



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

Lívia Alves Amaral Santos

**Análise da prevalência de osteoporose e dos principais fatores
associados à perda óssea em portadores de cirrose**

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

Orientador: Prof. Dr. Fernando Gomes Romeiro.

Botucatu
2015

Lívia Alves Amaral Santos

Análise da prevalência de osteoporose e dos principais
fatores associados à perda óssea em portadores de
cirrose

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

Orientador: Prof.Dr. Fernando Gomes Romeiro.

Botucatu
2015

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉC. AQUIS. TRATAMENTO DA INFORM.
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CÂMPUS DE BOTUCATU - UNESP
BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: ROSEMEIRE APARECIDA VICENTE-CRB 8/5651

Santos, Lívia Alves Amaral.

Análise da prevalência de osteoporose e dos principais fatores associados à perda óssea em portadores de cirrose / Lívia Alves Amaral Santos. - Botucatu, 2015

Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", Faculdade de Medicina de Botucatu

Orientador: Fernando Gomes Romeiro

Capes: 40101118

1. Fígado - Cirrose. 2. Doenças ósseas metabólicas. 3. Osteoporose. 4. Densidade óssea. 5. Fisiopatologia.

Palavras-chave: Cirrose hepática; Densidade mineral óssea; Força muscular; Osteopenia; Osteoporose.

DEDICATÓRIA

Aos meus amados pais, MARIA JOSÉ e PAULO que com muito amor, apoio e dedicação não mediram esforços para que eu chegasse até esta etapa da minha vida. Agradeço infinitamente, por fazerem do meu sonho o de vocês e por muitas vezes renunciarem de suas vontades pela minha felicidade.

A minha querida vó, HILDA que com sua fé e amor me deu forças para nunca desistir e sempre acreditou no meu potencial. Com ela aprendi a ver a vida de um jeito diferente.

A minha irmã, GLÁUCIA e meu cunhado THIAGO, que mesmo longe me apoiaram e sempre com paciência, carinho me trouxeram paz na correria do cotidiano. Que a cada dia possamos estar mais unidos.

Agradecimentos Especiais

Ao meu orientador Prof. Dr. FERNANDO GOMES ROMEIRO, que mesmo sem ter muito contato comigo durante o aprimoramento foi o responsável pelo meu ingresso no mestrado e me fez acreditar que eu era capaz. Só tenho a agradecer pela sua paciência, disposição e dedicação em sempre querer me ensinar, orientar me motivando e apoiando até nos momentos que falhei. Você é uma inspiração não só como profissional, mas como pessoa e o convívio ao seu lado me fez enxergar que mais do que um excelente profissional existe por trás uma pessoa com coração enorme. Obrigado por sempre confiar em mim e pelo seu apoio, atenção e profissionalismo. Tenho muito orgulho de ser sua orientada.

A nutricionista MARIANA, pela confiança, credibilidade, tolerância e ensinamentos e mais do que tudo pela amizade, companheirismo em todos os momentos que precisei. Você foi minha referência na área de nutrição desde o momento que cheguei na Gastroclínica. Muito Obrigada pela ajuda e carinho.

As minhas amigas-irmãs, JULI, FERNANDA e ALINE, que vibram pelas minhas conquistas como se fossem delas que durante o convívio sabem sempre me acalmar e me fazer rir nos momentos de tensão. É sempre bom contar com vocês.

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a DEUS que iluminou o meu caminho e me deu força e coragem para seguir ao longo desses dois anos.

A minha FAMÍLIA, que é a base de tudo e que sempre me incentivou em qualquer situação.

As minhas amigas de infância, PAULA e TAMI, que sempre se orgulharam de mim e não negaram esforços pra me ajudar.

A nutricionista e amiga LAÍS, que compartilhou não só os pacientes na coleta de dados, mas os momentos felizes e difíceis.

A nutricionista BÁRBARA pela disposição em ajudar.

A equipe de psicólogas e amigas da Gastroclínica, RENATA, LAYLA COCO, PAULA, LAYLA SUIAMA pela ajuda nos ambulatórios e pelo carinho que sempre tiveram comigo.

Aos médicos RESIDENTES e DOCENTES da Gastroclínica que de alguma forma contribuíram para a realização do meu trabalho, favorecendo o meu crescimento em todos os aspectos.

Aos médicos responsáveis pelos ambulatórios de Hepatites Virais, Dr. GIOVANNI FARIA SILVA, e Hepatologia Geral, Dr. CARLOS ANTÔNIO CARAMORI, que direta ou indiretamente cooperaram com este trabalho.

A EQUIPE DA UPECLIN, pela disposição, competência e seriedade com que trabalham, possibilitando a concretização do estudo.

Ao estatístico HÉLIO, pela paciência, colaboração e empenho na análise estatística dos dados.

SUMÁRIO

Resumo.....	1
Abstract	3
Capítulo 1 - Revisão Literária.....	5
1.1 Fisiologia hepática e cirrose.....	6
1.2 Risco de complicações e prognóstico na cirrose.....	7
1.3 Avaliação nutricional na cirrose.....	9
1.4 Doenças por perda óssea	9
1.5 Diagnóstico da doença óssea.....	11
1.6 Doenças ósseas na cirrose	12
1.7 Patogênese da doença óssea na cirrose.....	13
1.8 Composição muscular na cirrose e nas situações de perda óssea.....	14
Capítulo 2 - Justificativa.....	17
Capítulo 3 - Hipóteses	19
Capítulo 4 - Objetivos.....	21
Capítulo 5 - Materiais e métodos	23
5.1 Casuística e amostra populacional avaliada.....	24
5.2 Delineamento do estudo	24
5.3 Avaliação clínica	25
5.4 Avaliação antropométrica	25
5.5 Teste do <i>Handgrip</i>	28
5.6 Avaliação óssea pela <i>Dual Energy X-Ray Absorptiometry (DXA)</i>	30
5.7 Avaliação laboratorial.....	30
Capítulo 6 - Análise estatística.....	31
Capítulo 7 - Resultados.....	33
Capítulo 8 - Discussão	43

Capítulo 9 - Conclusões	48
Capítulo 10 - Referências bibliográficas.....	50
Capítulo 11 - Artigo científico para submissão: Handgrip strength as an independent Predictor of bone disease in cirrhotic outpatients: a preliminary study	59
Abstract	60
Introduction	61
Methods.....	62
Subjects.....	62
Study Protocol	63
Statistical Analysis.....	64
Results.....	65
Discussion	71
References	75
Capítulo 12 - Anexos	79
12.1 Termo de consentimento livre e esclarecido.....	80
12.2 Protocolo de coleta de dados.....	82
12.3 Comprovante de aprovação do trabalho pelo comitê de ética	84
12.4 Comprovante de mudança de orientador	85
12.5 Comprovante de mudança de título no comitê de ética	86

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Classificação de <i>Child-Pugh</i>	8
Tabela 2 - Ajuste do valor do peso de acordo com o edema.....	26
Tabela 3 – Ajuste do valor do peso de acordo com a ascite.....	26
Tabela 4 - Classificação do estado nutricional de acordo com o IMC para adultos.....	27
Tabela 5 - Classificação do estado nutricional de acordo com o IMC para idosos ≥ 60 anos	27
Tabela 6 - Valores em kgf da força do aperto de mão não dominante por idade e sexo.....	29
Tabela 7 - Médias dos valores de z-escore e t-escore da coluna lombar.....	36
Tabela 8 - Médias dos valores de z-escore e t-escore do quadril.....	36
Tabela 9 - Distribuição das variáveis laboratoriais.....	36
Tabela 10 - Distribuição das variáveis antropométricas e dos valores do handgrip.....	37
Tabela 11 - Classificação do estado nutricional de acordo com valores de handgrip, separados por sexo.....	38
Tabela 12 - Análise de regressão multivariada sobre o t-escore de coluna.....	39
Tabela 13 - Análise de regressão multivariada sobre o t-escore do quadril.....	39

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 - Fluxograma do estudo.....	25
Figura 2 - Fotografia do teste do handgrip.....	29
Figura 3 - Distribuição do número de casos de acordo com a etiologia da cirrose.....	34
Figura 4 - Percentuais de alterações ósseas na coluna quadril.....	35
Figura 5 - Médias da DMO e t-escore na coluna e no quadril.....	35
Figura 6 - Classificação estado nutricional segundo IMC para idosos (n=47).....	37
Figura 7 - Classificação do estado nutricional segundo IMC para adultos (n=82).....	38
Figura 8 - Gráfico de dispersão e teste de correlação de Spearman entre o t-escore da coluna lombar e os valores obtidos pelo teste de handgrip.....	40
Figura 9 - Gráfico de dispersão e teste de correlação de Spearman entre o t-escore da coluna lombar e os valores de PTH sérico.....	40
Figura 10 - Gráfico de dispersão e teste de correlação de Spearman entre o t-escore da coluna lombar e os valores de índice de massa corporal (IMC).....	41
Figura 11 - Gráfico de dispersão e teste de correlação de Spearman entre o t-escore do colo do fêmur e a idade.....	41
Figura 12 - Gráfico de dispersão e teste este de correlação de Spearman entre o t-escore do colo do fêmur e os valores de índice de massa corporal (IMC).....	42
Figura 13 - Gráfico de dispersão e teste este de correlação de Pearson entre o t-escore da coluna e o t-escore do colo do fêmur.....	42

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AMBc	área muscular do braço corrigida
ANSG	avaliação subjetiva global
CB	circunferência braquial
cm	centímetro
CMB	circunferência muscular do braço
DCT	dobra cutânea tricípital
DEP	desnutrição energético protéica
DMO	densidade mineral óssea
DP	desvios padrão
DXA	absorciometria de raios X de dupla energia
EMAP	espessura do músculo adutor do polegar
ESPEN	Sociedade Européia de Nutrição Enteral e Parenteral
<i>et al.</i>	colaboradores
FAM	força do aperto de mão
FMB	Faculdade de Medicina de Botucatu
g/cm²	gramas por centímetro ao quadrado
g/dL	gramas por decilitro
H	homens
IC	intervalo de confiança
IMC	índice de massa corporal
Kg	quilograma
Kg/m²	quilograma por metro quadrado
Kgf	quilograma-força
M	mulheres
m	metro
<i>MELD</i>	<i>model for End -Stage Liver Disease</i>
mg/24h	miligramas por 24 horas
mg/dL	miligramas por decilitro
mm	milímetro

n	número de casos no total da amostra
NASH	esteato-hepatite não alcoólica
ng/mL	nanograma por mililitro
OMS	Organização Mundial de Saúde
PCR	proteína C reativa
pg/mL	picograma por decilitro
PTH	paratormônio
R²	coeficiente de determinação
<i>RNI</i>	razão normalizada internacional
STAEPE	Seção Técnica de Apoio ao Ensino, Pesquisa e Extensão
β	coeficiente de regressão
μmol/L	micromol por litro

RESUMO

Pacientes com cirrose hepática são comumente acometidos por deficiências nutricionais e perda de massa óssea, por mecanismos como baixa ingestão de nutrientes e falta de atividade física. O objetivo deste estudo foi aferir a prevalência de doença óssea na cirrose e avaliar se alterações nutricionais e hepáticas estariam correlacionadas à perda de massa óssea (osteopenia ou osteoporose) em pacientes ambulatoriais atendidos na Faculdade de Medicina de Botucatu (FMB) - UNESP. Avaliações nutricionais e da massa óssea foram feitas por meio de antropometria, medidas de força muscular (pelo *handgrip*), absorciometria de raios X de dupla energia (*dual-energy X-ray absorptiometry - DXA*) e exames bioquímicos. A amostra foi de 129 indivíduos (77 homens e 52 mulheres), classificados em *Child A* (69%), *Child B* (24,8%) e *Child C* (6,2%). A média do escore *Model for End-Stage Liver Disease (MELD)* foi de $10,60 \pm 3,99$. A prevalência de osteoporose foi de 31,01% e a de osteopenia foi de 32,56%. Os resultados foram avaliados pelo modelo de regressão linear de Backward, mostrando que baixos valores de força muscular pelo *handgrip*, níveis elevados de paratormônio (PTH) e baixo índice de massa corporal (IMC) foram preditores de baixo t-escore da coluna, enquanto a idade e o IMC foram fatores preditores de baixo t-escore de quadril. A gravidade da doença hepática não influenciou a presença da doença óssea. Como a cirrose acomete mais os ossos da coluna, sugerimos que exames de PTH, *handgrip* e o IMC sejam utilizados rotineiramente na avaliação de portadores de cirrose, e se esses exames estiverem alterados a densidade óssea seja medida com mais frequência, mesmo na cirrose compensada.

Palavras-chaves: Cirrose hepática, Osteoporose, Osteopenia, força muscular, Densidade mineral óssea.

ABSTRACT

Cirrhotic patients are often compromised by nutritional deficiencies and loss of bone density through mechanisms as low ingestion of nutrients and lack of physical activity. The aim of this study was evaluate the prevalence of bone alterations and investigate if nutritional and hepatic tests would be related to the bone loss (osteoporosis or osteopenia) in cirrhotic outpatients from the Botucatu medical school (FMB-UNESP). Nutritional, hepatic and bone assessments were performed through anthropometric measurement, handgrip strength, dual-energy X-Ray absorptiometry (DXA) exam and laboratory tests. The study sample was composed by 129 subjects (77 men and 52 women), who were divided according to the Child-Pugh classification as follows: Child-Pugh A (69%), Child-Pugh B (24.8%) and Child-Pugh C (6.2%). The mean of the Model for End-Stage Liver Disease (MELD) score was 10.6 ± 3.99 . The rates of osteoporosis and osteopenia were 31.01% and 32.56%, respectively. The results were assessed by backward linear regression model, showing that low handgrip strength, high parathyroid hormone (PTH) and low body mass index (BMI) were predictors of low t-score values in the lumbar spine. Additionally, only age was a predictor of low t-score values in the femoral neck. The model did not select the liver disease severity as a significant predictor of bone disease. As the liver cirrhosis is more aggressive in the lumbar spine, we suggest that handgrip strength, BMI and PTH should be tested in all cirrhotic patients to select the ones with higher risk of bone disease, in order to perform specific bone exams more often when these tests are altered, even in compensated cirrhosis.

Keywords: Liver cirrhosis, Osteoporosis, Osteopenia, muscle strength, bone mineral density.

CAPÍTULO 1

REVISÃO LITERÁRIA

1.1 Fisiologia hepática e cirrose

O fígado é o maior órgão do corpo humano e pesa aproximadamente 1,5 kg no indivíduo adulto, ou 2% do seu peso corporal. Localiza-se na cavidade abdominal, ocupando o hipocôndrio direito e a região epigástrica^{1,2}. Por meio da veia porta recebe o sangue venoso oriundo do estômago, intestino grosso, intestino delgado, pâncreas e baço. O sangue arterial chega pela artéria hepática, proveniente do tronco celíaco. Como os dois suprimentos sanguíneos chegam a um sistema microvascular comum, o sangue arterial e venoso são escoados juntos até as veias hepáticas e delas para a veia cava inferior^{1,2}.

O fígado desempenha diversas funções que interagem entre si, como filtração e armazenagem de sangue, metabolismo dos carboidratos, proteínas, gorduras, hormônios e produtos químicos exógenos, formação de bile, armazenamento de vitaminas, ferro e formação de fatores de coagulação. Nas doenças hepáticas, muitas dessas funções podem ser prejudicadas ao mesmo tempo¹.

A cirrose hepática surge quando as células parenquimatosas hepáticas são progressivamente substituídas por tecido fibroso, provocando contração do parênquima ao redor dos vasos sanguíneos e comprometendo o fluxo sanguíneo no sistema porta, dificultando que o sangue dos intestinos e do baço volte para a circulação sistêmica, causando a hipertensão portal¹.

A etiologia da cirrose está relacionada com hepatites virais, uso abusivo do álcool e esteato-hepatite não alcoólica (NASH), que implica no acúmulo de gordura sobreposta por inflamação. Outras causas, como as hepatites autoimunes, consumo frequente de medicamentos e oclusão nos ductos biliares também podem levar a cirrose¹.

A doença geralmente cursa de forma assintomática em sua fase inicial, quando a hipertensão portal ainda é dificilmente perceptível. Posteriormente, o paciente chega ao momento de descompensação da cirrose, quando pode ocorrer hemorragia digestiva (por ruptura de varizes gastroesofágicas), ascite, peritonite bacteriana espontânea, icterícia e

encefalopatia hepática, todos com risco de óbito e grande impacto na qualidade de vida, indicando a presença de cirrose avançada³.

A cirrose é um problema de saúde que leva a 770 mil mortes anuais e acomete entre 4,5 e 9,5% da população mundial⁴. As taxas de sobrevida média para os cirróticos no período de 1 e 5 anos são respectivamente de 85% e 65% para aqueles que não necessitam de internação. Para os internados, essas taxas são respectivamente de 55% e 30%, mostrando que a hospitalização de cirróticos contribui para a piora do prognóstico, ocasionando impacto negativo na vida do paciente³.

Os dados epidemiológicos e a prevalência da cirrose no Brasil são escassos, e obtidos em grande parte dos atestados de óbito. Devido à subnotificação dos dados, observou-se a estagnação das taxas de mortalidade por cirrose em 7,5/100.000 habitantes entre os anos de 1991 e 2001, contrariando as taxas de mortalidade da Itália de 20,5/100.000 habitantes e dos Estados Unidos em que a mortalidade por doenças hepáticas é a oitava causa de morte entre adultos⁵.

1.2 Risco de complicações e prognóstico na cirrose

Em casos de cirrose descompensada, o transplante muitas vezes é a melhor opção para aumentar a sobrevida e recuperar a qualidade de vida. Entretanto, muitos pacientes na lista de transplante morrem por falta de doadores de fígado e pela dificuldade de se estimar a expectativa de vida desses pacientes³.

Para avaliar o risco de óbito pela cirrose foi criada a classificação de *Child-Turcotte*, que deu origem à de *Child-Pugh*, que utiliza cinco variáveis: bilirrubinas totais, albumina, tempo de protrombina, ascite e encefalopatia hepática. Cada uma dessas variáveis recebe de 1 a 3 pontos, e a soma resulta na pontuação final de 5 a 15, permitindo classificar o paciente em: A (5-6 pontos), B (7-9 pontos) e C (10-15 pontos), conforme mostrado na Tabela 1⁶.

Tabela 1 - Classificação de *Child-Pugh*

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

Adaptado de Cholongitas, *et al.*⁷

O escore *MELD* foi criado por Kamath *et al.*⁸ com a finalidade de estimar a mortalidade de pacientes na lista de transplante hepático. É também utilizado para estimar a sobrevida de cirróticos que apresentem infecções, sangramentos de varizes, insuficiência hepática fulminante e hepatite alcoólica⁹.

A fórmula logarítmica do *MELD* difere da classificação de *Child-Pugh* por utilizar apenas exames laboratoriais: creatinina, bilirrubina, e tempo de protrombina normalizado ou “International Normalized Ratio” (INR). Dosagens com resultados menores que 1 devem ser arredondadas para 1, e o valor final deve ser arredondado para um número inteiro. A doença hepática é considerada avançada quando a pontuação é igual ou maior que 15⁹. Até o momento, o *MELD* vem sendo considerado o melhor preditor de mortalidade em cirróticos, por isso tem sido utilizado para indicar o transplante hepático e classificar o paciente na lista de transplante⁶.

Cálculo do escore *MELD*:

$$10 [0,957 \times \log (\text{creatinina mg/dL}) + 0,378 \times \log (\text{bilirrubina mg/dL}) + 1,120 \times \log (\text{RNI}) + 0,643]$$

Com o uso do escore *MELD* acredita-se que houve diminuição do número de pacientes com indicação de transplante hepático, do tempo de espera na lista de transplante e da mortalidade dos pacientes listados^{10,11}. Apesar da sua

superioridade aparente, o *MELD* também apresenta limitações como a variabilidade dos exames bioquímicos e o fato de não considerar o estado nutricional e funcional em sua fórmula, pois são indicativos de morbimortalidade e pior prognóstico⁶.

1.3 Avaliação nutricional na cirrose

A avaliação nutricional em cirróticos é complexa não só pelas mudanças metabólicas e do armazenamento hepático, mas também pela presença de ascite e edema. Situações associadas como hipercatabolismo, má absorção, metabolismo alterado de nutrientes e anorexia tornam a desnutrição comum entre portadores de cirrose, e o comprometimento nutricional é também um indicador de morbidade e mortalidade nessa população¹². É comum os portadores de cirrose terem desnutrição energético-protéica (DEP), devido à baixa ingestão, déficit de absorção, perda de proteínas por via intestinal, catabolismo elevado e uso incorreto de nutrientes. Em qualquer dessas situações o diagnóstico precoce da desnutrição é de extrema importância¹³.

Para determinação do estado nutricional daqueles que estão em risco de desnutrição a Sociedade Européia de Nutrição Enteral e Parenteral (ESPEN) preconiza a avaliação antropométrica e o *handgrip*¹². Segundo estudos específicos, as medidas antropométricas mais confiáveis para avaliar cirróticos desnutridos, considerando a ascite e o edema, incluem respectivamente em nível de eficácia: *handgrip*, dobra cutânea tricípital (DCT), circunferência braquial (CB), cálculo da circunferência muscular do braço (CMB), espessura do músculo adutor do polegar (EMAP), avaliação nutricional subjetiva global (ANSG) e IMC¹⁴.

1.4 Doenças por perda óssea

Segundo o Consenso Brasileiro, a osteoporose é uma doença osteometabólica caracterizada pela diminuição da densidade mineral óssea (DMO), com desarranjo da sua microarquitetura, causando maior fragilidade esquelética e risco de fraturas patológicas. Até o momento, a melhor forma de

avaliar a qualidade óssea por meio de exames como a densitometria óssea e a DXA, padronizados mais especificamente para avaliação da coluna lombar e colo do fêmur para mulheres brancas pós-menopausa após 65 anos¹⁵.

De acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS) o diagnóstico da doença óssea é baseado na DMO e a partir de variações dessa densidade, como o t-escore, é possível diagnosticar osteoporose em ossos da coluna lombar e colo do fêmur dos pacientes quando o t-escore é menor ou igual a -2,5 desvio padrão. Da mesma forma, na presença de t-escore entre -1 e -2,5 desvio padrão o diagnóstico será de osteopenia, e quando o t-escore for de até -1,0 desvio padrão o osso é considerado normal¹⁶.

A osteoporose é mundialmente conhecida como grande causa de fraturas ósseas e por isso é uma doença que necessita de atenção por parte dos serviços públicos de saúde¹⁷. A OMS estima que a osteoporose acometa cerca de 75 milhões de indivíduos na Europa, Estados Unidos e Japão¹⁸. No Brasil, a osteoporose atinge aproximadamente 10 milhões de pessoas, levando à alta prevalência de fraturas por fragilidade, com valores entre 11 e 23,8%¹⁷. Além disso, outras doenças causam osteopenia e osteoporose, como é o caso da cirrose hepática¹⁹.

As chances de desenvolver osteoporose aumentam com a idade porque o pico de massa óssea é alcançado aos 30 anos, mas logo depois dos 40 anos a massa óssea geralmente já começa a diminuir. Entre as mulheres esse processo é mais acelerado e se intensifica após a menopausa. A prevenção da perda óssea é importante, pois o risco de fratura dobra para cada desvio padrão menor que o normal. Entretanto outras condições são associadas ao maior risco de osteoporose, como fratura pregressa por fragilidade, uso de glicocorticóides (mais que 5 mg por 3 meses), IMC menor que 19 Kg/m², ingestão de álcool, tabagismo e antecedente de fratura de quadril materna²⁰.

Após a avaliação dos fatores clínicos de risco de fratura, a análise da DMO é que permite o diagnóstico da osteoporose e a decisão pelo tratamento medicamentoso, que normalmente se inicia com os bisfosfonatos associados à reposição de cálcio e 25 (OH) vitamina D. Para avaliar a eficácia do tratamento são realizadas medições periódicas da DMO e à medida em que o paciente a

recupera o tratamento é considerado eficiente. O tratamento pode continuar por tempo indeterminado, apesar de relatos que seu uso prolongado poderia causar efeitos adversos e reduzir seu efeito, fazendo com que pacientes com menor risco de fraturas interrompessem o medicamento depois de 5 anos²¹.

1.5 Diagnóstico da doença óssea

A *DXA* avalia a DMO do corpo todo, assim como de amostras específicas de osso trabecular e cortical, como a coluna lombar e o fêmur proximal, respectivamente. O exame usa pouca radiação e é feito por meio da passagem de 2 feixes de energia de intensidades diferentes na região a ser avaliada, sendo um feixe para avaliação de componentes minerais e outro para tecidos moles²².

A *DXA* mede a densidade da área expressa em g/cm², sendo o t-escore baseado nesses valores²³. O valor do t-escore representa o número de desvios padrão (DP) em relação a uma população jovem, saudável, da mesma etnia e sexo²⁴.

O t-escore é utilizado para classificar mulheres pós menopausa e homens com 50 anos ou mais, enquanto que para classificar as mulheres antes da menopausa e homens com 49 anos ou menos é utilizado o z-escore. No caso do z-escore, valores abaixo de 2 desvios-padrão em relação à média da população normal não permitem o diagnóstico de osteoporose ou osteopenia, mas apenas indicam valores abaixo do esperado para a faixa etária²⁵.

A *DXA* é um método vantajoso por ser rápido, preciso (avaliação exata da DMO), reprodutível e flexível por permitir avaliar diferentes áreas. A DMO determina a condição óssea do paciente, estima o risco de fraturas e estipula o melhor tratamento²². Para definir o diagnóstico da osteoporose, regiões como coluna lombar, fêmur proximal, colo femoral e/ou fêmur total e antebraço são analisadas de acordo com a OMS. Mas vale ressaltar que a classificação da OMS foi criada para mulheres na pós-menopausa e não existe um consenso que permita usar essa classificação para demais situações clínicas¹⁵.

1.6 Doenças ósseas na cirrose

A osteodistrofia hepática engloba a osteoporose e a osteomalácia e esse termo era usado para indicar alterações ósseas em doenças hepáticas²⁶. Ambas estão relacionadas com morbidade importante devido às fraturas, que causam dor, deformidade e imobilidade²⁷.

A osteomalácia é rara e está associada a casos graves de colestase, má absorção intestinal e deficiência de magnésio. Porém a osteoporose é frequente em cirróticos, e aumenta a suscetibilidade a fraturas, das quais as mais comuns são compressão vertebral, fratura do rádio distal e fêmur proximal, o que piora consideravelmente a morbidade e a qualidade de vida^{26,27}.

As doenças ósseas são complicações comuns na cirrose avançada e se diagnosticadas precocemente e tratadas de forma adequada podem evitar doenças ósseas após o transplante hepático. Para isso são necessários a investigação inicial e o acompanhamento por parte dos médicos, que devem estar capacitados a diagnosticar a perda óssea enquanto os pacientes ainda são assintomáticos^{28,29}.

Geralmente em portadores de cirrose a falta de 25 (OH) vitamina D é maior e a redução da DMO é mais comum na coluna vertebral^{28,29}. Existe uma limitação do exame, que foi evidenciada por um estudo que avaliou 25 pacientes cirróticos descompensados com ascite, que realizaram a *DXA* (coluna e no colo do fêmur e avaliaram a composição corporal) antes e após a paracentese, com o objetivo de realizar o diagnóstico ósseo e prever a possibilidade de fraturas. Pacientes cirróticos submetidos à retirada de mais de 4 litros de líquido ascítico tiveram os valores da DMO alterados, demonstrando certa imprecisão dos valores na presença de ascite, o que deve ser considerado na avaliação óssea desses pacientes³⁰.

Estimativas apontam que cerca de 30% dos indivíduos com doença hepática, principalmente com cirrose biliar primária, são portadores também de osteoporose. A cirrose biliar primária faz parte das doenças autoimunes hepáticas que causam destruição dos canais biliares intra-hepáticos, levando a manifestações clínicas de colestase, com risco de evoluir para cirrose²⁶. Os

primeiros estudos sobre a doença óssea se concentravam em pacientes com cirrose biliar primária, mas já foi comprovado que a cirrose de qualquer etiologia pode causar osteoporose e osteopenia³¹. A porcentagem de fraturas nos doentes com cirrose fica ao redor de 7 a 35%, sendo as mais afetadas as mulheres pós-menopausa, mas também são atingidos os jovens e aqueles que fazem tratamento com esteróides para hepatite autoimune²⁶.

Em estudo realizado por Floreani *et al.*³² a prevalência de osteoporose foi comparada em três grupos diferentes: 35 pacientes com cirrose biliar primária em estágio avançado, 49 mulheres com cirrose por hepatite C e 33 mulheres saudáveis. A doença óssea foi determinada pelo cálcio sérico corrigido pela albumina, 25 (OH) vitamina D, PTH, osteocalcina e pela *DXA*, que avaliou a DMO. Nos grupos avaliados, a osteoporose foi diagnosticada respectivamente em cinco, sete e nenhum caso, sem diferença estatística entre eles, sugerindo que a cirrose biliar primária compromete a DMO de forma semelhante às outras causas de cirrose.

1.7 Patogênese da doença óssea na cirrose

Em condições normais o sistema esquelético tem como finalidade proteger e apoiar os tecidos moles e órgãos, possibilitando a locomoção do corpo. Além disso, funciona como um depósito de cálcio, fósforo e medula óssea ativa, atuando na hematopoese. Os osteoblastos têm origem nas células mesenquimais e são responsáveis tanto pela mineralização óssea como pela produção de proteínas. Os osteoclastos são células multinucleadas que apresentam função significativa na degradação da matriz óssea. A homeostase depende do equilíbrio entre a ação dos osteoblastos e osteoclastos para preservar a saúde óssea²⁹.

A osteoporose na cirrose não tem suas causas totalmente elucidadas, mas acredita-se que seja multifatorial. Estudos indicam que ocorre um desequilíbrio entre os osteoclastos em relação aos osteoblastos e que isso seja responsável pela perda de massa óssea²⁶. Esse desequilíbrio levaria a uma diminuição da síntese do osso e um aumento da sua reabsorção, processo esse que pode ser intensificado na presença de outros fatores de risco como o

tratamento com esteróides, consumo de álcool, tabagismo, imobilidade, hipogonadismo, estado nutricional, diminuição da massa muscular, menopausa precoce e a osteopenia diagnosticada anteriormente²⁸.

Outros fatores associados à doença hepática podem levar a diminuição da massa óssea, como diminuição da absorção intestinal pela presença de colestase, redução na ativação da 25 (OH) vitamina D na insuficiência hepática e hipogonadismo crônico em homens cirróticos. Alguns estudos em humanos também evidenciaram aumento das citocinas inflamatórias, diminuição do fator de crescimento da insulina (*insulin-like growth factor*) e dos níveis de vitamina K, que influenciam o metabolismo ósseo na cirrose avançada³³.

A patogênese da doença óssea pode variar de acordo com a etiologia da cirrose. Nas hepatites virais, a perda óssea está relacionada com a ativação da resposta imune e liberação de citocinas, que são responsáveis pelo aumento da atividade dos osteoclastos, ou seja, aumentando a reabsorção óssea. Entre as doenças colestáticas, como a cirrose biliar primária e a colangite esclerosante primária, o maior risco de osteoporose ocorre pelos níveis elevados de bilirrubina, deficiência de 25 (OH) vitamina D e hipogonadismo³⁴.

1.8 Composição muscular na cirrose e nas situações de perda óssea

Pacientes com cirrose sofrem redução de massa muscular, causando perda significativa da força muscular isocinética. Entre as causas estão distúrbios metabólicos secundários ao comprometimento hepático, levando a alterações extra-hepáticas como a baixa absorção alimentar, que favorece o desenvolvimento da DEP³⁵.

Em situações de jejum prolongado e anorexia, sintoma frequente nos cirróticos, o metabolismo dos aminoácidos é comprometido e as mioproteínas pertencentes ao músculo esquelético são degradadas, causando atrofia muscular³⁵. Entretanto, existem casos de perda muscular em cirróticos mesmo com boa ingestão alimentar³⁶. Na cirrose avançada, a inatividade física e a fadiga também contribuem para a perda muscular, levando a disfunções motoras crônicas que podem causar alterações bioquímicas das estruturas contráteis^{36,37}.

Sendo o músculo esquelético o tecido que proporciona a resistência e a movimentação muscular, os músculos contribuem diretamente com a recuperação e manutenção óssea, de acordo com a idade e o risco de fraturas³⁸.

Há poucos estudos sobre força muscular na cirrose³⁹. Em estudo realizado por Andersen *et al.*³⁶ foi observado que a força muscular era menor em cirróticos por álcool e que essa diminuição não estava associada com a gravidade da doença hepática, tempo de abstinência ou neuropatia, mas sim com a piora da desnutrição. Álvares-da-Silva *et al.*⁴⁰, em estudo com 50 pacientes cirróticos ambulatoriais, comparou três métodos diferentes de avaliação nutricional, entre eles: ANSG, índice prognóstico nutricional e *handgrip*. A maioria deles foi classificada como *Child-Pugh A* (88%), sendo os restantes classificados como *Child-Pugh B*. Nesse estudo a prevalência de desnutrição foi alta e o *handgrip* foi o melhor método para detectar a desnutrição.

A relação entre massa magra e massa óssea vem também sendo mostrada em muitos outros estudos, sugerindo que agentes anabólicos poderiam elevar a massa óssea, reduzindo o risco de fraturas relacionadas à idade avançada⁴¹. Acredita-se que a diminuição da força e potência muscular de idosos possam ser medidas pela redução na velocidade de marcha e nos valores de *handgrip*. Porém até o momento não existem dados suficientes sobre o papel da perda muscular em cirróticos como causa de doenças ósseas⁴².

A força de preensão palmar aferida pelo dinamômetro é uma medida simples, fácil de aferir e não invasiva, que tem como finalidade quantificar a força muscular sem grande esforço físico. É amplamente utilizada por determinar funcionalidade, estado nutricional e mortalidade em idosos. Dois estudos mostraram que a baixa força de preensão palmar foi fator preditor de fraturas por fragilidade⁴³. Confirmando esses achados, outro estudo realizado por Dixon *et al.*⁴⁴ mostrou associação entre a massa óssea (coluna, quadril e antebraço) e a força de preensão palmar tanto em homens como em mulheres com 50 anos ou mais.

Há evidências de que tamanho e dominância da mão, postura, articulação, esforço e incentivo, além do horário do dia, podem ser limitações que afetam a precisão e a reprodutibilidade do exame da dinamometria (teste do *Handgrip*). A falta de padronização e de valores de referência para determinadas populações pode favorecer a confusão na interpretação dos dados⁴⁵.

CAPÍTULO 2

JUSTIFICATIVA

A procura de fatores de risco específicos para doença óssea em cirróticos permite estabelecer critérios para solicitação de exames apropriados, com o objetivo de diagnosticar a doença óssea antes dos sintomas ou das complicações, como as fraturas. Além disso, até o momento a prevalência de doenças ósseas em portadores de cirrose no Brasil é pouco conhecida.

CAPÍTULO 3

HIPÓTESES

A prevalência de doenças ósseas associadas a cirrose é alta entre os pacientes atendidos ambulatorialmente na FMB-UNESP.

A força muscular e o grau de disfunção hepática seriam fatores de risco para a perda de massa óssea em cirróticos.

CAPÍTULO 4

OBJETIVOS

O objetivo do estudo foi aferir a prevalência de osteoporose e osteopenia e identificar os principais fatores relacionados à perda óssea em portadores de cirrose hepática acompanhados na FMB- UNESP.

Os objetivos específicos do estudo foram:

- Aferir a prevalência de osteoporose e osteopenia em portadores de cirrose por meio da *DXA*;
- Avaliar os níveis séricos de cálcio, 25 (OH) vitamina D, magnésio, proteína C reativa (PCR), PTH, albumina, amônia e calciúria e sua influência na perda de massa óssea desses pacientes;
- Aferir as medidas antropométricas: peso, estatura, IMC, CB, DCT, calcular a área muscular do braço corrigida (AMBc) e aferir a força muscular pelo *handgrip* com o objetivo de avaliar também sua influência na perda de massa óssea dessa população;
- Correlacionar o grau de gravidade da cirrose com as alterações da massa óssea observadas.

CAPÍTULO 5

MATERIAIS E MÉTODOS

5.1 Casuística e amostra populacional avaliada

Os critérios de inclusão e exclusão foram:

Critérios de inclusão:

- Ser alfabetizado e ter idade a partir de 18 anos;
- Ter cirrose hepática previamente diagnosticada;
- Ter os exames para classificação da cirrose e da condição óssea.

Critérios de exclusão

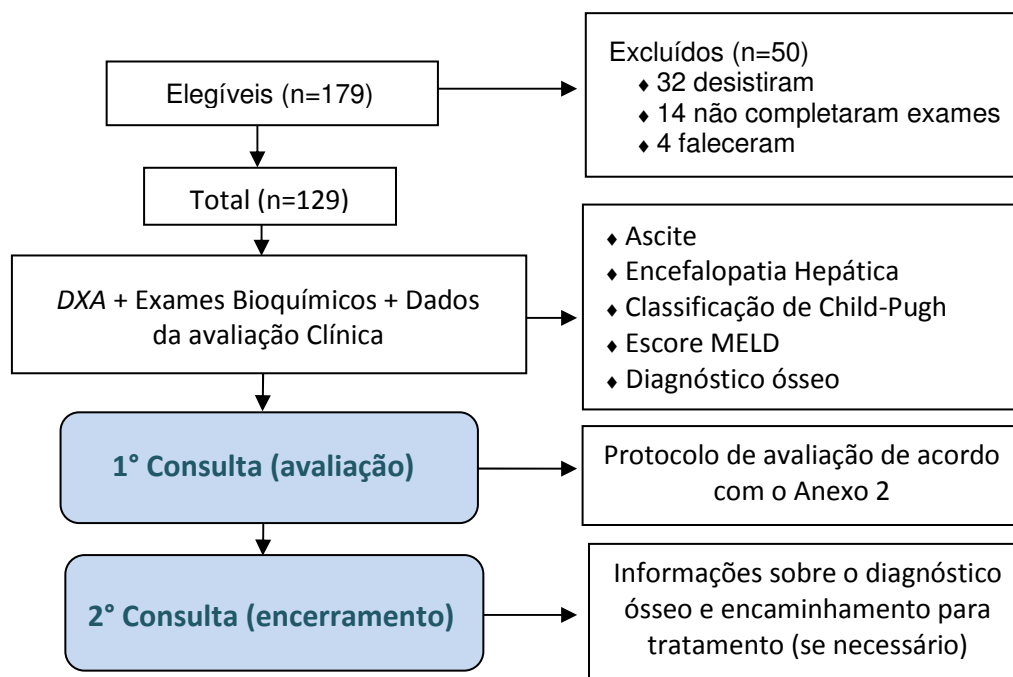
- Comprometimento intelectual (exceto por encefalopatia hepática);
- Gestação ou lactação;
- Uso ativo de álcool;
- Doença neoplásica;
- Transplante hepático prévio.

Para o cálculo do tamanho amostral foi utilizado o método de amostragem simples com erro tipo I de 0,05 e erro tipo II de 0,20. Levando em conta os potenciais preditores e as variáveis dependentes de $\beta=0,25$, considerando que outros preditores associados com os resultados pudessem ser incluídos (com correlação de Pearson= 0,6), a amostra total teria que ter 123 indivíduos. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital das Clínicas da FMB - UNESP pelo protocolo 4403-2012.

5.2 Delineamento do estudo

Foram convidados a participar os pacientes que estavam em acompanhamento nos ambulatórios de Hepatologia Geral, Hepatologia Especial, Hepatites e Pré-Transplante Hepático da FMB - UNESP, de março de 2013 a julho 2014. O estudo foi transversal: todos os pacientes assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido (Anexo 12.1) foram incluídos e submetidos às avaliações de acordo com o protocolo da coleta de dados (Anexo 12.2).

No retorno o indivíduo foi orientado a conversar com a equipe médica sobre sua condição óssea, e os com osteoporose foram encaminhados para reavaliação endoscópica das varizes de esôfago (Figura 1).



MELD= Model for End-stage Liver Disease.

Figura 1 - Fluxograma do estudo

5.3 Avaliação Clínica

Foram coletadas informações da última consulta médica, como a presença de ascite e encefalopatia hepática. O diagnóstico da cirrose foi confirmado por biópsia hepática ou por exames de imagem que mostrassem sinais de hipertensão portal (ascite, esplenomegalia ou varizes de esôfago). Foi calculada a classificação de *Child-Pugh* e o escore *MELD*.

5.4 Avaliação Antropométrica

Todos os indivíduos foram submetidos à avaliação antropométrica pela mesma nutricionista na primeira consulta, quando foram aferidos: peso,

estatura, CB e DCT. Posteriormente foram calculados o IMC e a área AMBc. Para a aferição de todas as medidas foi padronizado o uso dos mesmos instrumentos: balança plataforma (Filizola®), fita inelástica, adipômetro (Lange).

Peso:

O peso (kg) foi medido por meio de uma balança digital do tipo plataforma da marca Filizola®, com o indivíduo descalço e com poucas roupas.⁴⁶ Na presença de edema e ascite, foi feito o ajuste do peso de acordo com as tabelas a seguir.

Tabela 2 - Ajuste do valor do peso de acordo com o edema

Só o tornozelo (+)	- 1 Kg
Até o joelho (++)	- 3 a 4 Kg
Até a raiz da coxa (+++)	- 5 a 6 Kg
Anasarca	- 10 a 12 Kg

Adaptado de Riella e Martins.⁴⁷

Tabela 3 - Ajuste do valor do peso de acordo com a ascite

Discreta	- 2,2 Kg
Moderada	- 6 Kg
Grave	- 14 Kg

Adaptado de James.⁴⁸

Estatura:

A estatura (m) foi aferida por um medidor acoplado na balança plataforma, com o indivíduo em pé e descalço, em posição ereta e com os braços estendidos junto ao corpo.⁴⁶

Índice de Massa Corporal (IMC):

Foi obtido pela razão entre peso (Kg) e estatura (m) elevada ao quadrado e foi posteriormente classificado de acordo com a idade⁴⁹:

$$\text{IMC (kg/m}^2\text{)} = \text{peso (kg)} / \text{estatura}^2$$

Tabela 4 - Classificação do estado nutricional de acordo com o IMC para adultos

CLASSIFICAÇÃO DO ESTADO NUTRICIONAL	RESULTADOS IMC (Kg/m²)
Magreza grau III	<16
Magreza grau II	16 a 16,99
Magreza grau I	17 a 18,49
Eutrofia	18,5 a 24,99
Pré-obeso	25 a 29,99
Obesidade classe I	30 a 34,99
Obesidade classe II	35 a 39,99
Obesidade classe III	≥40

IMC= índice de massa corporal. Fonte: Adaptado de WHO⁵⁰

Tabela 5 - Classificação do estado nutricional de acordo com o IMC para idosos
≥60 anos

CLASSIFICAÇÃO DO ESTADO NUTRICIONAL	RESULTADOS IMC (kg/m²)
Baixo peso	< 23
Eutrofia	23 a 27,9
Sobrepeso	28 a 29,9
Obesidade	≥30

IMC= índice de massa corporal. Fonte: Adaptado de OPAS⁵¹

Circunferência braquial (CB):

O indivíduo ficou com o braço não dominante descoberto e relaxado, com flexão de 90° do antebraço e mantendo o braço paralelo ao tronco. Na impossibilidade de aferir o braço não dominante, o braço dominante foi usado. O ponto médio entre o acrômio (ombro) e o olécrano (cotovelo) foi marcado com

uma caneta. A seguir, com o braço esticado ao longo do corpo e a palma da mão ao lado da coxa, o ponto médio foi contornado com uma fita métrica milimetrada inelástica e flexível, evitando a compressão da pele ou a folga da fita. A partir da leitura, a circunferência foi repetida, evitando eventuais erros⁴⁹.

Dobra cutânea tricipital (DCT):

O indivíduo foi mantido em pé com o braço não dominante livre e relaxado. Para marcar o ponto médio entre o acrômio e o olécrano, o braço foi posicionado na frente do tórax, em ângulo de 90° com o antebraço, com a palma da mão para cima. A seguir, com o braço relaxado e solto em direção ao corpo, com o polegar e o indicador da mão esquerda, a dobra foi pinçada com o adipômetro (em mm) a 1 cm do ponto registrado, constituindo um ângulo de 90°. A medida foi repetida três vezes para cálculo da média⁴⁹.

Área muscular do braço corrigida (AMBc):

A AMBc foi calculada utilizando a DCT e a CB, de acordo com a fórmula⁴⁹:

$$\text{Homens: } [CB - 3,14 \times DCT / 4 \times 3,14]^2 - 10 / 4 \times 3,14$$

$$\text{Mulheres: } [CB - 3,14 \times DCT / 4 \times 3,14]^2 - 6,5 / 4 \times 3,14$$

5.5 Teste do *Handgrip*:

Com o dinamômetro mecânico SAEHAN GRIP (Saehan Corporation, S. Korea), cada indivíduo usou a mão não dominante para apertar o eixo da parte inferior do dinamômetro com o máximo de força possível, em três tentativas com intervalos de um minuto de descanso⁵².

Após a aferição, o maior valor foi considerado e classificado de acordo com Álvares da Silva *et al.*⁵³ em médias respeitando a idade e o sexo, sendo desnutrido aqueles que apresentavam valores abaixo de 2 DP da média (Tabela 6).

Tabela 6 -Valores em kgf da força do aperto de mão não dominante por idade e sexo

CATEGORIA (FAIXA ETÁRIA)	SEXO MASCULINO: FAM DECRESCIDO 2 DP	SEXO FEMININO DECRESCIDO 2 DP
I (20-29)	47,3	22,2
II (30-39)	41,5	27,4
III (40-49)	38,1	24,8
IV (50-59)	27,1	23,8
V (60-69)	38,7	26,9

kgf= kilograma-força; FAM= força do aperto de mão e DP= desvio padrão. Adaptado de Álvares-da-Silva *et al.*⁵³



Fonte: material elaborado pelo autor

Figura 2 - Fotografia do teste do handgrip

5.6 Avaliação óssea pela *Dual Energy X-Ray Absorptiometry (DXA)*:

A *DXA* foi realizada em aparelho Discovery QDR Hologic, Inc., para quantificar a massa óssea, massa magra e gorda em g/cm². Foram aferidos a DMO da coluna lombar e do colo de fêmur, bem como o t-escore e o z-escore em ambos. Para a realização do exame o paciente foi posicionado em decúbito dorsal para que a digitalização do corpo fosse retilínea⁵⁴.

5.7 Avaliação laboratorial

As variáveis laboratoriais utilizadas foram: PCR, PTH, albumina, amônia, calciúria, dosagem sérica de cálcio, 25 (OH) vitamina D e magnésio, e os exames para o cálculo do escore *MELD* (creatinina, bilirrubina total e RNI). A técnica empregada para dosar cálcio, magnésio, PCR, albumina, calciúria, bilirrubina total, amônia e creatinina, foi a química seca. Para dosar 25 (OH) vitamina D, PTH foi utilizada a técnica de quimioluminescência. O RNI foi dosado pela técnica de quick (1º estágio). Todas as dosagens foram realizadas seguindo a padronização da dosagem dos exames bioquímicos do Hospital das Clínicas FMB- UNESP.

CAPÍTULO 6

ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os dados coletados foram tabulados em uma planilha para análise. As variáveis dependentes foram o t-escore da coluna lombar e do colo do fêmur. Todas as demais foram variáveis independentes. As variáveis de interesse foram as que já haviam sido associadas ao risco de perda mineral óssea na população normal: idade, gênero, IMC, *handgrip*, uso abusivo de álcool, uso de corticosteróides, menopausa, PTH e tabagismo. As variáveis confundidoras foram: ascite, encefalopatia hepática, albumina, bilirrubinas totais, RNI, creatinina, cálcio sérico e urinário, 25 (OH) vitamina D, magnésio, PCR, amônia e as outras medidas antropométricas (IMC, CB, DCT, AMBc).

Para a análise estatística o teste de regressão linear de Backward foi escolhido por possibilitar encontrar, entre as variáveis estudadas, as mais associadas com o t-escore da coluna lombar e do colo do fêmur. O modelo se inicia com a adição de todas as variáveis independentes que se pretende avaliar e a seguir são excluídas, a cada passo, as que não mostram associação significativa com as dependentes, até restarem as variáveis mais significativas. Foi realizada a análise de resíduos com a finalidade de avaliar a precisão e a confiabilidade, por meio da homocedasticidade do modelo.

A seguir foi realizado o teste de correlação de Pearson para avaliar a correlação entre os valores de t-escore da coluna e do colo do fêmur, e o teste de correlação de Spearman para avaliar as correlações entre as variáveis selecionadas pelo modelo de regressão linear e as variáveis dependentes. Gráficos de dispersão foram usados para mostrar essas correlações.

O nível de significância adotado foi de 5% ($p < 0,05$). Os softwares utilizados foram o SPSS v21.0, o Origin Pro versão 8.0 e o Sigmastat versão 3.5. A Seção Técnica de Apoio ao Ensino, Pesquisa e Extensão (STAEPE) da FMB- UNESP colaborou com a análise estática.

CAPÍTULO 7

RESULTADOS

Foram convidados a participar do estudo 179 pacientes entre eles, 50 foram excluídos (32 desistiram durante o estudo, 14 não realizaram todos os exames e 4 foram a óbito), totalizando 129 pacientes, dos quais 77 eram homens (59,69%) e 52 mulheres (40,31%), com média de idade de $55,88 \pm 9,09$ anos. Em relação à gravidade da cirrose, a média do escore *MELD* foi de $10,60 \pm 3,99$. De acordo com a classificação de *Child-Pugh*, 69% da amostra teve classificação A, 24,8% classificação B e 6,2% classificação C. As causas predominantes da cirrose foram respectivamente: hepatites virais, álcool, hepatite autoimune, NASH, cirrose biliar e cirrose criptogênica (Figura 3).

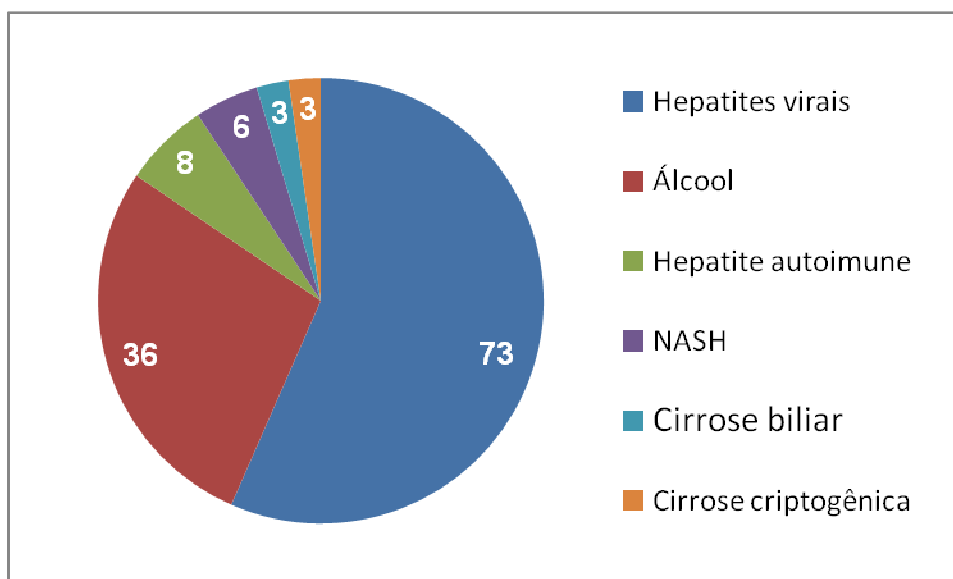


Figura 3 - Distribuição do número de casos de acordo com a etiologia da cirrose

Considerando os dois locais avaliados (coluna e quadril), a prevalência de osteopenia foi de 32,56% e a de osteoporose foi de 31,01%, restando 36,43% de indivíduos sem alterações ósseas. A osteoporose foi mais frequente na coluna (26,35%) do que no quadril (6,97%), enquanto a osteopenia foi um pouco mais frequente no quadril (41,86%) do que na coluna (35,65%), como mostrado na figura 4.

Os valores da DMO na coluna e no quadril tiveram médias de $0,912 \text{ g/cm}^3 \pm 0,18$ na coluna e $0,930 \text{ g/cm}^3 \pm 0,16$ no quadril. Em relação ao t-escore, a média na coluna foi de $-1,50 / \pm 1,57$ e no quadril $-0,97 / \pm 1,13$ (Figura 5). De

acordo com a idade, foi utilizado o z-escore da coluna e do quadril para os pacientes com idade de 18 anos a 49 anos e o t-escore para os com 50 anos ou mais. Nas tabelas 7 e 8 são apresentados as médias e os DP desses escores.

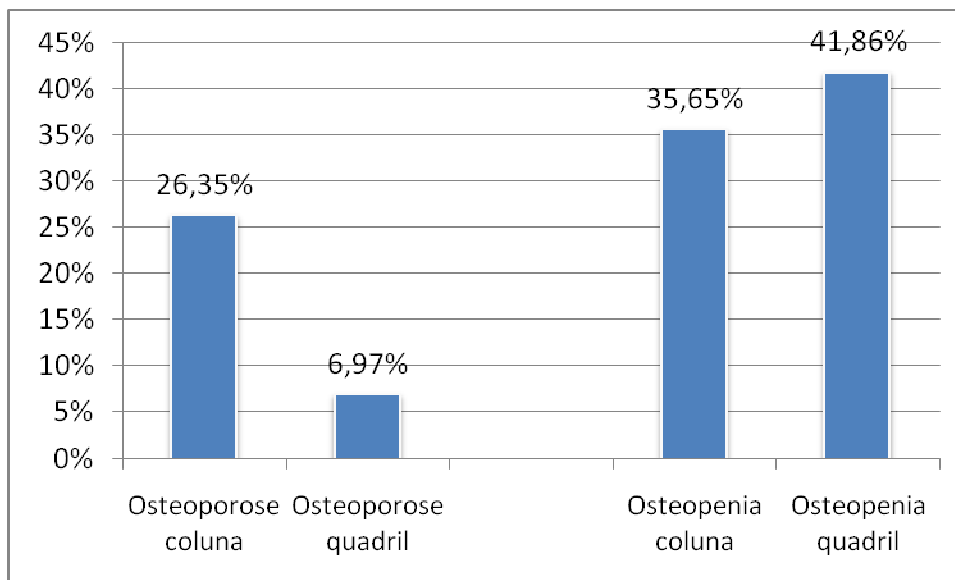
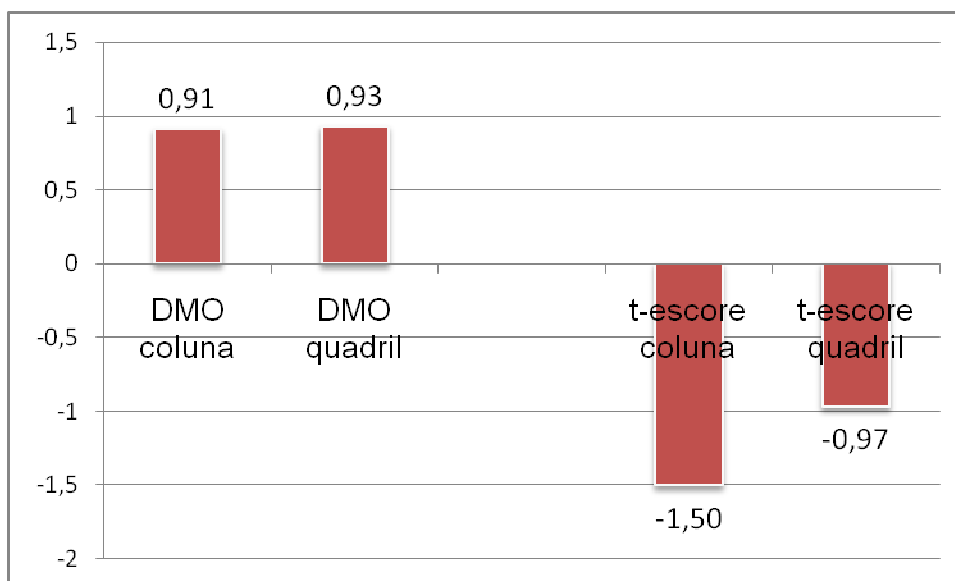


Figura 4 - Percentuais de alterações ósseas na coluna e quadril



DMO = densidade mineral óssea

Figura 5 - Médias da DMO e t-escore na coluna e no quadril

Tabela 7 - Médias dos valores de z-escore e t-escore da coluna lombar

IDADE	N	MÉDIAS	DP
<50 anos	23	Média do z-escore coluna = - 0,51	1,30
≥ 50 anos	106	Média do t-escore coluna = - 1,67	1,59

n= número de casos no total da amostra; DP= desvio padrão.

Tabela 8 - Médias dos valores de z-escore e t-escore do quadril

IDADE	N	MÉDIAS	DP
< 50 anos	23	Média do z-escore quadril= 0,37	0,71
≥ 50 anos	106	Média do t-escore quadril = - 1,14	1,10

n= número de casos no total da amostra; DP= desvio padrão.

As variáveis laboratoriais são mostradas na tabela 9. A amônia teve média acima do normal ($55,05 \pm 63,09 \mu\text{mol/L}$), o mesmo ocorrendo com a PCR ($1,12 \pm 1,34 \text{ mg/dL}$). A 25 (OH) vitamina D teve valores de $28,50 \pm 7,81$ não havendo deficiência significativa na maioria dos indivíduos (Tabela 9).

Tabela 9 - Distribuição das variáveis laboratoriais

VARIÁVEIS LABORATORIAIS	MÉDIAS e DP	VALOR NORMAL
Cálcio (mg/dL)	9,42 / 1,17	8,40 - 10,20
Calciúria (mg/24h)	116,97 / 119,80	H <300 M < 200
Magnésio (mg/dL)	1,92 / 0,28	1,60- 2,30
Amônia ($\mu\text{mol/L}$)	55,05 / 63,09	9- 30
25 (OH) vitamina D (ng/mL)	28,50 / 7,81	>30
PCR (mg/dL)	1,12 / 1,34	<1,0
PTH (pg/mL)	45,11 / 25,20	15- 68,30
Albumina (g/dL)	3,86 / 0,76	3,50- 5,00

PCR= proteína C reativa; PTH= paratormônio; H= homem; M= mulher.

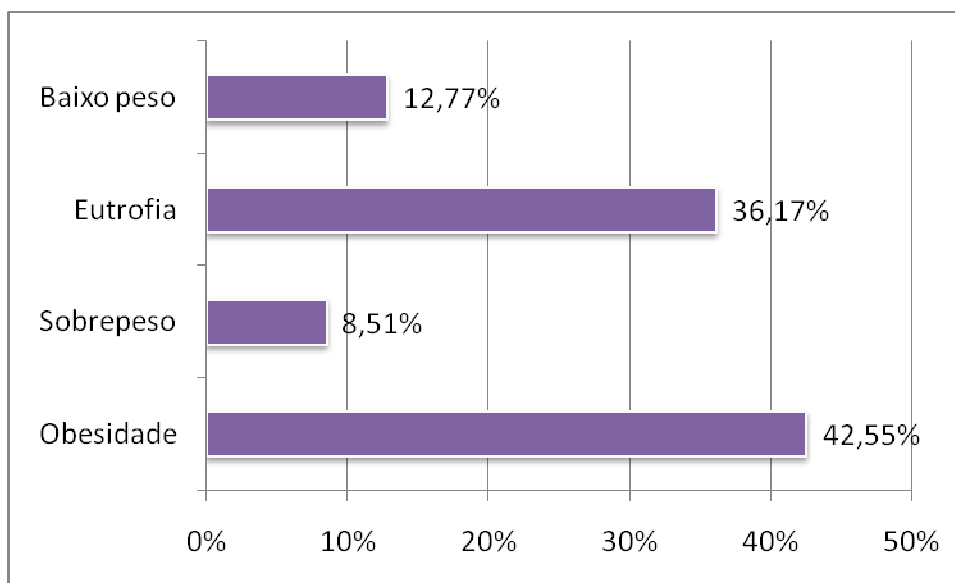
As variáveis antropométricas analisadas são apresentadas na tabela 10. Por não haver valores de referência específicos para a população estudada, os indivíduos não foram classificados em normais ou alterados, exceto pelo IMC e pelo *handgrip*, mostradas separadamente.

Tabela 10 - Distribuição das variáveis antropométricas e dos valores de handgrip

VARIÁVEIS ANTROPOMÉTRICAS	MÉDIAS e DP
<i>Handgrip</i> (kg)	25,97 / 10,18
IMC (kg/m ²)	27,94 / 4,47
CB (cm)	30,81 / 4,73
DCT (mm)	20,30 / 8,99
AMBc (cm)	39,73 / 11,76

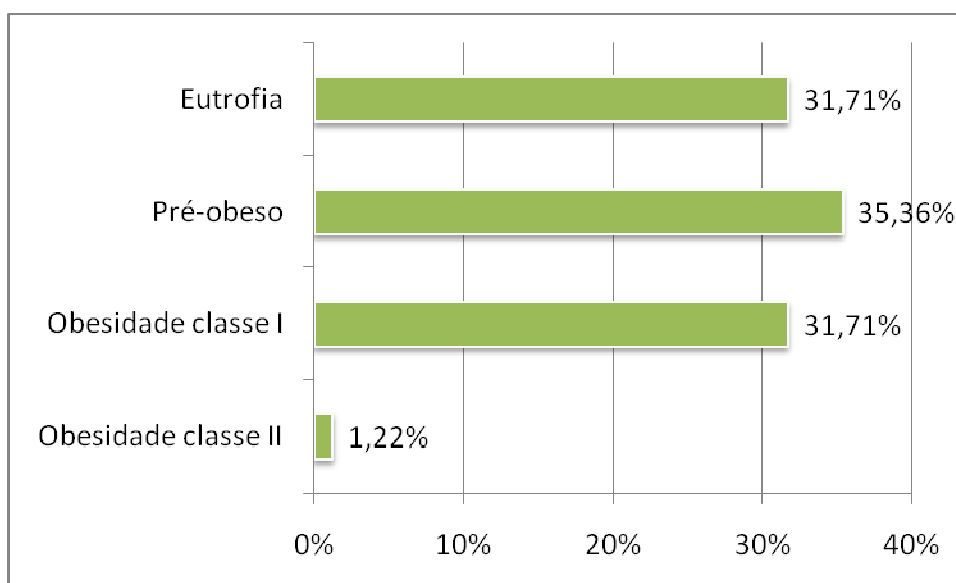
DP= desvio padrão; IMC= índice de massa corporal; CB= circunferência do braço; DCT= dobra cutânea tricípital; AMBc= área muscular do braço corrigida.

Dos 129 indivíduos, 47 eram idosos e com distribuição do estado nutricional pelo IMC mostrada na figura 6. Nos 82 restantes, a classificação do estado nutricional pelo IMC é mostrada na figura 7.



IMC= índice de massa corporal.

Figura 6 - Classificação do estado nutricional segundo IMC para idosos (n=47)



IMC= índice de massa corporal.

Figura 7 - Classificação do estado nutricional segundo IMC para adultos (n=82)

A classificação do estado nutricional de acordo com o teste do *handgrip* é descrita na tabela 11.

Tabela 11 - Classificação do estado nutricional de acordo com valores de *handgrip*, separados por sexo

GÊNERO	N	MÉDIAS	DP
Feminino	44	desnutridas = 17,29	4,42
Feminino	8	sem desnutrição = 28,50	2,73
Masculino	44	desnutridos = 24,82	6,60
Masculino	33	sem desnutrição = 38,45	7,79

n= número de casos do total; DP= desvio-padrão.

Ao aplicar o modelo de regressão linear de Backward, somente o *handgrip* ($p=0,002$), PTH ($p=0,022$) e o IMC ($p=0,003$) tiveram nível de significância estatística suficiente como preditores de baixo t-escore da coluna (Tabela 12). Como preditores de baixo t-escore do quadril apenas a idade e o IMC atingiram significância estatística ($p<0,001$) (Tabela 13).

Tabela 12 - Análise de regressão multivariada sobre o t-escore de coluna

Variável	β	p	IC 95%	
Constante	-4,45	<0,01	-6,21	-2,70
Handgrip	0,04	0,002	0,02	0,07
PTH	-0,01	0,022	-0,02	0,00
IMC	0,09	0,003	0,03	0,14

Análise de regressão multivariada. A seleção do modelo foi realizada começando com todas as variáveis associadas com o t-escore da coluna lombar ($p \leq 0,05$), para em seguida implementar a seleção de Backward (excluindo as com $p > 0,10$ nessa etapa). Os coeficientes de regressão (β) e os intervalos de confiança (IC) de 95% correspondentes são mostrados. O coeficiente de determinação (R^2) foi de 16,8%. O valor do p (Shapiro-Wilk) foi 0,431

Tabela 13 - Análise de regressão multivariada sobre o t-escore do quadril

VARIÁVEL	β	p	IC 95%	
Constante	-0,75	0,356	-2,36	0,86
Idade	-0,05	<0,01	-0,07	-0,03
IMC	0,09	<0,01	0,05	0,13

Análise de regressão multivariada pelo modelo de regressão linear de Backward tendo como variável dependente o t-escore do colo de fêmur. O modelo começou com todas as variáveis independentes e a seguir iniciou os passos da seleção, excluindo as com $p > 0,10$. Os coeficientes de regressão (β) e os intervalos de confiança (IC) de 95% correspondentes são mostrados na tabela. O coeficiente de determinação (R^2) foi de 20,6%. O valor p (Shapiro-Wilk) foi <0,05

A seguir foram realizados gráficos de dispersão e testes de correlação para avaliar a correlação entre as variáveis dependentes e as variáveis independentes selecionadas na análise de regressão linear, mostrados nas Figuras 8 a 13.

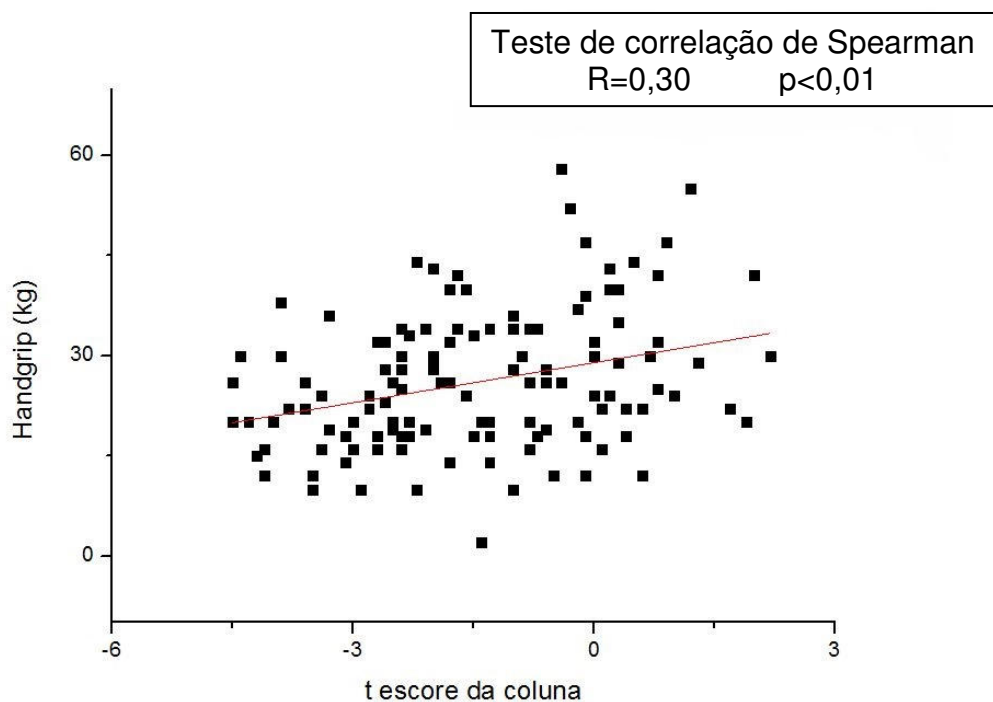


Figura 8 - Gráfico de dispersão e teste de correlação de Spearman entre o t-escore da coluna lombar e os valores obtidos pelo teste de *handgrip*

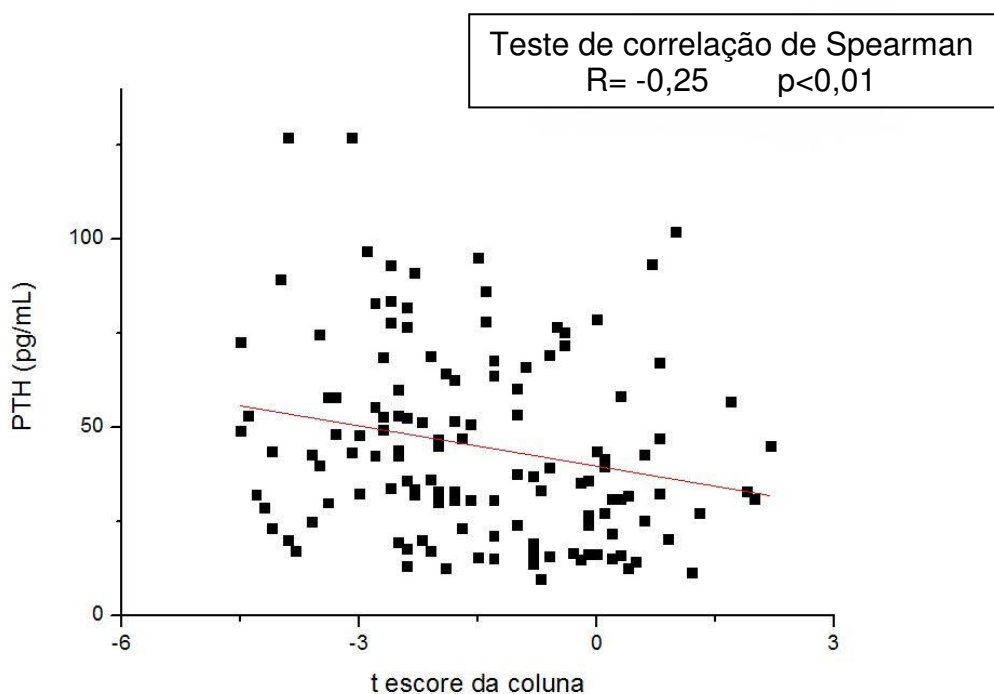


Figura 9 - Gráfico de dispersão e teste de correlação de Spearman entre o t-escore da coluna lombar e os valores de PTH sérico

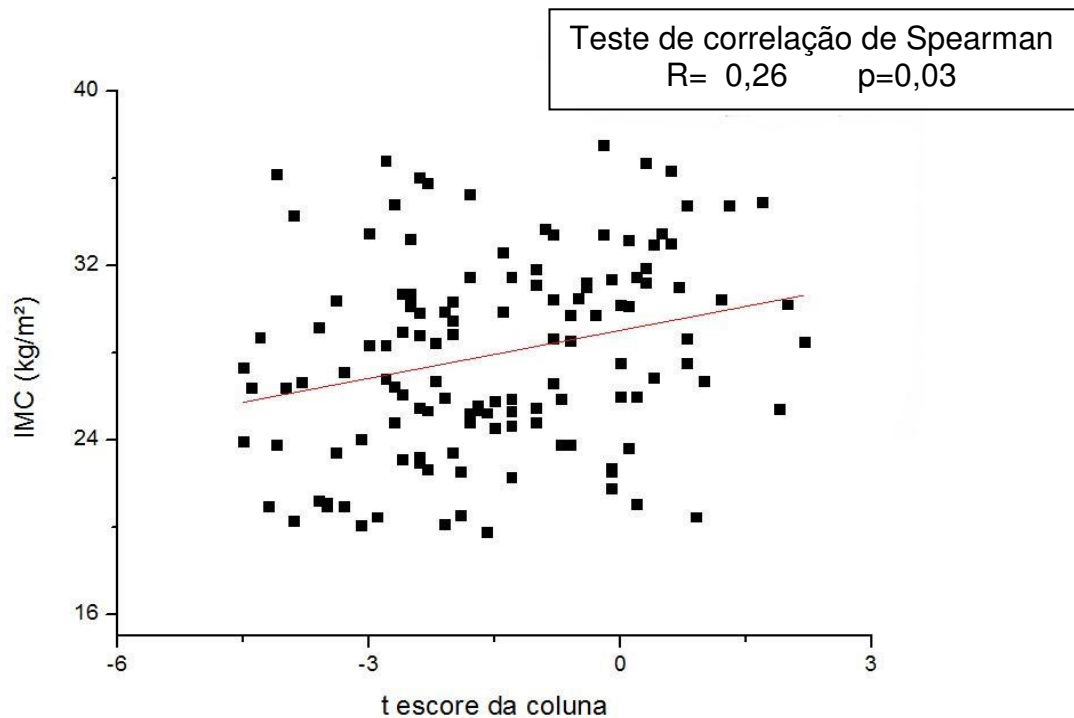


Figura 10 - Gráfico de dispersão e teste de correlação de Spearman entre o t-escore da coluna lombar e os valores de índice de massa corporal (IMC).

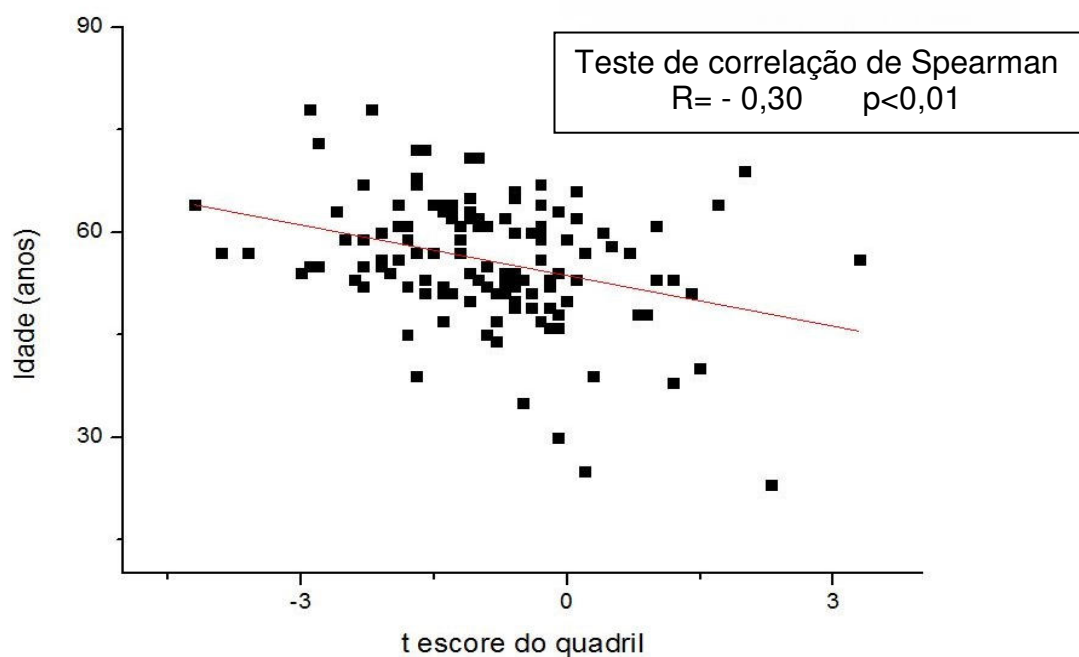


Figura 11 - Gráfico de dispersão e teste de correlação de Spearman entre o t-escore do colo do fêmur e a idade

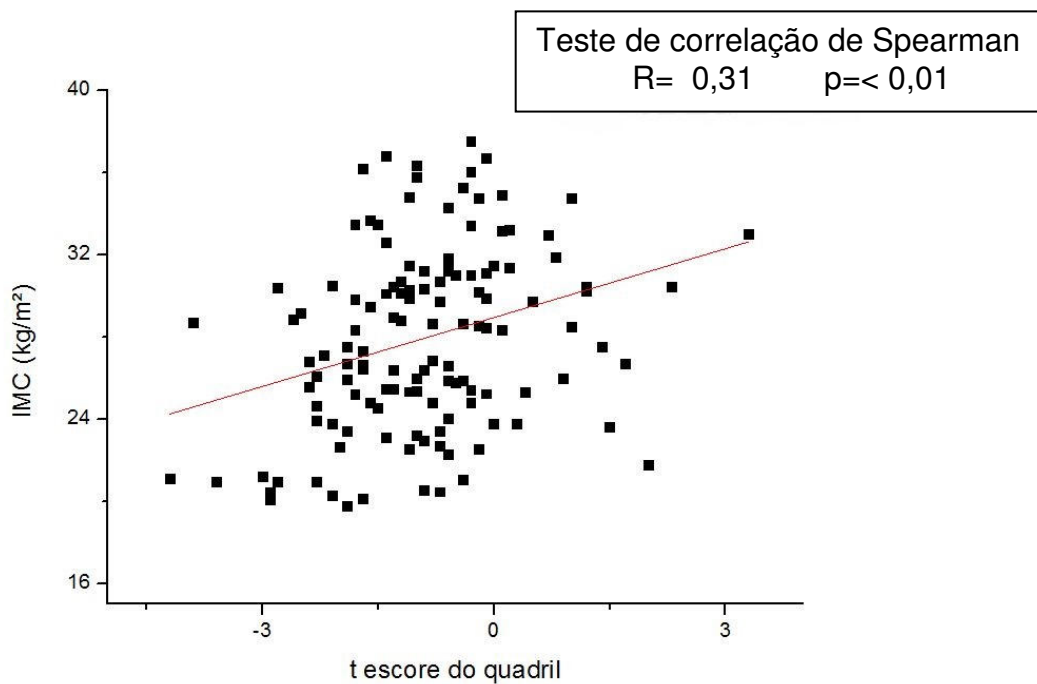


Figura 12 - Gráfico de dispersão e teste este de correlação de Spearman entre o t-escore do colo do fêmur e os valores de índice de massa corporal (IMC).

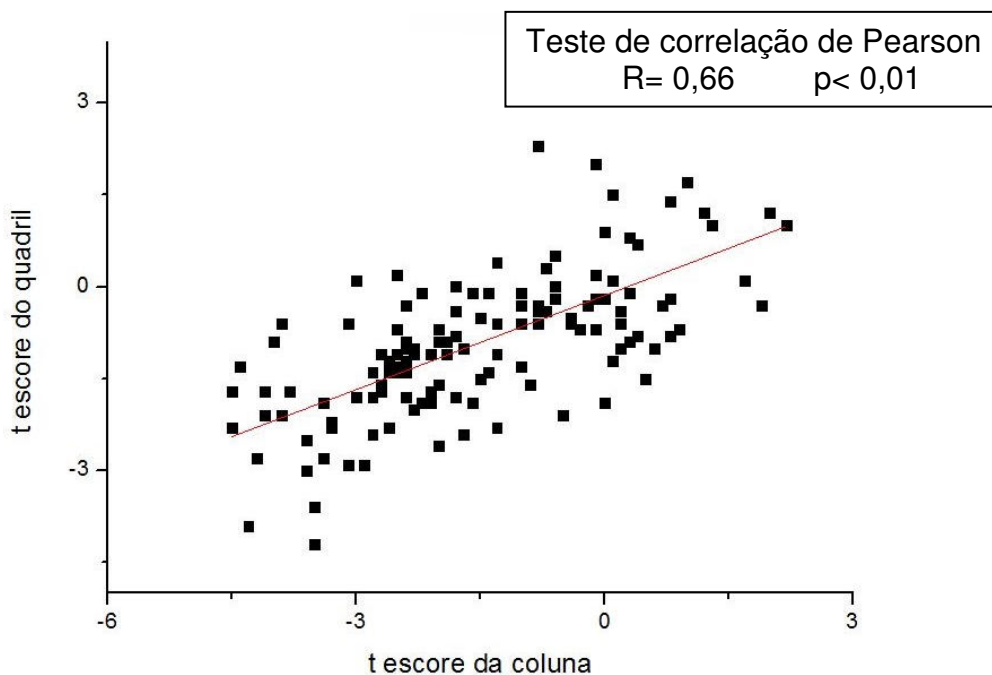


Figura 13 - Gráfico de dispersão e teste este de correlação de Pearson entre o t-escore da coluna e o t-escore do colo do fêmur

CAPÍTULO 8

DISCUSSÃO

A amostra teve predomínio de casos de cirrose compensada, pelo fato de serem pacientes ambulatoriais. Esses dados foram confirmados pela média do escore *MELD* e a classificação de *Child-Pugh*. A maior causa de cirrose foi a hepatite C (Figura 3), como em outros estudos⁵⁵. De acordo com Zhu e Chen⁵⁵, cerca de 170 milhões de pessoas estão contaminadas pelo vírus da hepatite C no mundo e Kershenobich *et al.*⁵⁶ constatou prevalência de 1,5% da população no Brasil.

Em relação às variáveis antropométricas analisadas (Tabela 10), o IMC detectou grande quantidade de obesos e pré-obesos em nossa amostra (Figuras 6 e 7). Por outro lado, o *handgrip* encontrou um percentual elevado de desnutridos, conforme mostrado na tabela 11. Essa diferença na classificação do estado nutricional ocorreu pelo fato do *handgrip* avaliar somente a força muscular do paciente, sem considerar os tecidos, sendo portanto uma medida muito diferente do IMC por avaliar a capacidade funcional e não a massa corporal.

O primeiro propósito do estudo foi determinar a prevalência das doenças ósseas em cirróticos para a seguir investigar quais fatores estariam relacionados com condições ósseas alteradas. Em outros estudos com cirróticos, a prevalência da osteoporose foi maior na coluna lombar, o que também foi confirmado em nossa amostra (Figura 4). No estudo de Mahmoudi *et al.*⁵⁷ a causa da cirrose era por hepatites virais e por álcool e a osteoporose foi encontrada na coluna lombar em 11% dos casos e no colo do fêmur em 3,6% de 109 cirróticos. Em outro estudo com 185 pacientes do sexo feminino com cirrose biliar primária, a prevalência de osteoporose na coluna foi de 30,6% e no fêmur de 12,9%⁵⁸.

Outros estudos também encontraram taxas preocupantes de osteoporose entre indivíduos com cirrose avançada, como no estudo de Monegal *et al.*⁵⁹ com 58 pacientes pré-transplante em que o percentual de osteoporose foi de 43% e no estudo desenvolvido por Sokhi *et al.*²⁸, que encontrou índices de 34,6% de osteopenia e 11,5% de osteoporose.

Dos indivíduos com osteoporose em nossa amostra (n=40), a proporção entre os gênero masculino e feminino foi igual. Entre os que tinham osteopenia, o número de homens foi superior (n=26) ao de mulheres (n=16),

porém o número total de homens (n=77) também foi maior (n=52), como nos estudos de Wibaux *et al.*⁶⁰ e Alcade Vargas *et al.*⁶¹, ambos em cirróticos em estágio avançado que aguardavam transplante hepático. Embora já seja definido na literatura que fatores de risco como idade, tabagismo, baixo IMC e sexo feminino favoreçam a perda de massa óssea, a maioria dos estudos se concentram em pacientes com cirrose avançada, por isso seus resultados não podem ser aplicados a todos os cirróticos.

Comparando nossa amostra à do estudo de Alcade Vargas *et al.*⁶¹, o maior estudo retrospectivo sobre doenças ósseas em cirróticos, as médias de idade e razão homens/mulheres foram muito parecidas. As taxas de osteoporose e osteopenia nesse estudo também foram semelhantes às encontradas em nossos pacientes, mesmo com a grande diferença em relação ao fato desse estudo ter sido feito com portadores de cirrose avançada ($MELD= 14,6 \pm 5,4$). Os autores encontraram taxas de osteoporose de 23% e osteopenia de 40% na coluna lombar dos indivíduos avaliados, e no colo de fêmur essas taxas foram de 5% de osteoporose e 43% de osteopenia.

Pelo modelo de regressão linear de Backward, não foi encontrada associação significativa entre a doença óssea e a gravidade da cirrose em nossa amostra. Estudos prévios também não evidenciaram correlação entre DMO da coluna e as diferentes classificações de *Child-Pugh*^{31,62}. O mesmo foi visto em estudo desenvolvido por Loria *et al.*³³ com 35 pacientes que aguardavam transplante hepático, em que não houve associação da doença óssea com a gravidade da cirrose (pelo score *MELD* ou pela classificação de *Child-Pugh*).

Embora outros estudos já tenham demonstrado o papel da função muscular e do *handgrip* como bom preditor de osteoporose e fraturas em mulheres menopausadas com baixa DMO, nenhum estudo havia avaliado se o *handgrip* em cirróticos poderia indicar a presença de osteoporose. O *handgrip* é uma ferramenta simples que pode estimar a perda funcional em cirróticos de maneira mais sensível e específica do que outras variáveis nutricionais⁶⁶.

O primeiro estudo que relacionou o *handgrip* com a DMO avaliou também o risco de fraturas em chineses acima de 50 anos no período de 1998 a 2009. Foram avaliados 2.793 indivíduos sendo que 1.702 foram seguidos até a

ocorrência de fratura, morte ou até os dados da última consulta. Foi possível concluir que o *handgrip* é um preditor de risco independente de fraturas que quando associado ao t-escore do quadril <-2,5 pode prever o risco de fraturas e melhorar a especificidade do diagnóstico ósseo⁶⁴.

Um estudo observacional avaliou a massa muscular (pelo cálculo da massa muscular apendicular) e o *handgrip* em 123 mulheres depois de fratura de quadril, como forma de estimar sua capacidade funcional. O *handgrip* foi o único parâmetro associado significativamente ao risco de fraturas, podendo ser bom preditor da capacidade funcional do paciente⁶⁵.

Rikkonen *et al.*⁶⁶ investigou a relação entre força muscular, composição corporal e indicadores de osteoporose em 979 mulheres menopausadas finlandesas divididas em 3 grupos de acordo com a DMO do colo do fêmur: 474 normais, 468 osteopênicas e 37 osteoporóticas. Foi realizada a avaliação da composição corporal por meio de diversos índices, e o *handgrip* foi um preditor independente de osteoporose.

Em outro estudo o *handgrip* no quintil mais baixo para os idosos (14 kg ou menos para mulheres e 24 kg ou menos para homens) foi indicativo de menor força muscular. Aqueles que tinham diminuição de força e massa muscular foram classificados como sarcopênicos e os que tinham apenas a diminuição de um dos parâmetros como pré-sarcopênicos. O *handgrip* detectou a presença de desnutrição na maioria da amostra (70,54%)³⁵.

Uma limitação do nosso estudo foi que a classificação do *handgrip* utilizada considerava a idade só até 69 anos. Embora todos nossos pacientes tenham sido cirróticos, 7 deles tinham idade superior a 69 anos e não poderiam ter sido classificados dessa mesma forma (Tabela 11)³⁵. Como foi um percentual muito pequeno em relação ao total (5,4%), acreditamos que essa limitação não foi relevante.

O PTH pode estar associado com a doença hepática crônica⁶⁷. Nossos resultados confirmam os dados de um estudo com cirróticos em lista de transplante, no qual PTH elevado e doença colestática foram considerados fatores de risco para a diminuição da DMO. Entretanto, nosso estudo teve tamanho

amostral maior, menos pacientes com cirrose avançada e menos casos de doença colestatística⁶⁸.

A dosagem de 25 (OH) vitamina D em nossa amostra teve média de $28,50 \pm 7,81$ ng/mL. Apenas 7 pacientes já consumiam 25 (OH) vitamina D e 14 indivíduos (10,8%) tinham deficiência (valores abaixo de 20 ng/mL) (Tabela 9). Isso difere dos resultados de Wibaux *et al.*⁶⁰, que mostrou alta prevalência de insuficiência ou deficiência de 25 (OH) vitamina D, atingindo 88% dos pacientes. Savic *et al.*⁶⁹ refere que a deficiência de 25 (OH) vitamina D ocorre em 2/3 dos cirróticos, em 90 a 96% dos que aguardam o transplante hepático e em 91 a 92% dos hepatopatas crônicos não colestatísticos. Em seu estudo com cirróticos por álcool a deficiência de 25 (OH) vitamina D foi observada em 66% dos 30 cirróticos, principalmente na cirrose avançada. Essa diferença nos resultados em relação a 25 (OH) vitamina D pode ser porque a maioria dos pacientes desses outros estudos tinha doença avançada e no estudo de Wibaux *et al.*⁶⁰ a maioria tinha cirrose por álcool.

Portanto, como visto em outros estudos em populações sem cirrose, foi demonstrado pela primeira vez que a baixa força de prensão palmar pelo *handgrip* pode ser um preditor de doença óssea em pacientes cirróticos.

A partir desses resultados e sabendo que a coluna lombar é o local mais afetado pela osteoporose em indivíduos cirróticos, sugerimos que todos os pacientes cirróticos sejam submetidos inicialmente à avaliação do *handgrip* e do IMC e à dosagem dos níveis de PTH, independente da classificação da cirrose.

De acordo com os resultados obtidos, se os valores aferidos pelo *handgrip* forem baixos ou PTH for alto ou IMC baixo, o paciente teria mais chances de desenvolver doença óssea e deveria ser encaminhado para avaliação óssea mais detalhada e com maior frequência, principalmente aqueles com idade mais avançada, evitando assim o diagnóstico tardio e as complicações subsequentes.

CAPÍTULO 9

CONCLUSÕES

As prevalências de osteoporose e osteopenia associadas à cirrose foram altas, mesmo na cirrose compensada. Em nossa amostra a osteoporose atingiu mais a coluna lombar do que o colo de fêmur nos portadores de cirrose.

Entre as medidas antropométricas avaliadas não foi encontrada associação significativa com a perda de massa óssea, possivelmente por que na amostra havia poucos casos de desnutrição e muitos de obesidade e sobrepeso.

Os resultados permitem concluir que menores valores do *handgrip*, altos níveis de PTH e baixo IMC indicam valores mais baixos do t-escore na coluna lombar em portadores de cirrose, mostrando serem melhores preditores de perda óssea do que o grau de disfunção hepática desses pacientes. Os baixos valores do t-escore no colo do fêmur tiveram associação significativa com a idade mais avançada e baixos valores de IMC.

CAPÍTULO 10

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Guyton AC, Hall JE. Tratado de Fisiologia Médica. 12 ed. Rio de Janeiro:Elsevier; 2011.
2. Costanzo LS. Fisiologia Humana.4 ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2011.
3. Montano-Loza AJ. Clinical relevance of sarcopenia in patients with cirrhosis. *World J Gastroenterol*. 2014 July 7; 20(25): 8061-8071.
4. Chandok N, Watt KD. Pain Management in the Cirrhotic Patient: the Clinical Challenge. *Mayo Clin Proc*. 2010 May;85(5):451-8.
5. Rocha EG, Pereira MLD. Representações sociais sobre cirrose hepática alcoólica elaboradas por seus portadores. *Esc Anna Nery Rev Enferm* 2007 dez; 11 (4): 670 - 6.
6. Montano-Loza AJ, Meza-Junco J, Prado CM, Lieffers JR, Baracos VE, Bain VG, et al. Muscle Wasting Is Associated With Mortality in Patients With Cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2012 Feb;10(2):166-73.
7. Cholongitas E, Papatheodoridis GV, Vangeli M, Terreni N, Patch D, Burroughs AK. Systematic review: the model for end-stage liver disease - should it replace Child-Pugh's classification for assessing prognosis in cirrhosis? *Aliment Pharmacol Ther* 2005 Dec; 22 (11-12): 1079-1089.
8. Kamath PS, Wiesner RH, Malinchoc M, Kremers W, Therneau TM, Kosberg CL, et al. A model to predict survival in patients with end-stage liver disease.*Hepatology*. 2001 Feb; 33(2):464-70.
9. Jesus RP, Oliveira LPM, Lyra LGC. Nutrição e Hepatologia- Abordagem Terapêutica Clínica e Cirúrgica. 1 ed. Rio de Janeiro: Rubio, 2014.
10. Wiesner R, Edwards E, Freeman R, Harper A, Kim R, Kamath P, et al. Model for end-stage liver disease (MELD) and allocation of donor livers. *Gastroenterology*. 2003 Jan;124(1):91-6.

11. Brown RS Jr, Lake JR. The survival impact of liver transplantation in the MELD era, and the future for organ allocation and distribution. *Am J Transplant.* 2005 Feb;5(2):203-4.
12. Cheung K, Lee SS, Raman M. Prevalence and mechanisms of malnutrition in patients with advanced liver disease, and nutrition management strategies. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2012 Feb;10(2):117-25.
13. Peng S, Plank LD, McCall JL, Gillanders LK, McIlroy K, Gane EJ. Body composition, muscle function, and energy expenditure in patients with liver cirrhosis: a comprehensive study. *Am J Clin Nutr.* 2007 May;85(5):1257-66.
14. Nunes FF, Fernandes SA, Bertolini CM, Rabito EI, Gottschall CBA. Avaliação nutricional do paciente cirrótico: comparação entre diversos métodos. *Sci Med.* 2012 ; 22 (1): 12-7.
15. Neto AMP, Soares A, Urbanetz AA, Souza ACA, Ferrari AEM, Amaral B, et al. Consenso Brasileiro de Osteoporose 2002. 2002 nov/dez;42 (6):343-354.
16. Yadav A, Carey EJ. Osteoporosis in chronic liver disease. *Nutr Clin Pract.* 2013 Feb;28(1):52-64.
17. Moraes LFS, Silva EN, Silva DAS, Paula AP. Gastos com o tratamento da osteoporose em idosos do Brasil (2008 - 2010): análise dos fatores associados. *Rev Bras Epidemiol.* 2014 jul-set;17 (3): 719-734.
18. Leung PC. Osteoporosis and the orthopaedic surgeon. *Chin Med J (Eng).* 2013 oct;126 (20):3803-5.
19. Escalante M, Franco R, Cubas L, Goiria JL, Zulueta ML, Cabarcos A, et al. Cirrosis alcohólica, osteoporosis y marcadores del metabolismo óseo. *Gac Med Bilbao* 2003; 100 (3): 81-85.
20. Collier J. Bone Disorders in Chronic Liver Disease. *Hepatology.* 2007 oct;46 (4):1271-8.

21. Cummings SR, Cosman F, Eastell R, Reid IR, Mehta M, Lewiecki EM. Goal-Directed Treatment of Osteoporosis. *J Bone Miner Res.* 2013 Mar;28(3):433-8.
22. Lorente-Ramos R, Azpeitia-Armán J, Muñoz-Hernández A, García-Gómez JM, Díez-Martínez P, Grande-Bárez M. Dual-energy x-ray absorptiometry in the diagnosis of osteoporosis: a practical guide. *AJR Am J Roentgenol.* 2011 Apr;196(4):897-904.
23. Lane NE. Epidemiology, etiology, and diagnosis of osteoporosis. *Am J Obstet Gynecol.* 2006 Feb;194(2 Suppl):S3-11.
24. Kanis JA. Diagnosis of osteoporosis and assessment of fracture risk. *Lancet.* 2002 Jun 1;359(9321):1929-36.
25. Netto OS, Coutinho LOL, Souza DC. Análise da nova classificação de laudos de densitometria óssea. *Radiol Bras* 2007;40(1):23-25.
26. Guañabens N, Parés A. Management of osteoporosis in liver disease. *Clin Res Hepatol Gastroenterol.* 2011 Jun;35(6-7):438-45.
27. Collier JD, Ninkovic M, Compston JE. Guidelines on the management of osteoporosis associated with chronic liver disease. *Gut.* 2002 Feb;50 Suppl 1:i1-9.
28. Sokhi RP, Anantharaju A , Kondaveeti R , Creech SD , Islam KK , Van Thiel DH. Bone Mineral Density among Cirrhotic Patients Awaiting Liver Transplantation. *Liver Transpl.* 2004 May;10(5):648-53.
29. Botina HDG, Ramírez NC, Marín JI, Gutiérrez JCR. Osteoporosis en pacientes con hepatopatías crónicas: una complicación tardía poco conocida. *Rev Col Gastroenterol .* 2011; 26 (4):286-295.
30. Guañabens N, Monegal A, Muxi A, Martínez-Ferrer A, Reyes R, Caballería J, et al. Patients with cirrhosis and ascites have false values of bone density: implications for the diagnosis of osteoporosis. *Osteoporos Int.* 2012 Apr;23(4):1481-7.

31. Alam A, Ahmed N, Shahinul A, Al Mahtab M. Study of correlation of severity of hepatic cirrhosis with severity of bone changes measured by BMD (bone mineral density). *Bangladesh J Medicine* 2011; 22(2) : 41-46.
32. Floreani A, Mega A, Camozzi V, Baldo V, Plebani M, Burra P, et al. Is osteoporosis a peculiar association with primary biliary cirrhosis? *World J Gastroenterol* 2005 sep 14;11(34):5347-50.
33. Loria I, Albanese C, Giusto M, Galtieri PA, Giannelli V, Lucidi C, et al. Bone Disorders in Patients With Chronic Liver Disease Awaiting Liver Transplantation. *Transplant Proc.* 2010 May;42(4):1191-3.
34. Nakchbandi IA. Osteoporosis and fractures in liver disease: relevance, pathogenesis and therapeutic implications. *World J Gastroenterol* 2014 July 28; 20(28): 9427-9438.
35. Hayashi F, Matsumoto Y, Momoki C, Yuikawa M, Okada G, Hamakawa E, et al. Physical inactivity and insufficient dietary intake are associated with the frequency of sarcopenia in patients with compensated viral liver cirrhosis. *Hepatol Res.* 2013 Dec;43(12):1264-75.
36. Andersen H, Borre M, Jakobsen J, Andersen PH, Vilstrup H. Decreased muscle strength in patients with alcoholic liver cirrhosis in relation to nutritional status, alcohol abstinence, liver function, and neuropathy. *Hepatology.* 1998 May;27(5):1200-6.
37. Pieber K, Crevenna R, Nuhr MJ, Quittan M, Peck-Radosavljevic M, Fialka-Moser V., et al. Aerobic capacity, muscle strength and health-related quality of life before and after orthotopic liver transplantation: preliminary data of an Austrian transplantation centre. *J Rehabil Med.* 2006 Sep;38(5):322-8.
38. Lang TF. The Bone-Muscle Relationship in Men and Women. *J Osteoporos.* 2011;2011:702735.
39. Jones JC, Coombes JS, Macdonald GA. Exercise capacity and muscle strength in patients with cirrhosis. *Liver Transpl.* 2012 Feb;18(2):146-51.

40. Álvares-da-Silva MR, Silveira TR. Comparison between handgrip strength, subjective global assessment, and prognostic nutritional index in assessing malnutrition and predicting clinical outcome in cirrhotic outpatients. *Nutrition*. 2005 Feb;21(2):113-7.
41. Shah K, Majeed Z, Jonason J, O'Keefe RJ. The Role of Muscle in Bone Repair: the Cells, Signals, and Tissue Responses to Injury. *Curr Osteoporos Rep*. 2013 June ; 11(2): 130-135
42. Garcia PA, Dias JMD, Dias RC, Santos P, Zampa CC. Estudo de relação entre função muscular, mobilidade funcional e nível de atividade física em idosos comunitários. *Rev Bras Fisioter*. 2011 jan/fev;15 (1): 15-22.
43. Kim SW, Lee HA, Cho EH. Low Handgrip Strength is Associated with Low Bone Mineral Density and Fragility Fractures in Postmenopausal Healthy Korean Women. *J Korean Med Sci* 2012 Jul; 27: 744-747.
44. Dixon WG, Lunt M , Pye SR , Reeve J , Felsenberg D , Silman AJ , et al. Low grip strength is associated with bone mineral density and vertebral fracture in women. *Rheumatology (Oxford)*. Maio de 2005; 44 (5): 642
45. Roberts HC, Denison HJ , Martin HJ , Patel HP , Syddall H , Cooper C , Sayer AA . A review of the measurement of grip strength in clinical and epidemiological studies: towards a standardised approach. *Age Ageing*. 2011 Jul;40(4):423-9.
46. Waitzberg DL, Ferrini MT. Exame físico e antropometria. Waitzberg DL. *Nutrição oral, enteral e parenteral na prática clínica*. 3ª ed. São Paulo: Atheneu, 2000. 255-294.
47. Riela MC, Martins C. *Nutrição e o Rim*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2001.
48. James R. Nutritional support in alcoholic liver disease: a review. *J Human Nutrition*. 1989; 2 (5):315-23.

49. Waitzberg DL, Dias MCG, Isosaki M. Manual de Boas Práticas em Terapia Nutricional Enteral e Parenteral do HCFMUSP. São Paulo: Editora Atheneu, 2014.
50. World Health Organization- WHO. Obesity: Preventing and managing the global epidemic: Geneve, June, 1997.
51. Organização Pan- Americana de Saúde (OPAS). Anales da 36^a Reunión Del Comité Asesor de Investigaciones em salud. Encuesta multicêntrica: salud, bien estar y envejecimiento (SABE) em América Latina y El Caribe; 2001.Washington (DC): World Health Organization.
52. Gumieiro DN, Rafacho BP, Gradella LM, Azevedo PS, Gasparido D, Zornoff LA, et al. Handgrip strength predicts pressure ulcers in patients with hip fractures. *Nutrition*. 2012 Sep;28(9):874-8.
53. Álvares-da-Silva MR, Silveira TR. O estudo da força do aperto de mão não-dominante em indivíduos sadios. Determinação dos valores de referência para o uso da dinamometria. *GED*. 1998 nov-dez; 17 (6):203-206.
54. Andreoli A, Scalzo G, Masala S, Tarantino U, Guglielmi G. Body composition assessment by dual-energy X-ray absorptiometry(DXA). *Radiol med*. 2009 Mar 12; 114 (1): 286-300
55. Zhu Y, Chen S. Antiviral treatment of hepatitis C virus infection and factors affecting efficacy. *World J Gastroenterol*. 2013 Dec 21;19(47):8963-73.
56. Kershenobich D, Razavi HA , Sánchez-Avila JF , Bessone F , Coelho HS, Dagher L ,et al Trends and projections of hepatitis C virus epidemiology in Latin America. *Liver Int*. 2011 Jul;31 Suppl 2:18-29 .
57. 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.

58. Guañabens N, Cerdá D, Monegal, A Pons F, Caballería L, Peris P, et al. Low bone mass and severity of cholestasis affect fracture risk in patients with primary biliary cirrhosis. *Gastroenterology*. 2010 jun; 138 (7):2348 - 2356.
59. Monegal A, Navasa M, Guañabens N, Peris P, Pons F, Martínez de Osaba MJ, Rimola A, Rodés J, Muñoz-Gómez J. Osteoporosis and bone mineral metabolism disorders in cirrhotic patients referred for orthotopic liver transplantation. *Calcif Tissue Int*. 1997;60(2):148-54.
60. Wibaux C, Legroux-Gerot I, Dharancy S, Boleslawski E, Declerck N, Canva V, et al. Assessing bone status in patients awaiting liver transplantation. *Joint Bone Spine*. 2011 Jul;78(4):387-91.
61. Alcalde Vargas A, Pascasio Acevedo JM, Gutiérrez Domingo I, García Jiménez R, Sousa Martín JM, Ferrer Ríos MT, et al. Prevalence and characteristics of bone disease in cirrhotic patients under evaluation for liver transplantation. *Transplant Proc*. 2012 Jul-Aug;44(6):1496-8.
62. Chen CC, Wang SS, Jeng FS, Lee SD. Metabolic bone disease of liver cirrhosis: Is it parallel to the clinical severity of cirrhosis? *J Gastroenterol Hepatol* 1996 may; 11(5): 417-21.
63. Moctezuma-Velázquez C, Garcia-Juarez I, Soto-Solís R, Hernandez-Cortés J, Torre A. Nutritional assessment and treatment of patients with liver cirrhosis. *Nutrition* . 2013 Nov-Dec; 29 (11-12): 1279-1285.
64. Cheng CL, Tan KCB, Bow CH, Soong CS , Loong CH , Kung AW. Low handgrip strength is a predictor of osteoporotic fractures: cross-sectional and prospective evidence from the Hong Kong Osteoporosis Study. *Age (Dordr)*. 2012 Oct;34(5):1239-48.
65. Di Monaco M, Castiglioni C, De Toma E, Gardin L, Giordano S, Di Monaco R, et al. Handgrip strength but not appendicular lean mass is an independent predictor of functional outcome in hip-fracture women: a short-term prospective study. *Arch Phys Med Rehabil*. 2014 Sep;95(9):1719-24.

66. Rikkonen T, Sirola J, Salovaara K, Tuppurainen M, Jurvelin JS, Honkanen R, et al. Muscle Strength and Body Composition Are Clinical Indicators of Osteoporosis. *Calcif Tissue Int.* 2012 Aug;91(2):131-8.
67. Duarte MP, Farias ML, Coelho HS, Mendonça LM , Stabnov LM, do Carmo d Oliveira M, Lamy RA , Oliveira DS. Calcium-parathyroid hormone-vitamin D axis and metabolic bone disease in chronic viral liver disease. *J Gastroenterol Hepatol.* 2001 Sep;16(9):1022-7.
68. Bai XL, Liang TB, Wu LH, Li DL, Geng L, Wang WL, et al. Elevation of intact parathyroid hormone level is a risk factor for low bone mineral density in pretransplant patients with liver diseases. *Transplant Proc.* 2007;39(10):3182-5.
69. Savic Z, Damjanov D, Curic N, Kovacev-Zaviscic B, Hadnadjev L, Novakovic-Paro J, et al. Vitamin D status, bone metabolism and bone mass in patients with alcoholic liver cirrhosis. *Bratisl Lek Listy* 2014; 115 (9) 573 - 578.

CAPÍTULO 11
ARTIGO CIENTÍFICO PARA
SUBMISSÃO

Handgrip strength as an independent predictor of bone disease in cirrhotic outpatients: a preliminary study

Abstract

INTRODUCTION: Osteoporosis is well recognized as a cirrhosis complication; however, most studies accessing this condition included only subjects on liver transplantation lists, a profile with a higher expected rate of bone diseases. While general population studies show that handgrip strength is clearly associated with bone mineral density, until now this tool has not been applied to cirrhotic patients regarding to their bone condition. The aim of this study was to verify whether handgrip strength, bone and liver tests could be used as predictors of bone disease in cirrhotic outpatients not limited to liver transplantation lists.

METHODS: 129 subjects were included (77 men and 52 women). Dual energy X-ray absorptiometry was applied to evaluate lumbar-spine and femoral-neck *t* scores. Osteoporosis/osteopenia rates were 26.3%/35.6% in the lumbar spine and 6.9%/41.8% for the femoral neck, respectively. Tests for liver function and bone disease were also analyzed. Model selections were carried out based on backward procedures to find the best predictors of low *t* scores.

RESULTS: For lumbar spine, only low handgrip strength and high parathyroid hormone levels were clearly related to low *t* scores. For femoral neck, only age was related to low *t* scores.

CONCLUSION: In conclusion, we show for the first time that handgrip strength and parathyroid hormone are better predictors of low lumbar spine *t* score than liver dysfunction degree among cirrhotic outpatients. As cirrhosis affects the lumbar spine more than the femoral neck, we suggest that handgrip strength should be tested in all cirrhotic patients as a first indicator of bone health.

Key words: liver cirrhosis, osteoporosis, osteopenia

Abbreviations: BMD: bone mineral density; PTH: parathyroid hormone.

Introduction

Since cirrhosis is a major cause of morbidity and mortality, many efforts have been made to improve the survival and life quality of cirrhotic patients. In recent decades, liver transplantation and other procedures had changed the survival rates of these patients, bringing new perspectives for the treatment of cirrhosis and its complications. As a result, many of the cirrhosis-associated diseases have become more evident, with some of them affecting patients with liver diseases before and even after liver transplantation.

This is the case of the bone diseases, which affect cirrhotic patients throughout their life. The osteoporotic fracture rate in patients with chronic liver disease is approximately twice that of age-matched, control individuals (1). Studies on the prevalence of osteopenia and osteoporosis among these patients showed results varying from 26% to 42% for the former and from 11.5% to 78.8% for the latter (2,3,4,5,6,7,8,9,10,11). There were many differences among these studies in relation to the number of patients included, the severity of liver disease, the method applied for diagnosis of bone disease, the cirrhosis etiology and the bone evaluated (lumbar spine and/or femoral neck). Beside these differences, some findings are clear: the prevalence of osteoporosis and osteopenia is elevated in cirrhotic patients whereas the lumbar spine seems to be more affected than the femoral neck (2,8,9).

Studies that included only patients waiting for liver transplantation showed that bone disease was an important issue among these patients, suggesting that bone densitometry should be part of the liver transplantation evaluation (2,3,12). Additionally, bone diseases are not resolved immediately after liver transplantation. Pre-transplant fractures are predictive of post-transplant fractures, and bone density falls in the first three months after liver transplantation (13).

While these studies aimed to investigate the bone disease associated with cirrhosis, many others were performed on non-cirrhotic subjects and are equally important. In particular, three of them showed that low handgrip strength is associated with low bone mineral density (BMD) of people aged 50 years or more, especially postmenopausal women. Together, these studies evaluated 4,109 people (1217 men and 2892 women), and showed that the handgrip dynamometer is an easy, noninvasive and accurate tool that measures muscle strength, which is highly correlated with BMD. Of note, the subjects included were Chinese (2,973 individuals), Finns (979 women) and Koreans (373 women) (14,15,16).

To investigate whether the same finding could achieve a similar importance in cirrhotic outpatients, the present study aimed to analyze handgrip strength, liver function tests, as well as levels of parathyroid hormone (PTH), 25-hydroxyvitamin D, magnesium, C reactive protein and ammonia in this setting. Serum and urinary levels of calcium were also measured. The prevalence rates of osteopenia and osteoporosis in the lumbar spine and femoral neck of these patients were registered, whereas the capability of using the aforementioned exams to predict low *t* scores was verified.

Methods

This study was approved by the local Ethics Committee (protocol 4403-2012) and carried out according to the Declaration of Helsinki and its revisions. Informed consent was obtained from all the patients.

Subjects

The sample size calculation presumed simple sampling method with respective type I and II errors of 0.05 and 0.20. Considering a relation between the potential predictors and the dependent variables of $\beta = 0.25$ and assuming the inclusion of other predictors related to the outcomes (with Pearson Correlation = 0.6), a sample of 123 subjects was needed.

A group of 179 non-hospitalized cirrhotic patients was selected to participate in this study, but 50 of them were excluded (32 declined during the study, 14 did not complete all the exams and 4 died). Therefore, 129 subjects completed the study protocol. To check whether this sample size was sufficiently large, the power of the test was then calculated and the value obtained was 93%.

The inclusion criteria were: age of at least 18 years and a cirrhosis diagnosis based on clinical findings and features obtained from a liver biopsy or in imaging exams (radiological or endoscopic findings compatible with cirrhosis and portal hypertension). The exclusion criteria were pregnancy, previous solid-organ transplantation, presence of neoplastic disease and active alcohol abuse.

Study protocol

All the subjects were submitted to clinical, anthropometric, laboratory, handgrip strength and dual energy X-ray absorptiometry - DXA exams. The clinical exam was focused on diagnosing ascites and hepatic encephalopathy. The variables of interest were age, alcohol-induced cirrhosis, corticosteroid use, gender, handgrip strength, menopausal status, PTH and smoking. The confounding variables were the presence of ascites or hepatic encephalopathy, the laboratory tests (albumin, total bilirubin, international normalized ratio, creatinine, serum and urinary calcium, 25-hydroxyvitamin D levels, magnesium, C reactive protein and ammonia levels).

The subjects received explanations about the dynamometer (SAEHAN GRIP - Saehan Corporation, South Korea) and were given verbal encouragement to maximize their effort during the strength measurements.

Therefore, handgrip strength was measured from the non dominant hand with the patient seated and the forearm flexed from the elbow at a 90 degrees angle. A total of three attempts were recorded, with 30 seconds of resting between each one. The best attempt out of the three was registered as the maximal result.

Laboratory tests were collected in the morning while in a fasting state, and included PTH, 25-hydroxyvitamin D, magnesium, serum and urinary

calcium, C reactive protein and liver tests. Calcium was also measured in urine over 24 hours. Liver tests included total bilirubins, albumin, and the international normalized ratio of the prothrombin time (INR). Urea and creatinine were additionally measured. Ammonia was quantified according to a strict protocol: the individuals were submitted to the same phlebotomy technique after fasting overnight. The samples were collected, briefly maintained in a cooled receptacle and immediately transported on ice to the laboratory for analysis. The patients were not allowed to smoke for 8 hours before the blood tests.

The dual energy X-ray absorptiometry exams (Discovery QDR - Hologic, Inc.) were performed on the lumbar spine and femoral neck. According to World Health Organization recommendations, osteoporosis was defined as a T score < -2.5 and osteopenia as T score between -1 and -2.5 (3).

Statistical analysis

All the data were included in the linear regression model in order to find the best predictors of low *t*-score values for the lumbar spine and the femoral neck. Since the *t*-scores had normal distributions, Pearson correlation analysis was used to determine if there was a correlation between the lumbar spine and the femoral neck values. Spearman correlation analysis was used to depict the correlations between the *t*-scores and the variables selected by the multivariate analysis.

Linear regression models were adjusted according to the semi-automatic backward process in order to describe the relations between the *t*-scores obtained and all the other variables. Residual analysis was then performed to assess the accuracy and reliability of the applied model. The homoscedasticity and normality in the multiple linear regression model were tested. The statistical significance level was defined as $p < 0.05$. All the analysis was done with the software SPSS v21.0.

Results

The age of our patients was similar to the other studies focusing the bone status among cirrhotic patients. Most patients were men, but our sample had a higher proportion of women in comparison to previous studies. The reason is probably that more than half of our patients had hepatitis C, a disease that affects men and women, while many of the similar studies included more patients with alcoholic diseases, which affects more the men.

Although most patients had low MELD scores, the prevalence of bone disease was high. Of note, the rates of osteoporosis and osteopenia were similar to the studies with patients in the liver transplantation lists. The subjects' characteristics are described in Table 1. The prevalence of osteoporosis was higher in the lumbar spine, but the prevalence of osteopenia was higher in the femoral neck.

Table 1 - Baseline characteristics of the 129 cirrhotic outpatients evaluated

Male / Female ratio n (%)	77 / 52 (59.69%/40.31%)
Age (years)	55.88 ± 9.09
Cirrhosis etiology: Alcohol/viral hepatitis/other diseases§	73 / 36 / 20
MELD score, mean (range)	10.60 ± 3.99 (6.07 – 29.52)
Child-Pugh class (%) (A/B/C)	69% / 24.8% / 6.2%
BMD lumbar spine (g/cm ²), mean (range)	0.912 ± 0.18 (0.55 – 1.30)
Lumbar spine <i>t</i> -score, mean (range)	-1.51 ± 1.57 (-4.50 – 2.20)
BMD femoral neck (g/cm ²), mean (range)	0.93 ± 0.16 (0.46 – 1.28)
Femoral neck <i>t</i> -score, mean (range)	-0.97 ± 1.13 (-4.20 – 2.30)
Lumbar spine Osteoporosis / Osteopenia n (%)	34 (26.35%) / 46 (35.65%)
Femoral neck Osteoporosis / Osteopenia n (%)	9 (6.97%) / 54 (41.86%)
Handgrip strength (kg), mean (range)	25.97 ± 10.18 (2.00 – 58.00)
Serum calcium (mg/dL), mean (range)	9.42 ± 1.17 (7.50 – 20.10)
Urinary Calcium (mg/24 h), mean (range)	116.97 ± 119.80 (2.00 – 1020.00)
Serum magnesium (mg/dL), mean (range)	1.92 ± 0.28 (1.10 – 2.90)
Serum ammonia (µM/L), mean (range)	55.05 ± 63.09 (9.00 – 524.00)
25-hydroxyvitamin D (ng/mL), mean (range)	28.50 ± 7.81 (4.20 – 58.30)
C reactive protein (mg/dL), mean (range)	1.12 ± 1.34 (0.50 – 8.40)
PTH (pg/mL), mean (range)	45.11 ± 25.20 (9.79 – 127.00)
Albumin (g/L), mean (range)	3.86 ± 0.76 (2.00 – 5.50)

§ the other diseases were composed of 8 cases of autoimmune hepatitis, 6 of nonalcoholic steatohepatitis, 3 of biliary cirrhosis (1 primary and 2 after biliary surgeries) and 3 of cryptogenic cirrhosis. MELD= Model for End-stage Liver Disease; BMD= bone mineral density; PTH= parathyroid hormone.

The Pearson correlation analysis showed a strong correlation between the *t*-score values obtained from the lumbar spine and the femoral neck, confirming that the liver disease affects both these bones (Figure 1).

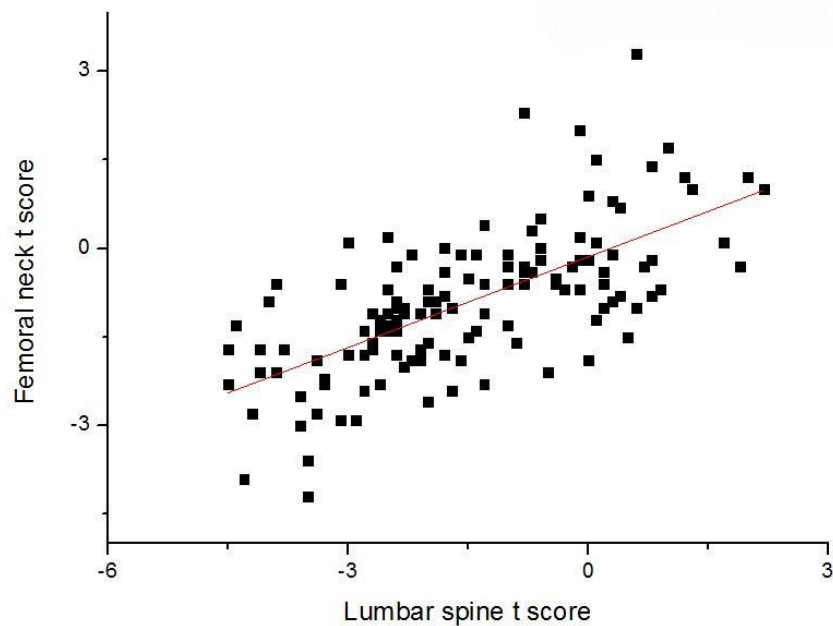


Figure 1 - The t-scores obtained from lumbar spine were plotted as a scatter graph against the ones obtained from femoral neck. The trend line is also showed. The Pearson correlation test confirmed the strong correlation between the variables ($R= 0.66$ and $p<0.01$)

Despite the correlation between BMD reductions in both parts, the different rates of osteoporosis and osteopenia indicate that the decrease occurs in dissimilar patterns according to the bone involved. As the presence of osteopenia was higher in the femoral neck and the osteoporosis was more common in the lumbar spine, these results suggest that the bone disorder is more aggressive in the vertebrae.

In the lumbar spine, the multivariate analysis revealed that low t scores were associated only with low handgrip strength values and high PTH levels (Table 2). Of note, the variables related to the liver disease severity did not remain as significant. This result demonstrates that even in the early stages of liver cirrhosis the bone disease can be already present in the lumbar spine.

Table 2 - Regression linear model adjusted to lumbar spine *t* score

Variable	β	p	95% CI	
Constant	-1.36	0.029	-2.58	-0.14
Handgrip strength	0.05	0.000	0.02	0.08
PTH	-0.01	0.033	-0.02	0.00
Vitamin D	-0.03	0.064	-0.07	0.00

Model selection was conducted beginning with all variables associated with the *t* score ($P \leq 0.05$), and then implementing backward selection (exclusion $P > 0.10$). The regression coefficients (β) and the corresponding 95% confidence intervals (CI) are shown. The coefficient of determination (R^2) was 13%. The p value (Shapiro-Wilk) was 0.172. PTH= parathyroid hormone.

The scatter graph and the Spearman correlation analysis depict the impact of the handgrip strength values on the bone health in the lumbar spine of the subjects, showing that lower strength values were associated to lower *t*-scores (Figure 2). The opposite was observed with the PTH levels, illustrating that higher PTH values were related to lower *t*-scores (Figure 3).

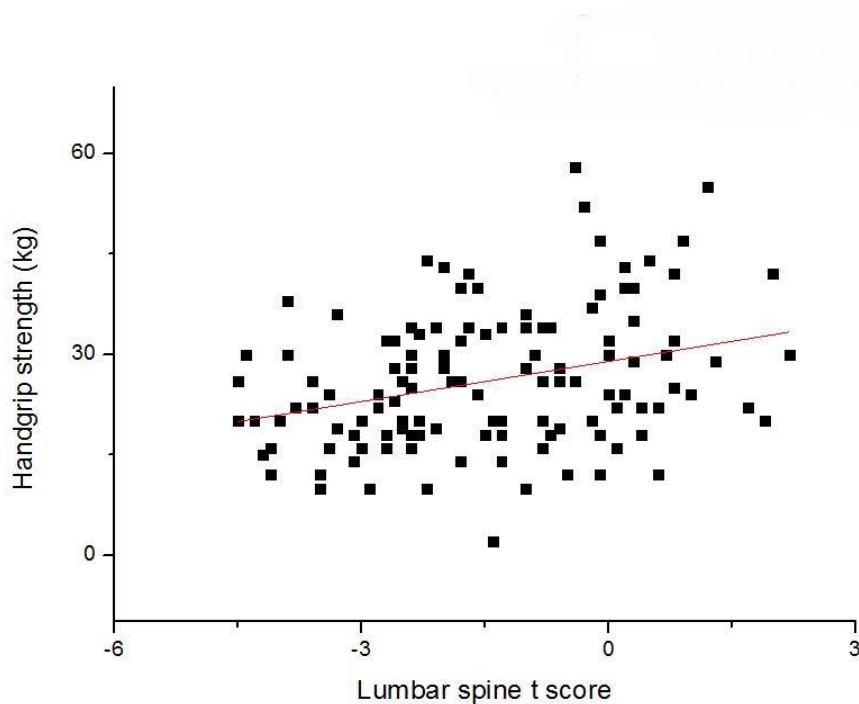


Figure 2 - The lumbar spine *t*-scores were plotted as a scatter graph against handgrip strength. The trend line is also showed. The Spearman correlation test confirmed the correlation between the variables ($R=0.30$ and $p<0.01$)

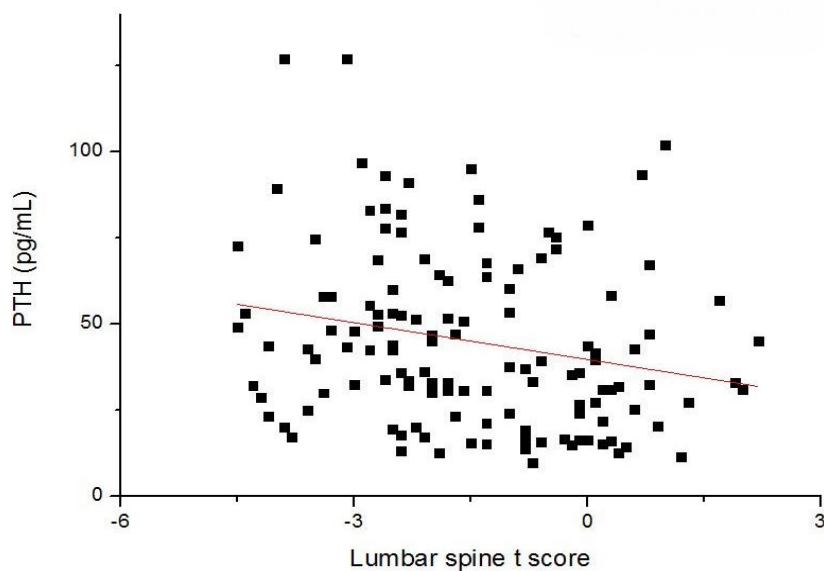


Figure 3 - The lumbar spine *t*-scores were plotted as a scatter graph against PTH levels. The trend line is also showed. The Spearman correlation test confirmed the inverse correlation between the variables ($R=-0.25$ and $p<0.01$).

In the femoral neck, the multivariate analysis revealed that low *t* scores were associated only with age, but had a tendency ($p=0.052$) to be found in the presence of ascites (Table 3). Once again, the other variables related to the liver function did not remain as significant. This result shows that even in the compensated cirrhosis the bone disease can be already present in the femoral neck of these patients.

Table 3 - Regression linear model adjusted to femoral neck *t* score

Variable	β	p	95% CI	
Constant	1.55	0.015	0.31	2.79
Age (years)	-0.04	0.000	-0.06	-0.02
Ascites	-0.44	0.052	-0.88	0.00

Model selection was conducted beginning with all variables associated with the *t* score ($P \leq 0.05$), and then implementing backward selection (exclusion $P > 0.10$). The regression coefficients (β) and the corresponding 95% confidence intervals (CI) are shown. The coefficient of determination (R^2) was 12%. The p value (Shapiro-Wilk) was 0.012.

The scatter graph and the Spearman correlation analysis depict the impact of age on the bone health in the femoral neck of the subjects (Figure 4).

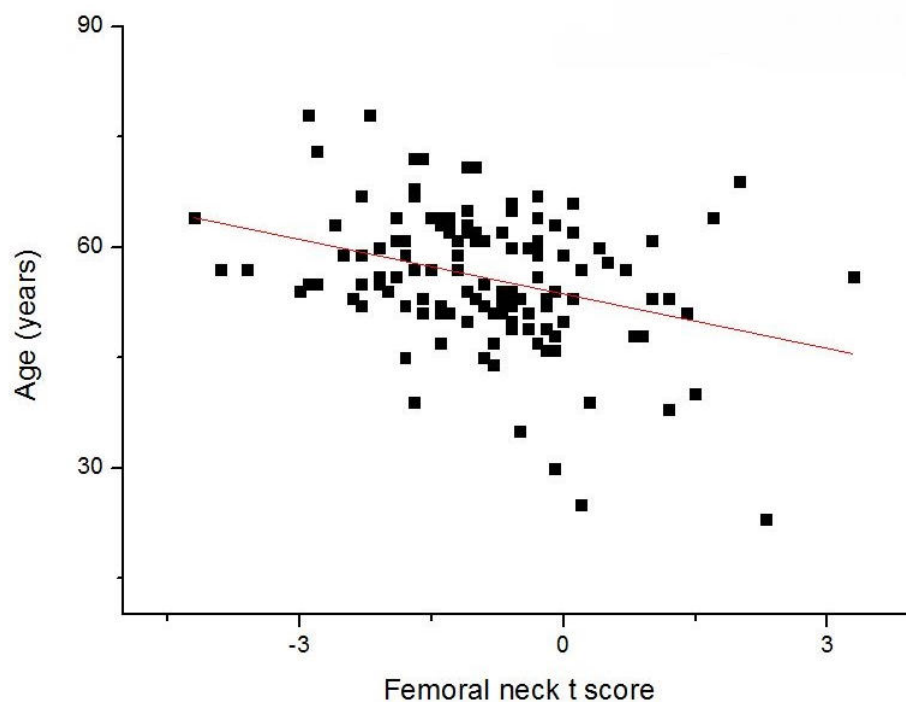


Figure 4 - The femoral neck *t*-scores were plotted as a scatter graph against age. The trend line is also showed. The Spearman correlation test confirmed the inverse correlation between the variables ($R= -0.30$ and $p<0.01$)

Discussion

It seems reasonable that in cases of severe liver insufficiency the bone disease would be more prominent. Accordingly, a previous paper showed that osteoporosis was found in 43% of 58 patients referred for liver transplantation (9). After this finding, a similar study of 104 pre-transplant patients found rates of osteopenia and osteoporosis of 34.6% and 11.5%, respectively (7). Another study including 74 cirrhotic patients and 16 controls showed that the cirrhosis severity was associated with changes in serum levels of 25-hydroxyvitamin D and testosterone, but not in the serum levels of osteocalcin and parathyroid hormone. The authors found an osteoporosis prevalence of 20%, and concluded that serum osteocalcin and lumbar BMD were significantly lower

in cirrhotic men than in controls, but not correlated with the clinical severity of cirrhosis (10).

These findings are part of a complex physiopathology involving cirrhosis-related bone disease. A study evaluating bone biopsies of 20 patients with decompensated alcoholic cirrhosis showed a delayed and impaired osteoblastic activity, leading to extended resorption surfaces covered by uncommonly thin layers of calcified collagen fibers. The authors concluded that the reduced osteoblastic activity associated with normal osteoclastic function seems to play a major role in the pathogenesis of alcoholic osteoporosis (17).

Another study on bone biopsies of 52 patients with alcoholic cirrhosis and 15 controls revealed a significantly lower trabecular bone volume in cirrhotics. Of note, these biopsies revealed that 41 of the 52 cirrhotic subjects presented osteoporosis (78.8%), which is an extremely high rate even in cirrhotic subjects. The levels of serum parathyroid hormone, 25-hydroxyvitamin D, calcitonin, FSH, LH, estradiol, testosterone, thyroid hormones, urinary cortisol, liver function tests, as well as serum and urinary calcium, phosphorus and magnesium were analyzed, but no correlation was found between the hormones and liver function tests, as occurred with the bone parameters (11). An additional study found that low levels of urinary deoxypyridinoline, a marker of bone resorption, was elevated in 56% of 113 cirrhotic patients and was associated with increasing cirrhosis severity and a higher osteoporosis prevalence, particularly in the lumbar spine, whereas hip-bone density was primarily affected by low 25-hydroxyvitamin D levels and was associated with secondary hyperparathyroidism in one third of these patients (8).

Vargas et al., who evaluated 486 patients, performed the largest retrospective study with cirrhotic patients on liver transplantation lists. The BMD was significantly reduced in the patients' vertebrae (osteoporosis in 23%, osteopenia in 40%) and less affected in their femoral bones (osteoporosis in 5%, osteopenia in 43%). Of note, 79% of these patients were men, whose MELD score was 14.6 ± 5.4 (7-33). Thus, most of them had decompensated cirrhosis (Child-Pugh A/B/C rates were 22%/51%/27%). The authors, by using logistic regression to find characteristics linked to the bone disease, found that the female sex, low

BMI and smoker status were associated with the bone disease. They suggested that bone densitometry must be included in the evaluation of all patients on the liver transplantation lists (2). As they evaluated only patients with advanced cirrhosis, this suggestion could not to be extrapolated to all cirrhotic patients. Therefore, other variables should be identified to formulate a more comprehensive recommendation including all cirrhotic patients.

The age distribution and the ratio between male/female subjects were similar between our current work and this previous study. On the other hand, as our patients were not limited to the liver transplantation list, most of them had compensated liver disease. Their MELD score was 10.6 ± 1.26 (6-29.5) and the respective proportions of Child-Pugh A/B/C were 69%/24.8%/6.2%. Even so, the rates of BMD reduction were similar to the findings of Vargas et al. Our patients had *t*-score reductions in both the lumbar vertebrae (osteoporosis of 26.35% and osteopenia of 35.65%) and femoral neck (osteoporosis of 6.97% and osteopenia of 41.86%). Although Wibaux *et al.* had previously reported a high prevalence of vitamin D insufficiency or deficiency, affecting 88% of their patients, in our sample only 14 subjects (10.8%) had levels below 20 ng/mL. The cause of this difference may be related to the fact that in this previous study most subjects had alcohol-induced cirrhosis and were on a liver transplantation list (12).

The similarities of bone conditions between compensated and decompensated cirrhotic patients lead to an important finding: the degree of liver dysfunction is not an appropriate marker for bone disease in these patients, a fact that necessitated the use of other patient characteristics and exams to estimate their risk of osteoporosis and osteopenia. As mentioned above, we already know that age, female sex and smoking were important as baseline risk factors for bone disease according to the previous studies in this setting. Additionally, studies in non cirrhotic individuals showed the role of handgrip strength as a predictor of bone disease (14,15,16). Therefore, we used the handgrip strength to evaluate its role in the bone diseases of cirrhotic patients.

Given that liver cirrhosis is a catabolic disease, severe complications can be predicted when these patients present signs of muscle atrophy. The

thickness of the transversal psoas muscle has been studied as a predictor of mortality in cirrhotic patients, independent of their MELD scores (18). In another study, handgrip strength in the lowest quintile for elderly people (14 kg or less for women and 24 kg or less for men) was considered indicative of decreased muscle strength. According to the authors' classification, patients in whom both muscle mass and muscle strength were decreased were categorized as having sarcopenia and those in whom only one parameter was decreased as having presarcopenia. The authors suggested that walking 5000 or more steps per day and maintaining a total energy intake of 30 kcal/ideal body weight may serve as a reference for lifestyle guidelines for compensated cirrhotic patients, because physical inactivity and low energy intake were associated with sarcopenia in the logistic regression model (19).

To compare the role of all the distinct variables in lumbar spine and femoral neck *t* scores, we applied backward procedures to find relevant alterations associated with a *t*-score reduction among the subjects. Adjusting the model for lumbar spine and femoral neck *t* scores, only the low handgrip strength and the high PTH levels showed a clear relation to a low lumbar spine *t* score. In addition, the analysis showed that only age was associated with a low femoral neck *t*-score. A femoral neck *t*-score reduction tended to be accompanied by the presence of ascites, but it could be an artifact due to the ascitic fluid, as previously mentioned by other authors (20).

In relation to PTH levels as a predictor of bone disease, our results are in agreement with the findings of a previous study of cirrhotic patients referred for liver transplantation. The authors showed that elevations in intact PTH values and the presence of cholestatic disease are risk factors for low BMD (21). Compared with our findings, the differences between the two studies were probably caused by the lower number of patients and the higher proportion of cholestatic diseases in the study of Bai *et al.* Furthermore, in their study the authors dosed the active form of PTH in their patients. Therefore, we hypothesize that in the clinical practice the dosage of intact PTH would not be strictly necessary and the "total" PTH levels could also be used.

In conclusion, as stated by previous studies showing the significance of muscle strength as a predictor of bone health in non cirrhotic patients, we have now shown for the first time that low handgrip strength can be a predictor of bone disease linked to cirrhosis. We also demonstrate that the bone impairment is already present in patients with compensated cirrhosis and the rates of osteoporosis and osteopenia in these patients can be similar than those findings in the liver transplantation list. As a consequence of our findings, we suggest that all cirrhotic patients be submitted to the handgrip strength exam as an initial evaluation of their bone status, and every cirrhotic patient with either lower values obtained in this exam or with high serum PTH levels be submitted to the bone densitometry for a more detailed evaluation.

Acknowledgments

The authors wish to thank Mr. Hélio Rubens C. Nunes for his help in carrying out the statistical analysis of this project. We also thank CAPES and PROPe/UNESP for supporting our research.

Competing interests

The authors declare that they have no competing interests.

References

- 1) Crawford BA, Labio ED, Strasser SI, McCaughan GW. Vitamin D replacement for cirrhosis-related bone disease. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol*. 2006 Dec;3(12):689-99.
- 2) Alcalde Vargas A, Pascasio Acevedo JM, Gutiérrez Domingo I, García Jiménez R, Sousa Martín JM, Ferrer Ríos MT, Sayago Mota M, et al. Prevalence and characteristics of bone disease in cirrhotic patients under evaluation for liver transplantation. *Transplant Proc*. 2012;44(6):1496-8.

- 3) Loria I, Albanese C, Giusto M, Galtieri PA, Giannelli V, Lucidi C, Di Menna S, et al. Bone disorders in patients with chronic liver disease awaiting liver transplantation. *Transplant Proc.* 2010;42(4):1191-3.
- 4) Javed M, Saeed A, Khan IM, Hameed K, Rehman S, Khattak AK, Ahmad I, et al. Frequency of osteoporosis in patients with cirrhosis due to hepatitis B and hepatitis C: a study of 100 cases. *J Ayub Med Coll Abbottabad.* 2009;21(3):51-3.
- 5) Monegal A, Navasa M, P Peris , Alvarez L, Pons F, J Rodés, Guañabens N. Serum osteoprotegerin and its ligand in cirrhotic patients referred for orthotopic liver transplantation: relationship with metabolic bone disease. *Liver Int.* 2007;27(4):492-7.
- 6) Floreani A, A mega, Camozzi V, V Baldo, Plebani M, P Burra, Luisetto G. Is osteoporosis a peculiar association with primary biliary cirrhosis? *World J Gastroenterol.* 2005 Sep 14;11(34):5347-50.
- 7) Sokhi RP, Anantharaju A, Kondaveeti R, Creech SD, Islam KK , Van Thiel DH . Bone mineral density among cirrhotic patients awaiting liver transplantation. *Liver Transpl.* 2004 May;10(5):648-53.
- 8) Crawford BA, Kam C, Donaghy AJ, McCaughan GW. The heterogeneity of bone disease in cirrhosis: a multivariate analysis. *Osteoporos Int.* 2003 Dec;14(12):987-94. Epub 2003 Sep 19.
- 9) Monegal A, Navasa M, Guañabens N, P Peris, Pons F, Martinez de Osaba MJ, Rimola A, et al. Osteoporosis and bone mineral metabolism disorders in cirrhotic patients referred for orthotopic liver transplantation. *Calcif Tissue Int.* 1997;60(2):148-54.
- 10) Chen CC, Wang SS, Jeng FS, Lee SD. Metabolic bone disease of liver cirrhosis: is it parallel to the clinical severity of cirrhosis? *J GastroenterolHepatol.* 1996 May;11(5):417-21.
- 11) Jorge Hernandez-JA, Gonzalez-Reimers CE, Torres Ramirez-A, Santolaria-Fernandez, Gonzalez-Garcia C, Batista-Lopez JN, Pestana Pestana-M, et al.

- Bonechanges in alcoholic liver cirrhosis. A histomorphometrical analysis of 52 cases. *Dig Dis Sci*. 1988;33(9):1089-95.
- 12) Wibaux C, Legroux-Gerot I, Dharancy S, Boleslawski E, Declerck N, Canva V, Mathurin P, et al. Assessing bone status in patients awaiting liver transplantation. *Joint Bone Spine*. 2011;78(4):387-91.
 - 13) Collier J. Bone disorders in chronic liver disease. *Hepatology*. 2007 Oct;46(4):1271-8.
 - 14) Kim SW, Lee HA, Cho EH. Low handgrip strength is associated with low bone mineral density and fragility fractures in postmenopausal healthy Korean women. *J Korean Med Sci*. 2012;27(7):744-7.
 - 15) Rikkonen T, Sirola J, Salovaara K, Tuppurainen M, Jurvelin JS, Honkanen R, Kröger H. Muscle strength and body composition are clinical indicators of osteoporosis. *Calcif Tissue Int*. 2012;91(2):131-8.
 - 16) Cheung CL, Tan KC, Bow CH, Soong CS, Loong CH, Kung AW. Low handgrip strength is a predictor of osteoporotic fractures: cross-sectional and prospective evidence from the Hong Kong Osteoporosis Study. *Age (Dordr)*. 2012;34(5):1239-48.
 - 17) Chappard D, Plantard B, Petitjean M, Alexandre C, Riffat G. Alcoholic cirrhosis and osteoporosis in men: a light and scanning electron microscopy study. *J Stud Alcohol*. 1991;52(3):269-74.
 - 18) Durand F, Buyse S, Francoz C, Laouénan C, de Bruno O, Belghiti J, Moreau R, et al. Prognostic value of muscle atrophy in cirrhosis using psoas muscle thickness on computed tomography. *J Hepatol*. 2014;60(6):1151-7.
 - 19) Hayashi F, Matsumoto Y, Momoki C, Yuikawa M, Okada G, Hamakawa E, Kawamura E, et al. Physical inactivity and insufficient dietary intake are associated with the frequency of sarcopenia in patients with compensated viral liver cirrhosis. *Hepatol Res*. 2013;43(12):1264-75
 - 20) Labio ED, Del Rosario DB, Strasser SI, McCaughan GW, Crawford BA. Effect of ascites on bone density measurement in cirrhosis. *J Clin Densitom*. 2007;10(4):391-4.

- 21) Bai XL, Liang TB, Wu LH, Li DL, Geng L, Wang WL, Shen Y, et al. Elevation of intact parathyroid hormone level is a risk factor for low bone mineral density in pretransplant patients with liver diseases. *Transplant Proc.* 2007;39(10):3182-5.

CAPÍTULO 12

ANEXOS

12.1 Termo de consentimento livre e 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 DE CORRELAÇÃO ENTRE PERDA DE MASSA ÓSSEA E ESTADO NUTRICIONAL EM PORTADORES DE CIRROSE”, realizada pela pesquisadora Lívia Alves Amaral Santos, nutricionista, sob a orientação do Prof. Dr. Fernando Gomes Romeiro, médico, com o objetivo de avaliar o estado nutricional e perda de massa óssea (osteoporose) em portadores de cirrose, buscando encontrar subgrupos de maior risco para doenças ósseas.

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;
- 2) Avaliação da perda de massa óssea por meio de exames específicos- densitometria óssea;
- 3) Exames de sangue;
- 4) Realização de medidas corporais, dobras cutâneas e handgrip para avaliação do estado nutricional;

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 por meio 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, por meio do fone: (14) 3880-1608/3880-1609.

Eu, _____, aceito participar do projeto: “Análise de correlação entre perda de massa óssea e estado nutricional em portadores de cirrose”. 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) 3880-1171E-mail: livia.nutricao@gmail.com

Orientador: Prof. Dr. Fernando Gomes Romeiro

Faculdade de Medicina de Botucatu – Depto de Clínica Médica, fone (14) 3880-1171E-mail: fgromeiro@fmb.unesp.br

12.2 Protocolo de Coleta de Dados

PROTOCOLO DE COLETA DE DADOS:

DADOS PESSOAIS:

NOME: _____
RG: _____
DATA DE NASCIMENTO: ____/____/____ IDADE: _____
CIDADE: _____
TELEFONE: _____ PROFISSÃO: _____

HISTÓRIA CLÍNICA:

DIAGNÓSTICOS: _____

MEDICAMENTOS: _____

SUPLEMENTOS ALIMENTARES: () SIM () NÃO
QUAL? QUANTAS VEZES? DESDE QUANDO?

ASCITE: () AUSENTE () DISCRETA () MODERADA () GRAVE
EDEMA: () AUSENTE () 1 +/4+ () 2 +/4+ () 3 +/4+ () 4 +/4+
EHPS: () AUSENTE () GRAU 1 () GRAU 2 () GRAU 3 () GRAU 4
() HDA () PBE DATA(S) : _____

OUTRAS: _____

INGESTÃO HÍDRICA: _____

HÁBITO INTESTINAL: _____

FREQUÊNCIA: _____ QUANTIDADE: _____ TIPO: _____

PERÍODO EM ABSTINÊNCIA: _____

TABAGISMO: () SIM () NÃO

FREQUÊNCIA: _____ QUANTIDADE: _____

ATIVIDADE FÍSICA: () SIM () NÃO

FREQUÊNCIA: _____ DURAÇÃO: _____

AVALIAÇÃO ANTROPOMÉTRICA: DATA: ____/____/____

Peso	Estatura	IMC	CB	DCT	AMBc	Handgrip

AVALIAÇÃO LABORATORIAL:

DATA: ____/____/____

PCR	Amônia	Albumina	Calciúria	Ca	Vit D	Mg	PTH	BT	Cr	RNI

MELD: _____

Child-Pugh: _____

DXA (AVALIAÇÃO ÓSSEA):

T-ESCORE LOMBAR: _____

T-ESCORE QUADRIL: _____

 NORMAL NORMAL OSTEOPENIA OSTEOPENIA OSTEOPOROSE OSTEOPOROSEOutros resultados da *DXA*:

12.3 Comprovante de aprovação do trabalho pelo comitê de ética



Universidade Estadual Paulista
Faculdade de Medicina de Botucatu

Distrito Rubião Junior, s/nº - Botucatu - S.P.
CEP: 18.618-970
Fone/Fax: (0xx14) 3811-6143
e-mail secretaria: capellup@fmb.unesp.br
e-mail coordenadoria: tsarden@fmb.unesp.br



37

Registrado no Ministério da Saúde
em 30 de abril de 1997

Botucatu, 05 de novembro de 2012

Of. 531/2012

Ilustríssima Senhora
Prof^ª. Dr^ª. Paula Schmidt Azevedo Gaiolla
Departamento de Clínica Médica da
Faculdade de Medicina de Botucatu

Prezada Dr^ª. Paula,

De ordem do Senhor Coordenador, informo que o Projeto de Pesquisa (Protocolo CEP 4403-2012) Análise de correlação entre perda de massa óssea e estado nutricional em portadores de cirrose, a ser conduzido por Livia Alves Amaral Santos, orientada por Vossa Senhoria, co-orientada por Fernando Gomes Romeiro, com a colaboração de Carlos Antônio Caramori, Letícia de Campos Franzoni e Mariana de Souza Dorna, recebeu do relator parecer favorável, aprovado em reunião de 05/11/2012.

Situação do Projeto: **APROVADO**. Os pesquisadores deverão apresentar ao CEP ao final da execução do Projeto o "Relatório Final de Atividades".

Atenciosamente,

Alberto Santos Capelluppi
Secretário do CEP

12.4 Comprovante de mudança de orientador



Programa de Pós-Graduação em Fisiopatologia em Clínica Médica



PROCESSO No.

INTERESSADO: LIVIA ALVES AMARAL SANTOS

ASSUNTO: transferência de orientador

PARECER:

"Ad referendum" do Conselho do Programa, manifesto-me favoravelmente à solicitação de transferência de orientador, transferindo da Profa. Dra. Paula Schmidt Azevedo Gaiolla para o Prof. Dr. Fernando Gomes Romeiro, conforme documentos encaminhados pelo aluno.

Botucatu, 27 de agosto de 2013.

A handwritten signature in black ink, appearing to read "Katashi Okoshi".

Dr. Katashi Okoshi

Coordenador do Programa de Pós-Graduação em
Fisiopatologia em Clínica Médica

12.5 Comprovante de mudança de título pelo comitê de ética



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
"JÚLIO DE MESQUITA FILHO"
Campus de Botucatu



MUDANÇA DE TÍTULO EM PROJETO DE PESQUISA*

Objetivo Acadêmico: Dissertação de Mestrado

Título constante no parecer inicial de aprovação:

Análise de correlações entre a perda de massa óssea e estado nutricional em portadores de câncer

Título final:

Análise das prevalências de osteoporose e das principais falhas ósseas à perda óssea em portadores de câncer

Data da reunião do CEP que aprovou o parecer inicial: 05/11/2012

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


Nome/assinatura do Orientador(a)

Fernando Gomes Romeiro


Nome/assinatura do Orientador(a)

11.23.07/6.25.15.000002 DIRETEÇÃO DE PESQUISA 116 - UNESP