação entre os grupos, como mostrado na Tabela 9, porém a comparação sugere a possibilidade de diferença em relação à epigastria, que foi mais relatada no grupo osteoporose, provavelmente porque esse grupo recebeu tratamento com risedronato.

Tabela 7. Comparação das prevalências e incidências de achados endoscópicos e ligaduras elásticas entre os grupos osteoporose e osteopenia na endoscopia pré-tratamento

Variáveis	Osteoporose (n= 41)	Osteopenia (n=42)	p
HDA	0%	0%	—
Úlcera gastroduodenal	2,44%	4,76%	0,618
Esofagite	9,76%	4,76%	0,436
Gastrite erosiva	26,83%	23,81%	0,819
Duodenite	0%	4,76%	0,243
Ligadura elástica	0%	4,76%	0,243

HDA= hemorragia digestiva alta

Tabela 8. Comparação das incidências de achados endoscópicos e eventos adversos entre os grupos osteoporose e osteopenia em 6 meses

Variáveis	Osteoporose (n= 41)	Osteopenia (n=42)	p
HDA	2,44%	0%	0,490
Úlcera gastroduodenal	4,88%	2,38%	0,617
Esofagite	19,51%	7,14%	0,071
Gastrite erosiva	31,70%	21,43%	0,365
Duodenite	2,44%	9,52%	0,205
Ligadura elástica	2,43%	7,14%	0,363

HDA= hemorragia digestiva alta

Tabela 9. Comparação das incidências de achados endoscópicos e eventos adversos entre os grupos osteoporose e osteopenia em 1 ano

Variáveis	Osteoporose (n= 41)	Osteopenia (n=42)	p
HDA	0%	2,38%	1,00
Úlcera gastroduodenal	0%	0%	—
Esofagite	12,20%	4,76%	0,160
Gastrite erosiva	24,39%	30,95%	0,508
Duodenite	4,88%	11,90%	0,715
Ligadura elástica	0%	4,76%	0,243
Epigastralgia	17,07%	4,76%	0,092
Artralgia	9,76%	2,38%	0,204
Mialgia*	4,88%	0%	0,238

HDA= hemorragia digestiva alta

* = 4 pacientes tiveram mialgia na amostra total, porém 2 foram excluídos durante o estudo e não completaram as avaliações finais

6.4 Análise da condição óssea em 2 anos

A diferença da DMO entre os exames pré e pós tratamento foi calculada pela diferença média entre o T-escore medido nesses momentos em cada grupo, estimando o intervalo de confiança de 95% e aplicando o teste t de Student para avaliar se a diferença foi diferente de zero. No grupo osteoporose houve aumento do T-escore da coluna lombar ($p<0,001$), sem diferença significativa nos valores do colo femoral. No mesmo período, o grupo osteopenia não atingiu diferença significativa no T-escore da coluna vertebral e ainda sofreu redução significativa dos valores do quadril ($p=0,019$), como mostrado na Tabela 10.

Tabela 10. Diferença média entre valores de T-escore pré e pós tratamento, estimativa do intervalo de confiança de 95% e comparação pelo teste t de Student nos dois grupos avaliados separadamente

Variável	Osteoporose (n=41)				Osteopenia (n=42)			
	Diferença média	IC 95%		p	Diferença média	IC 95%		p
T-score coluna	0,73	0,5	0,9	<0,001	0,21	-0,02	0,44	0,084
T-score quadril	-0,05	-0,2	0,1	0,416	-0,13	-0,23	-0,03	0,019

IC 95%= intervalo de confiança de 95%

Capítulo 7 - Discussão

De acordo com a prevalência de alterações ósseas em portadores de cirrose, a falta de tratamento dessas condições tem levado a inúmeros casos de complicações como as fraturas e a dor crônica, motivos que levaram à elaboração do projeto que originou o presente estudo. Na amostra de indivíduos que realizaram exames de DMO, a prevalência de osteoporose e osteopenia foi de 28,57% e 34,64%, respectivamente, mostrando que essas condições ósseas não são raras, mesmo em pacientes ambulatoriais e que em sua maioria tinham cirrose compensada no momento da inclusão no estudo.

Esses resultados não servem apenas para classificações de risco, pois a prevalência de fraturas prévias no grupo osteoporose foi de 9,76%, deixando claro que existe um impacto relevante na vida dos pacientes causado pela perda de massa óssea observada. Portanto a necessidade de tratamento é indiscutível e a busca por opções de fácil acesso, como os bisfosfonatos, o cálcio e a vitamina D, é plenamente justificável, mas deve ser feita de forma rigorosa e com ensaios clínicos prospectivos, como realizado ao longo deste estudo.

Grande parte dos pacientes com cirrose acaba não recebendo bisfosfonatos por via oral devido ao receio de aumento do risco de HDA por rotura de varizes esofágicas secundária à esofagite, efeito colateral bem conhecido dessa classe de medicamentos. Por esse motivo, a análise de segurança foi o primeiro passo do projeto. Em 6 meses da intervenção com risedronato, cálcio e vitamina D no grupo osteoporose houve 1 caso de HDA não varicosa associado ao uso de anti-inflamatório. Em um ano de tratamento, houve também 1 caso de HDA varicosa por queda de anel de LEVE no grupo osteopenia, que recebeu somente a suplementação nutricional, mostrando que o tratamento em ambos os grupos foi seguro e que os eventos hemorrágicos tiveram outros motivos para sua ocorrência e não apenas o risedronato.

Mesmo obtendo perfil de segurança favorável, fazia parte dos objetivos do estudo avaliar se o tratamento teria sucesso em aumentar a DMO dos pacientes incluídos, pois do contrário não haveria motivos para seu uso. Foi possível demonstrar que o tratamento para osteoporose causou aumento de massa óssea na coluna lombar e estabilização da massa óssea no colo do fêmur. A superioridade do tratamento triplo (risedronato + cálcio + vitamina D) em relação à suplementação nutricional (cálcio e vitamina D) ficou evidente graças à inclusão do grupo osteopenia.

O fato do grupo com osteopenia ter recebido somente a suplementação, não obtendo melhora alguma da massa óssea na coluna lombar e ainda tendo piora dos valores do T-escore do colo do fêmur, sugere que a suplementação nutricional sem o uso de medicamentos não seja eficaz para recuperar ou manter a DMO nos pacientes com cirrose. Entretanto, antes de qualquer afirmação incontestável baseada nos resultados obtidos, é necessário compará-los com estudos semelhantes para que sejam colocados à prova e todas as semelhanças e diferenças com publicações de qualidade possam ser bem conhecidas.

A prevalência da osteoporose e osteopenia em indivíduos com cirrose neste estudo foi respectivamente de 28,57% e 34,64%, similar ao observado em outros estudos em portadores de cirrose, que encontraram prevalência de alterações ósseas de 12 a 68% (10). Hayashi *et al.*, 2018 (11) avaliou amostra de 112 indivíduos com doença hepática crônica incluindo 40 indivíduos com cirrose compensada e encontrou prevalências de 17% de osteoporose e 65% de osteopenia. A maioria dos estudos se concentra em indivíduos com cirrose biliar primária ou após transplante hepático, e as demais doenças causadoras de cirrose são menos investigadas quanto às alterações ósseas, o que favorece a falta de tratamento e consequentemente a alta prevalência de fraturas, variando de 6 a 35% nessa população (12).

Na cirrose a perda de massa óssea afeta mais os ossos trabeculares do que os corticais, semelhante ao que ocorre nas mulheres após a menopausa e na perda óssea causada pelo envelhecimento na população sem cirrose (13). Logo, o risco de fratura vertebral deve ser considerado em portadores de cirrose (14). Embora não tenham sido feitas comparações diretas neste estudo, a coluna lombar teve menores valores de T-escore que o colo do fêmur, tanto na osteoporose como na osteopenia, e a mediana de idade da amostra foi de 58 anos (52-64), semelhante ao observado por Muhsen *et al.*, que avaliou pacientes com idade de 56,5 anos (34-74) em que o risco de osteoporose e osteopenia foi maior na coluna lombar, sendo o sexo feminino um preditor de risco de perda óssea vertebral. Os autores ainda encontraram níveis de vitamina D menores nos portadores de cirrose, fato que pode ter contribuído para os resultados publicados pelos autores (15). Entretanto, no presente estudo a mediana da vitamina D sérica foi semelhante nos dois grupos, sendo pouco provável a associação da deficiência dessa vitamina com a perda óssea observada.

Karoli *et al.*, investigou alterações ósseas na cirrose em 72 indivíduos em que a proporção de homens e de hepatites virais foram maiores, semelhante ao observado no presente estudo (16). Os autores encontraram correlação entre a DMO com a gravidade da doença hepática e os níveis de vitamina D sérica. Porém, em nosso estudo a proporção de mulheres foi maior no grupo osteoporose, que tinham maior percentual de menopausa (53,66%) quando comparado ao grupo osteopenia (23,81%). A menopausa é sem dúvida um fator de risco para perda óssea, mas o predomínio de mulheres no grupo osteoporose corrobora os achados de Muhsen *et al.* que considera o sexo feminino como preditor de menor massa óssea vertebral (15).

Sobre a gravidade da doença hepática, não foi possível comparar os resultados do presente estudo aos mostrados por Karoli *et al.* (16). Na amostra avaliada houve apenas 2 casos de ascite no grupo osteoporose e 3 no grupo osteopenia, e ambos os grupos tiveram somente 6 casos de encefalopatia hepática. Em ambos os grupos a mediana da classificação de *Child-Pugh* foi de 5,00 pontos (5,00 – 6,00), com MELD de $9,57 \pm 2,26$ no grupo osteoporose e 10,06 (8,02 – 11,51) no grupo osteopenia, pois a maior parte da amostra foi de pacientes ambulatoriais com baixa gravidade da doença hepática, que já foi considerada como causa de baixa prevalência de osteoporose em estudos semelhantes, que encontraram essa alteração em apenas 11% dos casos avaliados (17). Entretanto, Chinnaratha *et al.* mostrou alta prevalência de perda óssea na cirrose independente da gravidade da doença hepática (10).

Avaliando o estado nutricional pelo IMC no momento da inclusão observa-se que predominaram os obesos entre os idosos e sobrepesos entre os adultos em ambos os grupos. A obesidade pode comprometer as funções metabólicas do fígado e estar associada com a progressão da hepatite C e da doença hepática alcoólica, podendo piorar a resposta aos beta-bloqueadores não seletivos que reduzem a hipertensão portal (18). Em indivíduos que fazem uso crônico de álcool o aumento do IMC foi vinculado ao desenvolvimento de fibrose e evolução para cirrose (18-20). Outro estudo evidenciou percentuais maiores de descompensação da cirrose com o aumento do IMC (15% entre aqueles com IMC <25 kg/m², 31% nos indivíduos com IMC entre 25 e 29 kg/m² e 43% nos com IMC ≥ 30 kg/m²), independente da etiologia da doença hepática, mostrando associação prejudicial do aumento do IMC com a presença da cirrose, assim como em outras doenças (18, 21).

A maior dificuldade para comparação de resultados do presente estudo com outros já publicados é a limitação dos estudos pela baixa inclusão de pacientes com cirrose em tratamento (22,23). Relatos de ulcerações esofágicas e HDA em pacientes sem cirrose sempre geraram grande preocupação com o rompimento de varizes esofágicas em pacientes com cirrose, mesmo que faltem estudos comprovando esse risco (24,25).

Durante o tratamento do grupo osteoporose, nos primeiros 6 meses houve 1 caso de HDA, mas nenhum outro caso ocorreu no período de 1 ano. Também houve 1 caso no grupo osteopenia, após 1 ano, sem diferença estatística na comparação entre os grupos. Deve ser ressaltado que tanto o caso do grupo osteoporose quanto o caso do grupo osteopenia tinham outros motivos para terem tido HDA, motivos esses que claramente contribuíram mais para o sangramento do que o tratamento da condição óssea segundo os resultados das endoscopias de urgência realizadas em cada evento.

O grupo osteopenia recebeu mais procedimentos de LEVE durante um ano, possivelmente por terem valores mais altos de pressão portal, já que esse grupo tinha maiores percentuais de sequelas de LEVE no momento da inclusão (38,10%) e maior número de casos em que a LEVE foi feita na primeira endoscopia (2 indivíduos, correspondendo a 4,76%). Infelizmente não foram realizadas medidas diretas da pressão portal, mas a observação desses resultados sugere que casos mais graves, com cirrose descompensada ou pressão portal muito alta, poderiam ter tido maior número de complicações, sendo necessários novos estudos para avaliar a possibilidade de tratamento nessas situações.

Outros achados endoscópicos, como esofagite, úlcera gastroduodenal, gastrite erosiva e duodenite tiveram incidências semelhantes entre os grupos, sem diferença significativa. Porém merece destaque a incidência de esofagite no 6º mês, que quase atingiu o nível de significância estatística pelo maior número de casos no grupo osteoporose, provavelmente pelo uso do risedronato já que esse é um efeito colateral conhecido do medicamento. Mesmo assim, deve ser destacado que os casos de esofagite não desenvolveram sangramento digestivo evidente.

Os eventos adversos foram avaliados somente ao longo de 1 ano e mostraram-se mais frequentes no grupo osteoporose com

17,07% de epigastralgia, 9,76% de artralgia, 4,88% de mialgia, sem diferença estatística na comparação entre os grupos. Novamente deve ser ressaltado que, mesmo não atingindo significância estatística, a incidência de epigastralgia provavelmente foi causada pelo risedronato, pois a esofagite distal causada pelo medicamento pode ser referida pelos pacientes como epigastralgia. Ainda assim, tanto os achados endoscópicos como os eventos adversos mostram que os tratamentos foram seguros nos dois grupos.

Na falta de estudos semelhantes em portadores de cirrose, os resultados ainda podem ser comparados a estudos com bisfosfonatos na população sem cirrose. Em estudo sobre a segurança da dose diária *versus* semanal de risedronato por 1 ano em 289 mulheres pós-menopausa, 11 pacientes do grupo da dose semanal (7,6%) e 9 no grupo da dose diária (6,3%) suspenderam 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 (26). O número de eventos adversos graves foi igual ao do presente estudo, porém esse outro em mulheres pós-menopausa teve amostra muito maior, dificultando qualquer tipo de comparação.

Em termos de eficácia, um estudo anterior investigou os efeitos da administração de alendronato, calcitonina, vitamina D ou risedronato (todos associados a suplementação de cálcio) em 61 indivíduos com baixo T-escore que tinham cirrose ou hepatites virais, comparando os resultados obtidos nesses pacientes a outro grupo com 20 pacientes que não tinham baixo T-escore e não receberam nenhum tratamento. Todos os indivíduos foram seguidos por 1 ano. Os autores registraram aumento do T-escore de todas as regiões ósseas com a administração de alendronato enquanto o risedronato melhorou o T-escore da coluna lombar e rádio distal, a calcitonina melhorou a massa óssea da coluna e a vitamina D melhorou a do colo do fêmur. Todos os tratamentos foram seguros e não causaram efeitos colaterais significativos, mas foi evidente que os bisfosfonatos foram superiores em evitar a perda óssea trabecular e cortical (13).

O ácido zoledrônico é uma opção de tratamento que por ser administrado de forma intravenosa evita possíveis danos a mucosa do trato gastrointestinal, mas é indicado somente se a taxa de filtração glomerular for baixa. Entre os efeitos colaterais também estão a artralgia e a mialgia, que nesse caso ocorrem como consequência de uma reação de fase aguda que pode se prolongar por vários dias e atinge até um terço dos pacientes que recebem esse medicamento (27, 28).

A prescrição dietética da suplementação de cálcio e vitamina D foi utilizada no estudo, porém faltam dados que comprovem a eficácia destes suplementos nas doenças hepáticas (29). O aumento da ingestão de cálcio pode ser obtido pela dieta ou por suplementos, com doses de 1000 – 1500 mg/dia, e para melhora óssea é associado à suplementação da vitamina D de 400 a 800 UI por dia ou 260 µg a cada 2 semanas (29, 30).

Neste estudo, a suplementação de cálcio foi feita de 2 formas, oferecendo aos pacientes as opções de dieta rica em cálcio ou de suplementos de carbonato de cálcio na dose de 1000 mg/dia, enquanto a suplementação de vitamina D foi realizada na dose de 800UI/dia (24, 29). De acordo com publicações sobre a população sem cirrose, a falta de adesão à suplementação de cálcio piora com o passar do tempo e compromete a eficácia do tratamento (30).

Existem estudos sugerindo que a suplementação excessiva de cálcio esteja relacionada com o aumento de eventos cardiovasculares e que o excesso de vitamina D esteja associado a outros efeitos prejudiciais à saúde (31). Porém esses dados são controversos e não foram avaliados em populações específicas como os portadores de cirrose (31, 32). Em revisão sistemática, a ingestão de cálcio pela dieta ou por suplementos, associada ou não à suplementação de vitamina D, quando realizada para indivíduos acima de 50 anos e com fraturas, não foi eficaz em prevenir fraturas independentemente da localização delas (33).

Bansal *et al.* avaliou a condição óssea de indivíduos com cirrose na Índia e promoveu tratamento com ibandronato 150 mg, suplementação de cálcio e vitamina D em pacientes com doenças hepáticas. A amostra teve pacientes com osteoporose que receberam esse tratamento triplo e sujeitos com osteopenia que receberam somente suplementação nutricional, sendo que todos foram tratados durante 6 meses (34). O tratamento triplo mostrou-se seguro e proporcionou melhora significativa da DMO, mas pouquíssimos pacientes tinham cirrose na amostra avaliada, dificultando qualquer conclusão aplicável a casos de cirrose hepática.

No presente estudo os pacientes que receberam risedronato associado a suplementação de cálcio e vitamina D tiveram aumento do T-escore da coluna lombar e não sofreram redução significativa dos valores de T-escore do colo do fêmur. Quando os pacientes foram convidados a participar do estudo a maioria dizia que a equipe de saúde que os assistia não recomendava nenhum tratamento para osteoporose na presença de cirrose, contrariando as recomendações disponíveis desde o consenso de 2002 (24).

Entretanto, neste estudo o grupo com osteopenia, recebendo somente suplementação de cálcio e vitamina D, não conseguiu aumentar e nem ao menos manter a massa óssea em nenhum dos locais avaliados, tendo piora significativa do T-escore do colo do fêmur. Portanto, os resultados sugerem que na presença de cirrose associada a osteopenia também se fazem necessários novos estudos com bisfosfonatos, ou ainda com outras drogas, mas que permitam atingir melhores resultados do que o obtido pelo uso isolado dos suplementos.

Entre as limitações o estudo, uma das principais é que entre indivíduos com cirrose são frequentes as complicações, que por sua vez levam a altas taxas de mortalidade e que causaram várias exclusões e óbitos ao longo dos 2 anos de acompanhamento. Por motivos éticos foi consenso entre os pesquisadores que participaram do estudo não deixar um grupo recebendo apenas placebo, mesmo que isso tenha trazido limitações pela falta de um grupo controle nas comparações de eficácia, mas garantindo que todos os participantes recebessem algum tratamento que pudesse ao menos manter sua condição óssea sem grande piora pela falta de tratamento. Por outro lado, o grupo osteopenia serviu como controle no que diz respeito às análises de segurança, sendo essa uma vantagem do estudo por mostrar que ambos os tratamentos foram seguros. Novas análises devem ser feitas em breve, após todos os indivíduos incluídos completarem 2 anos de tratamento.

Capítulo 8 - Conclusões

Os resultados indicam que o tratamento para osteoporose com risedronato, cálcio e vitamina D em indivíduos com cirrose e baixo risco de sangramento digestivo foi seguro, pois não houve complicações endoscópicas graves ou eventos adversos significativos nas avaliações de 6 meses e 1 ano que possam ser atribuídos ao tratamento ósseo. Além disso, foi possível mostrar que esse tratamento foi eficaz, pois proporcionou aumento do T-escore da coluna lombar e estabilização do T-escore do colo de fêmur no período de 2 anos.

O tratamento proposto para osteopenia, realizado sem risedronato e somente com suplementação de cálcio e vitamina D, também não causou alterações endoscópicas ou eventos adversos significativos nas avaliações de 6 meses e 1 ano, mostrando que também foi seguro, porém não foi eficaz por não ter sido capaz de promover melhora do T-escore da coluna lombar e nem de impedir a piora do T-escore do colo do fêmur.

Capítulo 9 – Referências

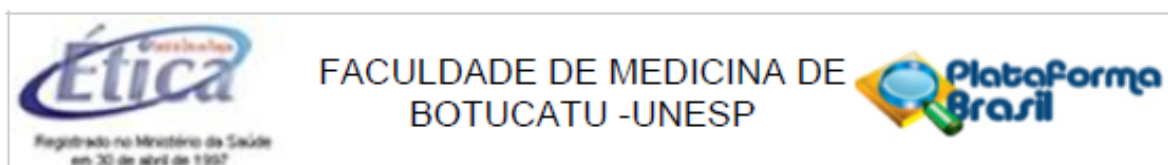
1. Paggiosi MA, Peel N, McCloskey E, Walsh JS, Eastell R. Comparison of the effects of three oral bisphosphonate therapies on the peripheral skeleton in postmenopausal osteoporosis: the TRIO study. *Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA* 2014; 25(12): 2729-41.
2. 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.
3. 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.
4. Inokuchi K. The general rules for recording endoscopic findings on esophageal varices. *Jpn J Surg*. 1980;10:84-7.
5. 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.
6. Tytgat GN. The Sydney System: endoscopic division. Endoscopic appearances in gastritis/duodenitis. *J Gastroenterol Hepatol*. 1991;6(3):223-34.
7. Sakita T. Endoscopy in diagnosis of early gastric cancer. *Clin Gastroenterol*. 1973;(2):345-60.
8. Kanis JA, Melton LJ, Christiansen C, Johnston CC, Khaltav N. The diagnosis of osteoporosis. *J Bone Miner Res*. 1994;9(8):1137-41.
9. Chinnaratha MA, Chaudhary S, Doogue M, McCormick RJ, Woodman RJ, Wigg AJ. Prevalence of hepatic osteodystrophy and vitamin D deficiency in cirrhosis. *Intern Med J*. 2015 Dec;45(12):1230-5.
10. Hayashi M, Abe K, Fujita M, Okai K, Takahashi A, Ohira H. Association between sarcopenia and osteoporosis in chronic liver disease. *Hepatol Res*. 2018 Oct;48(11):893-904.
11. Guanabens N, Parés A. Osteoporosis in chronic liver disease. *Liver Int*. 2018 May;38(5):776-785.
12. 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. *European journal of gastroenterology & hepatology* 2011; 23(12): 1206-12.
13. Lopez-Larramona G, Lucendo AJ, Gonzalez-Castillo S, Tenias JM. Hepatic osteodystrophy: An important matter for consideration in chronic liver disease. *World journal of hepatology* 2011; 3(12): 300-7.
14. Muhsen IN, AlFreihi O, Abaalkhail F, AlKhenizan A, Khan M, Eldali A, et al. Bone mineral density loss in patients with cirrhosis. *Saudi J Gastroenterol*. 2018 Nov-Dec; 24(6):342-347.
15. Karoli Y, Karoli R, Fátima J, Manhar M. Study of Hepatic Osteodystrophy in Patients with Chronic Liver Disease. *J Clin Diagn Res*. 2016 Aug;10(8):OC31-4.
16. Mahmoudi A, Sellier N, Reboul-Marty J, Chalès G, Lalatonne Y, Bourcier V, et al. Bone mineral density assessed by dual-energy X-ray absorptiometry in patients with viral or alcoholic compensated cirrhosis. A prospective study. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. 2011 Nov;35(11):731-7.
17. Corey KE, Kaplan LM. Obesity and liver disease: the epidemic of the twenty-first century. *Clin Liver Dis*. 2014 Feb;18(1):1-18.

18. Everhart JE, Lok AS, Kim HY, Morgan TR, Lindsay KL, Chung RT, et al. Weight-related effects on disease progression in the hepatitis C antiviral long-term treatment against cirrhosis trial. *Gastroenterology*. 2009 Aug;137(2):549-57.
19. Raynard B, Balian A, Fallik D, Capron F, Bedossa P, Chaput JC, et al. Risk factors of fibrosis in alcohol-induced liver disease. *Hepatology*. 2002 Mar;35(3):635-8.
20. Berzigotti A, Garcia-Tsao G, Bosch J, Grace ND, Burroughs AK, Morillas R, et al. Obesity is an independent risk factor for clinical decompensation in patients with cirrhosis. *Hepatology*. 2011 Aug;54(2):555-61.
21. Lupoli R, Di Minno A, Spadarella G, Ambrosino P, Panico A, Tarantino L, et al. The risk of osteoporosis in patients with liver cirrhosis: a meta-analysis of literature studies. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2016; 84(1): 30-8.
22. Guanabens N, Pares A. Management of osteoporosis in liver disease. *Clinics and research in hepatology and gastroenterology* 2011; 35(6-7): 438-45.
23. Collier JD, Ninkovic M, Compston JE. Guidelines on the management of osteoporosis associated with chronic liver disease. *Gut* 2002; 50 Suppl 1: ii-9.
24. Gatta A, Verardo A, Di Pascoli M, Giannini S, Bolognesi M. Hepatic osteodystrophy. Clinical cases in mineral and bone metabolism: the official journal of the Italian Society of Osteoporosis, Mineral Metabolism, and Skeletal Diseases 2014; 11(3): 185-91.
25. 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.
26. 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.
27. Jagpal A, Saag KG. How to use bisphosphonates safely and optimally. *Rheumatology (Oxford)*. 2018 Nov 1;57(11):1875-1876.
28. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines on nutrition in chronic liver disease. *J Hepatol*. 2019 Jan;70(1):172-193.
29. Mateo Pascual C, Julián Viñals R, Castell Alcalá MV, Queipo R, Otero Piume A. Evaluation of adherence to treatment with calcium and vitamin D in the elderly in a basic health area. *Revista de calidad asistencial : organo de la Sociedad Espanola de Calidad Asistencial* 2016; 31(1): 10-7.
30. Kim KM, Choi HS, Choi MJ, Chung HY. Calcium and Vitamin D Supplementations: 2015 Position Statement of the Korean Society for Bone and Mineral Research. *Journal of bone metabolism* 2015; 22(4): 143-9.
31. Waldman T, Sarbaziha R, Merz CN, Shufelt C. Calcium Supplements and Cardiovascular Disease: A Review. *American journal of lifestyle medicine* 2015; 9(4): 298-307.
32. Bolland MJ, Leung W, Tai V, Bastin S, Gamble GD, Grey A, et al. Calcium intake and risk of fracture: systematic review. *BMJ* 2015; 351: h4580.

33. Bansal RK, Kumar M, Sachdeva PR, Kumar A. Prospective study of profile of hepatic osteodystrophy in patients with non-cholestatic liver cirrhosis and impact of bisphosphonate supplementation. *United European Gastroenterol J.* 2016 Feb;4(1):77-83

Capítulo 10 - Anexos

10.1 Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa 1



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 antireabsorvente. 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

UF: SP

Telefone: (14)3880-1608

Município: BOTUCATU

CEP: 18.618-970

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 órgãos; 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 cálcio 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

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

CEP: 18.618-970

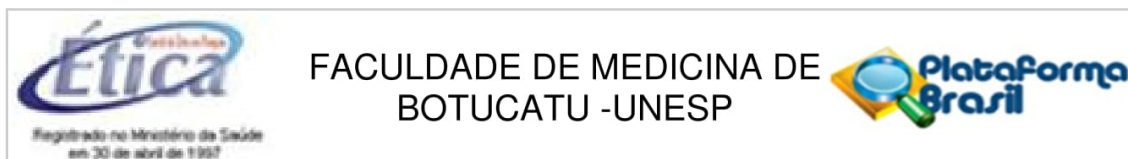
UF: SP

Município: BOTUCATU

Telefone: (14)3880-1608

E-mail: capellup@fmb.unesp.br

10.2 Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa 2



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Análise óssea e da composição corporal de pacientes cirróticos com osteopenia e osteoporose em tratamento com risedronato associado a vitamina D e a dieta rica em cálcio.

Pesquisador: Livia Alves Amaral Santos

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 36514414.8.0000.5411

Instituição Proponente: Departamento de Clínica Médica

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 821.465

Data da Relatoria: 06/10/2014

Apresentação do Projeto:

Trata-se de estudo observacional, prospectivo, cujo objetivo acadêmico é doutoramento de um dos autores. Neste projeto serão incluídos pacientes portadores de cirrose hepática atendidos nos ambulatórios de Hepatologia, Hepatites e Pré Transplante Hepático da FMB/UNESP, que tenham diagnóstico de doença óssea (osteoporose ou osteopenia). Os pacientes serão submetidos a uma série de avaliações:

- Avaliação antropométrica: peso, altura, índice de massa corporal (IMC), espessura do músculo adutor (EMAP), força de preensão palmar (FAM), circunferência braquial (CB), prega cutânea tricipital (PCT) e, a partir destas duas últimas, calcular a circunferência muscular do braço (CMB);
- Avaliação por DEXA (Dual Energy X-Ray Absorptometry): avaliação da densidade mineral óssea (t-score), massa magra, percentual de gordura e outras variáveis da composição corporal ao longo de 2 anos;
- Avaliação por bioimpedância elétrica: para medir o ângulo de fase, a massa magra e a massa gorda;
- Parâmetros bioquímicos possivelmente relacionados a perda óssea: paratormônio (PTH), proteína C reativa (PCR), cálcio, vitamina D, magnésio, fósforo e calciúria de 24 horas;
- Parâmetros bioquímicos associados ao grau de disfunção hepática: hemograma, enzimas

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



FACULDADE DE MEDICINA DE BOTUCATU -UNESP



Continuação do Parecer: 821.465

hepáticas (ALT e AST), gama GT, fosfatase alcalina, albumina, amônia, bilirrubina total e RNI;

- Avaliação da capacidade física: Teste de caminhada de 6 minutos (TC)

Será então avaliado se os portadores de cirrose e osteopenia que recebam somente suplementação nutricional (cálcio e vitamina D) serão capazes de recuperar ou manter a densidade mineral óssea durante o período de 2 anos.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

Avaliar se portadores de cirrose e osteoporose que recebam tratamento medicamentoso com risedronato, associado a suplementação nutricional (cálcio e vitamina D), seriam capazes de recuperar ou manter a densidade mineral óssea durante o período de 2 anos.

Objetivo Secundário:

Avaliar em ambos os grupos a presença de ganho, manutenção ou perda de massa muscular através da Dual Energy X-Ray Absorptiometry (DEXA), antropometria e bioimpedância elétrica e avaliar se o teste de caminhada seria preditor de uma pior condição óssea em cirróticos, avaliando ainda se isso estaria relacionado com a gravidade da doença hepática, pelo fato da cirrose ser uma doença altamente catabólica.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos: Desconforto com a coleta (Não foi explicado no TCLE) Sugiro inclusão.

Embora o estudo seja apenas observacional, avaliando as taxas de sucesso obtidas com os tratamentos que os indivíduos recebam de acordo com sua condição óssea, a pesquisa poderia trazer alguma forma de constrangimento ao paciente pelo fato de participar ou não do estudo. Para minimizar esse risco a abordagem dos pesquisadores será feita de forma individualizada, sempre com respeito às decisões dos pacientes e de forma a não causar nenhum tipo de constrangimento. Os riscos de quebra de sigilo serão minimizados pelo uso de um protocolo ao qual somente os pesquisadores terão acesso, em que os nomes dos indivíduos serão ainda substituídos por suas iniciais.

Benefícios:

Se somente medidas nutricionais já demonstrarem capacidade de manutenção ou ganho adicional de densidade mineral óssea e massa muscular, os pacientes cirróticos com osteoporose que não pudessem receber o risedronato (devido a presença de varizes de esôfago de grande calibre detectadas pela endoscopia digestiva) seriam beneficiados recebendo somente a terapêutica nutricional, evitando a piora da condição óssea e,

Endereço: Chácara Butignolli, s/n

Bairro: Rubião Junior

UF: SP

Município: BOTUCATU

Telefone: (14)3880-1608

CEP: 18.618-970

E-mail: capellup@fmb.unesp.br

Página 02 de 04



FACULDADE DE MEDICINA DE BOTUCATU -UNESP



Continuação do Parecer: 821.465

consequentemente, das possíveis complicações ósseas.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Trata-se de um projeto de pesquisa factível no tempo proposto, que inclui apenas sujeitos com 18 ou mais anos de idade.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Apresenta todos os termos necessários e suficientes.

Recomendações:

Sugiro acrescentar no TCLE que com a coleta de sangue você poderá ter um certo desconforto.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Sem pendências

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

Projeto de Pesquisa APROVADO COM CONDIÇÕES, deliberado em reunião do CEP de 06/10/2014, sem necessidade de envio à CONEP.

CONDIÇÕES A SEREM ATENDIDAS PELOS PESQUISADORES: Deverá ser colocado no TCLE que o paciente poderá ter alguns desconfortos com a coleta de sangue. Essa nova versão de TCLE deverá ser enviada ao CEP na forma de "NOTIFICAÇÃO", ícone disponível na sua conta na Plataforma Brasil.

O CEP solicita aos pesquisadores que ao final da execução deste Estudo seja enviado para análise o "Relatório Final de Atividades"

Endereço: Chácara Butignolli , s/n

Bairro: Rubião Junior

UF: SP

Município: BOTUCATU

Telefone: (14)3880-1608

CEP: 18.618-970

E-mail: capellup@fmb.unesp.br

Página 03 de 04

12:20 09/01/2019 000000 COMITE DE ETICA EM PESQUISA FMB - UNESP

Objetivo Acadêmico: Tese de Doutorado

Análise óssea e da composição corporal de pacientes cirróticos com osteopenia e osteoporose em tratamento com risedronato associado a vitamina D e a dieta rica em cálcio

Resposta ao tratamento da osteoporose e osteopenia em portadores de cirrose hepática

Declaramos que o trabalho não sofreu alterações nos objetivos e/ou conteúdo metodológico da época de apresentação para análise do CEP.

Luís Alves Amaral Santos

Nome/assinatura original da Orientada

* Projetos submetidos anteriormente a Plataforma Brasil: preencher o formulário em duas vias e protocolar no CEP que emitiu o Parecer inicial de aprovação.

10.4 Termo de Consentimento Livre Esclarecido



Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho"
Faculdade de Medicina de Botucatu
Departamento de Clínica Médica



Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Venho, por meio deste, convidá-lo a participar da pesquisa "Análise óssea e da composição corporal de pacientes cirróticos com osteopenia e osteoporose em tratamento com risedronato associado a vitamina D e a dieta rica em cálcio", realizada pela pesquisadora Livia Alves Amaral Santos, nutricionista, sob a orientação do Prof. Dr. Fernando Gomes Romeiro, médico, com o objetivo de avaliar se os portadores de cirrose e osteoporose que receberam risedronato e suplementação de vitamina D e dieta rica em cálcio, assim como os que apresentaram osteopenia e receberam somente suplementação de vitamina D e dieta rica em cálcio, recuperaram ou mantiveram a densidade mineral óssea e como a composição corporal poderia interferir nestes pacientes.

Durante a leitura do documento abaixo fui informado (a) que posso interromper para fazer qualquer pergunta, com objetivo de tirar dúvidas para o meu melhor esclarecimento.

A cirrose é uma doença que prejudica as funções do fígado e leva a deficiências nutricionais. Ao mesmo tempo, favorece a perda de massa óssea (osteoporose), causada por diversos motivos como o baixo consumo de alimentos e a falta de atividade física, aumentando o risco de fraturas.

É comum o quadro de desnutrição e perda de massa muscular na cirrose, o que torna a avaliação de grande importância como forma de evitar o desenvolvimento da osteoporose e de suas possíveis complicações, além de melhorar o estado nutricional.

Você será submetido a:

- 1) Aplicação do questionário com informações pessoais, obtidas pelo prontuário médico, com dados como idade, procedência e andamento da doença (30 minutos a 1 hora);
- 2) Avaliação da perda de massa óssea através de exames específicos- densitometria óssea;
- 3) Exames de sangue (10 mL), no qual o paciente poderá apresentar alguns desconfortos;
- 4) Realização de medidas corporais e pregas cutâneas para avaliação do estado nutricional;
- 5) Avaliação de composição corporal por Bioimpedância Elétrica Unifrequencial (aparelho que mede a quantidade de gordura e água do organismo), exame este com duração de 2 a 3 minutos;
- 6) Avaliação da capacidade física: Teste de caminhada de 6 minutos (6 minutos).

Estou ciente que tenho a liberdade de me recusar a participar ou deixar a pesquisa a qualquer momento, sem nenhum prejuízo ao meu tratamento.

As informações obtidas através dessa pesquisa serão confidenciais e asseguramos o sigilo sobre sua participação. Você receberá uma cópia deste termo onde constam os dados do pesquisador principal, podendo tirar suas dúvidas sobre o projeto e sua participação, agora ou a qualquer momento.

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

Eu, _____, aceito participar do projeto: “Análise óssea e da composição corporal de pacientes cirróticos com osteopenia e osteoporose em tratamento com risedronato associado a vitamina D e a dieta rica em cálcio”.
Declaro que fui esclarecido com a leitura do texto acima e também verbalmente.

Assinatura do paciente

Agradecemos a sua colaboração e ficamos à disposição em casos de maiores esclarecimentos.

Assinatura do pesquisador

Aluna de pós-graduação: Lívia Alves Amaral Santos

Faculdade de Medicina de Botucatu – Depto de Clínica Médica, fone (14) 3811-6213

e-mail: livia.nutricao@gmail.com

Orientador: Prof. Dr. Fernando Gomes Romeiro

Faculdade de Medicina de Botucatu – Depto de Clínica Médica, fone (14) 3811-6213

e-mail: fgromeiro@fmb.unesp.br