

RESSALVA

Atendendo solicitação do(a)
autor(a), o texto completo desta tese
será disponibilizado somente a partir
de 27/02/2021.



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

Lívia Alves Amaral Santos

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

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

Orientador: Prof. Dr. Fernando Gomes Romeiro

**Botucatu
2019**

Lívia Alves Amaral Santos

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

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

Orientador: Prof. Dr. *Fernando Gomes Romeiro*

Botucatu
2019

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

Santos, Livia Alves Amaral.

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

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

Orientador: Fernando Gomes Romeiro

Capes: 40101118

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

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

Lívia Alves Amaral Santos

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

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

Orientador: Prof. Dr. Fernando Gomes Romeiro

Comissão examinadora:

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

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

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

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

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

Botucatu, 25 de janeiro de 2019.

Dedicatória

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

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

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

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

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

Agradecimento Especial

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

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

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

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

Agradecimientos

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Sumário

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

Lista de Tabelas

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

Lista de Quadros

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

Lista de Ilustrações

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

Lista de Abreviaturas e Siglas

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

Lista de Símbolos

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

Resumo

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

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

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

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

Abstract

Capítulo 8 - Conclusões

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

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

Capítulo 9 – Referências

1. Paggiosi MA, Peel N, McCloskey E, Walsh JS, Eastell R. Comparison of the effects of three oral bisphosphonate therapies on the peripheral skeleton in postmenopausal osteoporosis: the TRIO study. *Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA* 2014; 25(12): 2729-41.
2. Lanza FL, Hunt RH, Thomson AB, Provenza JM, Blank MA. Endoscopic comparison of esophageal and gastroduodenal effects of risedronate and alendronate in postmenopausal women. *Gastroenterology*. 2000 Sep;119(3):631-8.
3. Lundell LR, Dent J, Bennett JR, Blum AL, Armstrong D, Galmiche JP, et al. Endoscopic assessment of oesophagitis: clinical and functional correlates and further validation of the Los Angeles classification. *Gut*. 1999;45(2):172-80.
4. Inokuchi K. The general rules for recording endoscopic findings on esophageal varices. *Jpn J Surg*. 1980;10:84-7.
5. Spina G, Arcidiacono R, Bosch J, Pagliaro L, Burroughs A, Santambrogio R, et al. Gastric endoscopic features in portal hypertension: final report of a consensus conference, Milan, Italy, September 19, 1992. *J Hepatol*. 1994;21(3):461-7.
6. Tytgat GN. The Sydney System: endoscopic division. Endoscopic appearances in gastritis/duodenitis. *J Gastroenterol Hepatol*. 1991;6(3):223-34.
7. Sakita T. Endoscopy in diagnosis of early gastric cancer. *Clin Gastroenterol*. 1973;(2):345-60.
8. Kanis JA, Melton LJ, Christiansen C, Johnston CC, Khaltav N. The diagnosis of osteoporosis. *J Bone Miner Res*. 1994;9(8):1137-41.
9. Chinnaratha MA, Chaudhary S, Doogue M, McCormick RJ, Woodman RJ, Wigg AJ. Prevalence of hepatic osteodystrophy and vitamin D deficiency in cirrhosis. *Intern Med J*. 2015 Dec;45(12):1230-5.
10. Hayashi M, Abe K, Fujita M, Okai K, Takahashi A, Ohira H. Association between sarcopenia and osteoporosis in chronic liver disease. *Hepatol Res*. 2018 Oct;48(11):893-904.
11. Guanabens N, Parés A. Osteoporosis in chronic liver disease. *Liver Int*. 2018 May;38(5):776-785.
12. Yurci A, Kalkan AO, Ozbakir O, Karaman A, Torun E, Kula M, et al. Efficacy of different therapeutic regimens on hepatic osteodystrophy in chronic viral liver disease. *European journal of gastroenterology & hepatology* 2011; 23(12): 1206-12.
13. Lopez-Larramona G, Lucendo AJ, Gonzalez-Castillo S, Tenias JM. Hepatic osteodystrophy: An important matter for consideration in chronic liver disease. *World journal of hepatology* 2011; 3(12): 300-7.
14. Muhsen IN, AlFreihi O, Abaalkhail F, AlKhenizan A, Khan M, Eldali A, et al. Bone mineral density loss in patients with cirrhosis. *Saudi J Gastroenterol*. 2018 Nov-Dec; 24(6):342-347.
15. Karoli Y, Karoli R, Fátima J, Manhar M. Study of Hepatic Osteodystrophy in Patients with Chronic Liver Disease. *J Clin Diagn Res*. 2016 Aug;10(8):OC31-4.
16. Mahmoudi A, Sellier N, Reboul-Marty J, Chalès G, Lalatonne Y, Bourcier V, et al. Bone mineral density assessed by dual-energy X-ray absorptiometry in patients with viral or alcoholic compensated cirrhosis. A prospective study. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. 2011 Nov;35(11):731-7.
17. Corey KE, Kaplan LM. Obesity and liver disease: the epidemic of the twenty-first century. *Clin Liver Dis*. 2014 Feb;18(1):1-18.

18. Everhart JE, Lok AS, Kim HY, Morgan TR, Lindsay KL, Chung RT, et al. Weight-related effects on disease progression in the hepatitis C antiviral long-term treatment against cirrhosis trial. *Gastroenterology*. 2009 Aug;137(2):549-57.
19. Raynard B, Balian A, Fallik D, Capron F, Bedossa P, Chaput JC, et al. Risk factors of fibrosis in alcohol-induced liver disease. *Hepatology*. 2002 Mar;35(3):635-8.
20. Berzigotti A, Garcia-Tsao G, Bosch J, Grace ND, Burroughs AK, Morillas R, et al. Obesity is an independent risk factor for clinical decompensation in patients with cirrhosis. *Hepatology*. 2011 Aug;54(2):555-61.
21. Lupoli R, Di Minno A, Spadarella G, Ambrosino P, Panico A, Tarantino L, et al. The risk of osteoporosis in patients with liver cirrhosis: a meta-analysis of literature studies. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2016; 84(1): 30-8.
22. Guanabens N, Pares A. Management of osteoporosis in liver disease. *Clinics and research in hepatology and gastroenterology* 2011; 35(6-7): 438-45.
23. Collier JD, Ninkovic M, Compston JE. Guidelines on the management of osteoporosis associated with chronic liver disease. *Gut* 2002; 50 Suppl 1: ii-9.
24. Gatta A, Verardo A, Di Pascoli M, Giannini S, Bolognesi M. Hepatic osteodystrophy. *Clinical cases in mineral and bone metabolism: the official journal of the Italian Society of Osteoporosis, Mineral Metabolism, and Skeletal Diseases* 2014; 11(3): 185-91.
25. Gu J mei, Wang L, Lin H, Chen D cai, Tang H, Jin X lan, et al. The efficacy and safety of weekly 35-mg risedronate dosing regimen for Chinese postmenopausal women with osteoporosis or osteopenia : 1-year data. *Acta Pharmacol Sin*. 2015;36(7):841-6.
26. Camacho P, Petak S, Binkley N, Clarke B, Harris S, Hurley D, et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology clinical practice guidelines for the diagnosis and treatment of postmenopausal osteoporosis - 2016. *Endocr Pr*. 2016;22:1-42.
27. Jagpal A, Saag KG. How to use bisphosphonates safely and optimally. *Rheumatology (Oxford)*. 2018 Nov 1;57(11):1875-1876.
28. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines on nutrition in chronic liver disease. *J Hepatol*. 2019 Jan;70(1):172-193.
29. Mateo Pascual C, Julián Viñals R, Castell Alcalá MV, Queipo R, Otero Piume A. Evaluation of adherence to treatment with calcium and vitamin D in the elderly in a basic health area. *Revista de calidad asistencial : organo de la Sociedad Espanola de Calidad Asistencial* 2016; 31(1): 10-7.
30. Kim KM, Choi HS, Choi MJ, Chung HY. Calcium and Vitamin D Supplementations: 2015 Position Statement of the Korean Society for Bone and Mineral Research. *Journal of bone metabolism* 2015; 22(4): 143-9.
31. Waldman T, Sarbaziha R, Merz CN, Shufelt C. Calcium Supplements and Cardiovascular Disease: A Review. *American journal of lifestyle medicine* 2015; 9(4): 298-307.
32. Bolland MJ, Leung W, Tai V, Bastin S, Gamble GD, Grey A, et al. Calcium intake and risk of fracture: systematic review. *BMJ* 2015; 351: h4580.

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