

Desmistificando o diagnóstico e manejo da osteodistrofia hepática na colestase e outras hepatopatias

Demystifying the diagnosis and management of hepatic osteodystrophy in cholestasis and other liver diseases

Liliana Sampaio Costa Mendes¹

¹Médica Gastroenterologista do Instituto Hospital de Base do Distrito Federal (IHBDF) e da Gastro&Procto Biocardios, Doutora em Gastroenterologia Clínica pela Universidade de São Paulo (USP). Contato: mendeshiliana2@gmail.com.br

RESUMO

A osteodistrofia hepática (OH) envolve a presença de osteoporose, osteopenia ou, menos frequentemente, osteomalácia que acomete hepatopatas e esse termo é bastante controverso. Há falta de consenso na literatura sobre o que é considerado hepatopatia nesse contexto. A hepatopatia crônica se relaciona à maior perda óssea. No Brasil, a primeira densitometria óssea é indicada em idades mais avançadas e a cirrose não é contemplada como um fator de risco de osteopenia e osteoporose. Temos que nos preocupar com a baixa densidade mineral óssea não só na hepatopatia crônica, mas principalmente na cirrose, sobretudo se a causa desta for a colestase. É preciso estimar a massa óssea e agir antes de um possível transplante hepático, já que este traria ainda mais consequências deletérias à massa óssea devido ao uso incorporado de corticoides durante a imunossupressão. A proposta desse artigo é desmistificar a condução da investigação e tratamento da OH nas hepatopatias colestáticas e não colestáticas através de revisão de literatura.

Palavras chave: Cirrose, Osteoporose, Osteopenia

ABSTRACT

Hepatic osteodystrophy (OH) involves the presence of osteoporosis, osteopenia, or, less frequently, osteomalacia that affects liver disease and this term is very controversial. There is a lack of consensus in the literature on what is considered liver disease in this context. Chronic liver disease is associated with increased bone loss. In Brazil, the first bone densitometry is indicated at more advanced ages and cirrhosis is not considered as a risk factor for osteopenia and osteoporosis. We have to worry about low bone mineral density not only in chronic liver disease but especially in cirrhosis, especially if cholestasis is the cause. It is necessary to estimate the bone mass and to act before a possible liver transplant, since this would bring even more deleterious consequences to the bone mass due to the incorporated use of corticosteroids during the immunosuppression. The purpose of this article is to demystify the conduction of the investigation and treatment of OH in cholestatic and non - cholestatic liver diseases, through literature review.

Key words: Cirrhosis, Osteoporosis, Osteopenia

SIGLAS

Osteodistrofia hepática (OH)
 Colangite Biliar Primária (CBP)
 Colangite Esclerosante Primária (CEP)
 Unidades Básicas Multicelulares (UBM)
 Paratormônio (PTH)
 Índice de Massa Corpórea (IMC)
 Ácido Litocólico (LCA)
 Fator Nuclear Kappa B (RANKL)
 Osteoprotegerina (OPG)
 Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT)
 Associação Americana de Gastroenterologia (AGA)

INTRODUÇÃO

A osteodistrofia hepática (OH) envolve a presença de osteoporose, osteopenia ou, menos frequentemente, osteomalácia que acomete hepatopatas e esse termo tem sido considerado controverso. Há falta de consenso na literatura sobre o que é considerado hepatopatia nesse contexto. A doença crônica do fígado é associada a diversas etiologias que levam à inflamação por período superior a seis meses podendo levar à conseqüente fibrose hepática com função hepática preservada ou cirrose que pode vir associada à função do fígado normal ou alterada. Não existe uma etiologia da cirrose que pareça estar vinculada à maior perda óssea, com exceção da cirrose de causa biliar¹. Na doença crônica do fígado as análises de massa óssea não são realizadas apenas em cirróticos, com variáveis graus de função hepática, mas também em pacientes pré-cirróticos, transplantados de fígado e portadores de colestase².

Há ampla divulgação de que a colestase crônica é causa de perda óssea em pacientes com Colangite Biliar Primária (CBP). Essa perda óssea na colestase pode ser pior em pacientes com hepatopatia avançada³. De fato, a concentração sérica de albumina é menor em portadores de osteoporose por CBP quando comparados aos pacientes osteoporóticos sem CBP⁵.

A alteração do metabolismo ósseo ocorre em mais de 77% das hepatopatias avançadas por Colangi-

te Esclerosante Primária (CEP) e CBP resulta em impacto na qualidade de vida, mais fraturas e maior gasto econômico⁵.

Temos que nos preocupar com a OH não só na hepatopatia crônica, mas principalmente na cirrose, sobretudo se a causa desta for a colestase. É preciso estimar a massa óssea e agir antes de um possível transplante hepático, já que este traria ainda mais conseqüências deletérias à massa óssea devido ao uso incorporado de corticoides durante a imunossupressão. A proposta desse artigo é desmistificar a condução da investigação e tratamento da OH nas hepatopatias colestatas e não colestatas.

MÉTODOS

Esse trabalho foi elaborado a partir de uma revisão da literatura sobre distúrbios envolvendo a massa óssea em cirróticos e hepatopatas crônicos não cirróticos nas bases de dados Pubmed e Lillacs, no período entre 1990 e 2005. As palavras-chave utilizadas foram “osteodistrofia hepática” e “osteoporose cirróticas” e suas correspondentes em inglês, “liver osteodystrophy” e “cirrotic osteoporosis”. Somando-se todas as bases de dados, foram encontrados 260 artigos, notou-se que alguns deles se repetiram nas diferentes bases e outros não preenchiem os critérios deste estudo. Após a leitura dos títulos dos artigos, foram escolhidos artigos mais relevantes que versavam sobre conceito, classificação, etiopatogenia, diagnóstico e tratamento da baixa densidade óssea em cirróticos.

Prevalência da Osteodistrofia hepática:

Existe grande heterogeneidade na seleção de casos nas publicações sobre OH, que consideram tanto estudos seccionais quanto longitudinais. Portanto há variabilidade na prevalência de osteoporose que ocorre em 20 a 60% daqueles com doença hepática crônica, enquanto as fraturas osteoporóticas acometem de 6 a 35% dos hepatopatas crônicos^{6,7}. Fraturas ósseas são mais frequentes em portadores de cirrose do que na população em geral, mesmo após ajustado para sexo, colestase e elevado consumo de álcool¹. A osteopenia é relatada em 44% de pacientes com cirrose hepática viral enquanto que a osteoporose foi descrita em 20% destes⁶. Não somente as fraturam mas também a osteoporose é mais frequente em pacientes com cirrose hepática do que na população em geral, mesmo na ausência de colestase ou abuso de álcool⁸.

Em uma metanálise comparando 1643 portadores de CBP com 10.921 controles observou-se que na CBP, o risco de osteoporose era 2.79 vezes maior nos pacientes com CBP quando comparado com participantes sem CBP³.

Na Colangite Biliar Primária (CBP), fraturas estão descritas como associadas à osteoporose, osteopenia, que por sua vez, se correlacionam com a severidade da doença hepática em maior grau do que com a menopausa^{9,10}. Em pacientes com colestase crônica, foi relatada a prevalência de OH de 37% mais pronunciada em coluna lombar⁹.

No Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para tratamento de osteoporose vigente no Brasil, chama-se a atenção para o risco de osteoporose nos portadores de CBP, mas sem nenhuma menção para o risco de osteoporose em hepatopatas ou cirróticos de outras etiologias¹¹.

Metas diagnósticas na OH:

A prevenção de fraturas osteoporóticas é a grande meta dos reumatologistas e ortopedistas nos pacientes não hepatopatas. Frequentemente, portadores de cirrose queixam-se de lombalgia, mas, a suspeita de que essa queixa esteja ligada à OH ainda é insuficiente para atingir essa meta nos cirróticos. As fraturas osteoporóticas ocorrem em 13 a 21% dos pacientes com colestase crônica (CBP e CEP)^{10,12}.

Um fato relevante é que as fraturas podem acontecer tanto na osteopenia quanto na osteopo-

rose e, como ambas estão envolvidas no conceito de OH, há sinalização de que o rastreamento diagnóstico de fraturas osteoporóticas e prevenção destas devam ser instituídos também para cirróticos^{13,14}. A Organização Mundial de Saúde preconiza a estimativa do risco de fraturas osteoporóticas através do instrumento FRAX (Figura 1), de fácil aplicação e que utiliza as seguintes variáveis: idade, gênero, peso, altura, fraturas prévias no paciente ou nos pais destes, tabagismo atual, uso de glicocorticoides, artrite reumatoide, osteoporose secundária, consumo de álcool e valores da Densitometria óssea. Deveremos tentar proteger também os hepatopatas do risco de fraturas osteoporóticas, sobretudo se são cirróticos de causa colestática.

Figura 1

Instrumento utilizado para prever risco de fraturas em pacientes com mais de 40 anos

The screenshot displays the FRAX web application interface. At the top, it says 'FRAX Instrumento de Avaliação do risco de fratura da OMS'. Below this, there are navigation tabs: 'Inicial', 'Instrumento de cálculo', 'Gráficos de papel', 'FAQ', 'Referências', and 'Português'. The main heading is 'Instrumento de cálculo'. A sub-heading reads: 'Por favor, responda as perguntas abaixo para calcular a probabilidade de fratura nos próximos 10 anos com DMO'. The user's details are: País: Reino Unido, Nome/ID: LILIANA. The questionnaire consists of 12 items: 1. Idade (47), 2. Gênero (Feminino), 3. Peso (60 kg), 4. Altura (160 cm), 5. Fratura prévia (Não), 6. País com Fratura de quadril (Não), 7. Tabagismo atual (Não), 8. Glicocorticóides (Não), 9. Artrite reumatóide (Não), 10. Osteoporose secundária (Não), 11. Alcool 3 ou mais unidades/dia (Não), 12. Densidade óssea do colo do fêmur (T-escore: 0.8). A summary box shows: IMC: 23.4, Probabilidade de fratura nos próximos 10 anos (%): Fratura maior por osteoporose: 2.7, Fratura de quadril: 0.0. On the right, there are conversion tools for weight (libras to kg) and height (polegadas to cm). At the bottom right, it says '04315953 Indivíduos avaliados para risco de fratura desde 1 de junho de 2011' and 'www.nos.org.uk National Osteoporosis Society'.

Metabolismo ósseo nas hepatopatias

O metabolismo ósseo tanto em hepatopatas quanto em não hepatopatas é regido pelos osteoclastos que estimulam a reabsorção óssea, formando lacunas que serão preenchidas em paralelo aos osteoblastos, que estimulam a formação óssea. A subsequente mineralização osteoide nos sítios de remodelamento é mensurada em Unidades Básicas Multicelulares (UBM). Vários fatores afetam o funcionamento da UBM como Paratormônio (PTH), Vitamina D ativa, cálcio, fósforo, IGF-1, TGF- e esteroides gonadais. A maior controvérsia sobre as causas de osteoporose na doença hepática crônica é se esta é causada por menor formação óssea ou por maior reabsorção óssea¹⁵.

A etiologia da OH é pouco compreendida e parece variar de acordo com o tipo, severidade e progressão da doença hepática associado a outros fatores da população estudada ². Em não hepatopatas, existem fatores de risco para osteoporose conhecidos conforme demonstrado na tabela 1 ¹⁴.

Tabela 1

Fatores de risco de osteoporose na população não hepatopata

Coeficiente	Valor 1	2 vezes	4 vezes	8 vezes	Absoluto
Gênero	Masculino		Feminino		
Etnia	Negra	Parda	Branca	Amarela	
Idade	20	50	60	70	80
IMC	> 30	27 a 30	24 a 27	20 a 24	
Idade menop.	> 52	48 a 52	44 a 48	Até 44	
FxOP Prévia			QQ FxOP	Vért.	Fêmur
FxOP Pais		Outras	Vért.	Fêmur	
Hábitos	Tabaco	Álcool	Café		
Ativ. física	Diária	Frequente	Ocasional	Sedentária	
ISDA			Anticonv.	Artr. reum.	Corticoter.

Os efeitos deletérios do LCA podem piorar em pacientes com hipoalbuminemia, com é visto na colestase avançada. In vitro, o ácido ursodeoxicólico demonstrou ser capaz de promover a diferenciação osteoblástica e mineralização, além de neutralizar efeitos tóxicos da bilirrubina e LCA nas células osteoblásticas ⁵.

Provavelmente a OH envolve correlação com todos esses fatores além dos fatores específicos atribuídos à hepatopatia.

Sabemos que na hepatopatia crônica existem fatores relacionados à inibição de formação óssea pelos osteoblastos (deficiência de IGF-1, hiperbilirrubinemia, deficiência de vitamina D, hipogonadismo, uso de corticoides, alcoolismo, sobrecarga de ferro) e maior estímulo à reabsorção óssea (redução de vitamina K, hipogonadismo, uso de corticoides), conforme ilustrado na Figura 2 ^{2,8}. O IGF-1 está envolvido na proliferação e diferenciação osteoblástica e a sua deficiência, comum na hepatopatia crônica, causa disfunção osteoblástica e osteopenia ¹⁶.

A bilirrubina indireta atrapalha a função osteoblástica in vitro, de forma reversível ¹⁶. O ácido litocólico é um ácido biliar secundário monohidroxilado que tem efeitos danosos nos osteoblastos humanos³. O ácido Litocólico (LCA) retido na colestase, além de danificar os osteoblastos, age como análogo da vitamina D que interfere com o receptor da vitamina D, levando à menos expressão de genes envolvidos na formação óssea ⁵.

A vitamina K plasmática está reduzida na CBP e isso impacta em menor síntese de osteocalcina, uma proteína da matrix óssea pelos osteoblastos e geração de osteopenia. A vitamina K tem efeitos antiapoptóticos nos osteoblastos e a suplementação na CBP previne a perda óssea ^{17,18}.

O Fator Nuclear Kappa B (RANKL) e a osteoprotegerina (OPG) são reguladores do metabolismo e modulam os osteoclastos, enquanto o RANKL estimula a reabsorção óssea, a OPG a inibe e esse eixo tem que estar em equilíbrio. Nos pacientes osteoporóticos e osteopênicos há elevados níveis do protetor ósseo OPG e baixos níveis de estimulador de osteoclasto RANKL e isso parece refletir um mecanismo protetor para prevenir a perda óssea e manter a massa óssea na hepatopatia crônica. Existem citocinas envolvidas na patogênese da doença hepática crônica como Interleucina-1 e Interleucina-6 e Fator de Necrose Tumoral que podem ativar o sistema RANKL/OPG¹⁶.

A redução da vitamina D, comum em hepatopatas crônicos (sobretudo cirróticos), se deve à má absorção, maior excreção urinária, polimorfismos nos receptores da vitamina D ⁸. Alguns autores

correlacionam a vitamina D baixa à severidade da falência hepática, chance aumentada de osteoporose e maior risco de fraturas ósseas^{8,19}. Em outras publicações já não há relevância na correlação entre baixa vitamina D e OH.

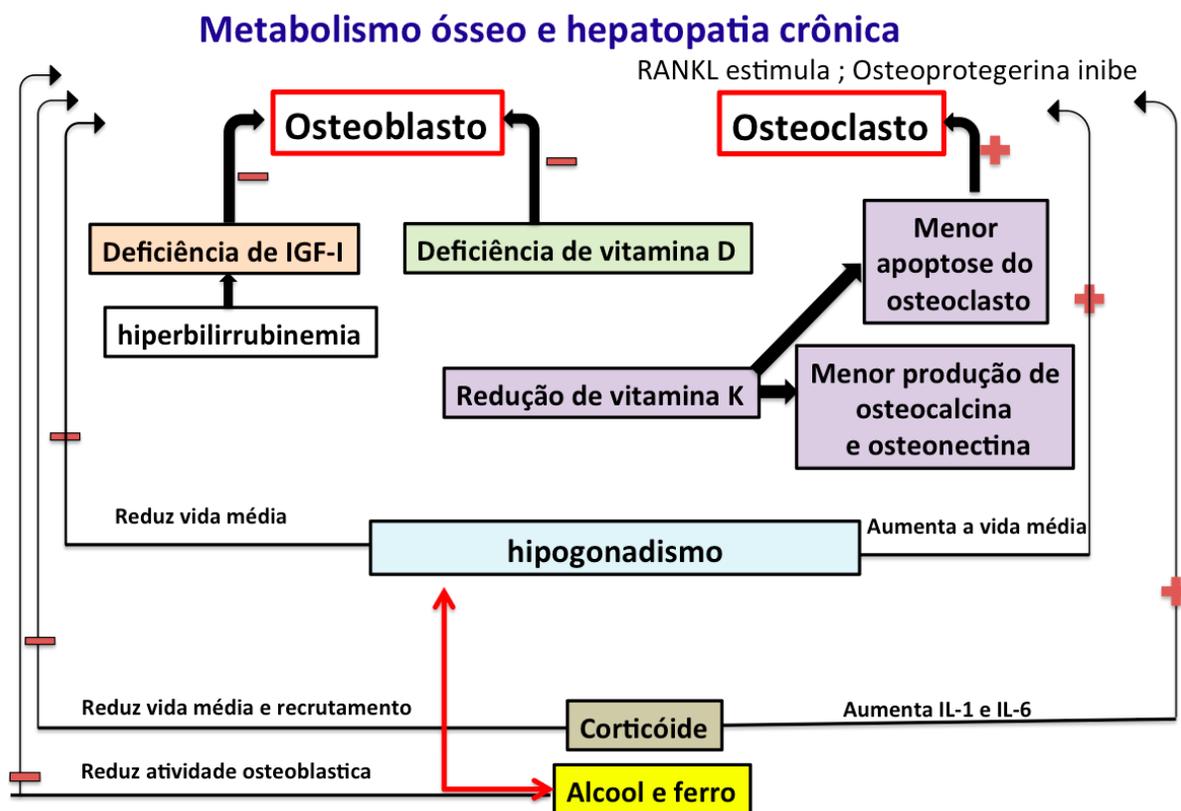
Quando a OH se manifesta por osteoporose, a perda de osso é similar à que acontece na pós menopausa e relacionada à idade, com perda trabecular mais significativa que a perda cortical. O osso trabecular é altamente responsivo a estímulos metabólicos, sendo por este motivo, o local de escolha tanto para a quantificação da massa óssea quanto para o monitoramento da mesma.

A osteomalácia é mais encontrada na doença avançada hepática, colestase severa e malabsorção².

menopausa precoce). Nos cirróticos, a densitometria óssea deve ser indicada em todos, com repetição a cada 1-3 anos, a critério clínico, independente da idade do paciente^{8,14}. A Densitometria óssea deve ser realizada na Coluna Lombar e colo de fêmur, sendo que a avaliação do radio é mais sensível para avaliar a perda. As limitações da Densitometria Óssea são osteomalácia, por subestimar a massa óssea, osteoartrite da coluna, osteoartrite da coluna, ascite. A paracentese modifica o diagnóstico em 12% na Densitometria Óssea da coluna lombar.

A discriminação entre osteopenia e osteoporose é feita com base nos dados de referência do colo de fêmur de mulheres de 20-29 anos da National Health and Nutrition Examination Survey. Em mulheres menopausadas e homens acima de 50

Figura 2
Mecanismos de perda ossea no hepatopata



Quando se deve solicitar a Densitometria Óssea?

Nos não hepatopatas e sem fatores de risco, a primeira avaliação densitométrica está indicada em todos os pacientes homens com mais de 65 anos e em mulheres com mais de 50 anos (se

anos, é utilizado o T score. O T score maior que -1 é considerado normal. Osteopenia é diagnosticada quando Tscore está entre -1 e -2,5, enquanto a osteoporose necessita de valores de Tscore abaixo de -2,5. Em jovens, homens e mulheres com menos de 50 anos, e mulheres não menopausadas, utiliza-se o Z score. Nessa população jovem,

as medidas do Z score são capazes de diferenciar baixa densidade mineral óssea, quando Z score abaixo de -2,0 e densidade mineral óssea normal^{20,21}.

A repetição da Densitometria óssea deverá ser a cada 3 anos, caso seja normal, a cada 1-2 anos no caso de osteopenia e anual se osteoporose nos portadores de hepatopatia crônica²².

Complementação diagnóstica da Osteodistrofia hepática

Provavelmente a complementação com RX de coluna lombar desses pacientes já possa trazer informações sobre acunhamento de vértebras ou fraturas que possam ser causa de lombalgia²².

Para a pesquisa laboratorial na OH são necessárias dosagens séricas de cálcio, fosforo, albumina, fosfatase alcalina, calciúria de 24 h, PTH, 25 OH vitamina D, TSH e testosterona.

Tratamento da Osteodistrofia hepática

O racional para o tratamento passa pelo conceito de que são necessários 180 dias para o osso ser formado, mas apenas 20 dias para que seja destruído, fazendo com que os alvos terapêutico envolvam tratamento anabólicos e anticatabólicos. Os tratamentos anabólicos, que estimulam os osteoblastos e tratamentos anticatabólicos inibem a atividade dos osteoclastos, exemplificados na Tabela 2.

Tabela 2

tratamento farmacológico da osteodistrofia hepática

Tratamentos Anabólicos	Tratamentos Anticatabólicos
Atividade física	Atividade física
Cálcio + calcitriol	Cálcio + calcitriol
Vitamina D	Osteoprotegerina
Esteroides anabolizantes	Reposição de estrógeno
Hormônio de crescimento	SERMS
PTH e a teriparatida	Bisfosfonatos
Ranelato de estrôncio	Ranelato de estrôncio

Portanto, a depender do estágio de perda óssea encontrada e dos fatores clínicos do paciente, o tratamento anabólico isoladamente não tem eficácia, sendo necessária uma associação de anticatabólicos a este.

Para o paciente ser contemplado para tratamento da osteoporose através do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) da Osteoporose vigente de 2014 são necessários: fratura de baixo impacto de fêmur, quadril ou vertebra ou T-score menor do que - 2,5 no fêmur proximal ou coluna ou T score entre - 1,5 e -2,5 no fêmur proximal ou coluna em pacientes acima de 70 anos e com 2 ou mais quedas nos últimos seis meses¹⁹.

Conforme algoritmo preconizado pela Associação Americana de Gastroenterologia (AGA), na figura 3, para avaliação e tratamento da Osteoporose no Hepatopata, as medidas preventivas estarão indicadas se densitometria óssea for normal ou alterada. Os bifosfonatos estarão indicados se houver osteoporose ou osteopenia com uso prolongado de corticoides. Outras drogas poderão ser consideradas para tratamento de osteoporose²¹.

Figura 3

Abordagem da Associação americana de gastro considerando uso de bifosfonato na osteopenia.

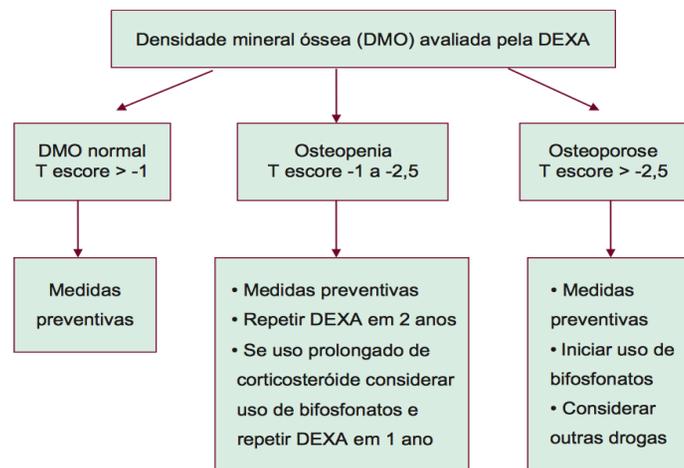


Figura 1 – Recomendações da Associação Americana de Gastroenterologia para diagnóstico e tratamento da osteoporose em pacientes com doenças hepáticas.

No guideline da Associação Europeia para Estudo do Fígado, há orientação de utilizar bifosfonatos em cirróticos com osteoporose e naqueles aguardando um transplante hepático²².

Medidas gerais na abordagem da Osteodistrofia hepática:

Os pacientes devem ser orientados a evitar café-na, fumo e álcool, realizar exercício físico regular, corrigir o hipogonadismo além de evitar: diuréticos, corticosteroides e colestiramina. A testosterona deve ser usada com cautela em homens com hipogonadismo pelo risco de risco de hepatocarcinoma^{7,22}.

Nos aspectos dietéticos, a vitamina C é importante na formação do colágeno, sendo sugeridas doses de 125mg/dia, as proteínas da dieta devem ser otimizadas na proporção de 1 a 1,5 g por kg ao dia, já que baixos níveis de proteínas reduzem a absorção de cálcio, enquanto que baixos níveis proteicos aumentam a calciúria. O excesso de fósforo interfere na absorção do cálcio e deficiência deste, reduz absorção de cálcio³. Devemos também ter em mente que o leite animal não é a única fonte de cálcio, que também está abundante em folhas verdes, ovo, peixes¹⁵.

O banho de sol deve ser estimulado por no mínimo duas a quatro vezes por semana, na face, tronco e braços, por 15 minutos ou mais para ativação da vitamina D. A associação europeia para estudo do Fígado preconiza que mesmo nos hepatopatas com densitometria óssea normal, sejam suplementados o cálcio e vitamina D²². Na idade de 19 a 50 anos independente da presença de doença hepática, são preconizadas doses de 1000 mg/dia de cálcio enquanto que os acima de 50 anos devem receber doses maiores diárias (1200 a 1500 mg). O colecalciferol (vitamina D3) está preconizado nas doses de 800 a 1000UI ao dia nos pacientes acima de 50 anos de forma preventiva. Naqueles com níveis de 25OH Vitamina D menores de 20 ng/ml, está indicada a reposição de vitamina D3 por seis a oito semanas nas doses de 50.000 UI/sem ou 7000 UI/DIA. Considerando que o cirrótico e o hepatopata de etiologia biliar têm maior risco de perda óssea, esperamos que a meta de vitamina D para estes seja acima de 30ng/ml. Calcitriol e seu análogo sintético (alfacalcidol) devem ser usados com parcimônia devido ao risco de indução de hipercalcemia e calciúria.^{11,23} Embora as metas a serem atingidas em relação ao cálcio e vitamina D sigam as metas de não hepatopatas,

não existem dados confirmando a eficácia destes suplementos na prevenção da perda óssea em hepatopatas²².

Tratamento farmacológico da Osteodistrofia hepática:

Não existe concordância universal sobre o tempo ideal para início do tratamento farmacológico. Pacientes com osteoporose estabelecida ou com fraturas por fragilidade devem ser tratados para reduzir o risco de outras fraturas²².

Aqueles com CBP e osteopenia merecem a consideração de início e tratamento farmacológico pelo alto risco de fraturas vertebrais²².

Os bifosfonatos ocupam a primeira linha de tratamento da osteoporose. Em portadores de osteodistrofia hepática, os bifosfonatos são efetivos em prevenir a reabsorção do osso cortical e trabecular em hepatopatas crônicos de etiologia viral. Bisfosfonatos reduzem a incidência de fraturas na osteoporose após a menopausa mas esse efeito na doença crônica do fígado não está definido pela baixa consistência de estudos nesta população^{22,24-29}.

Os bifosfonatos orais são: o alendronato (70mg por semana), risedronato (35mg por semana), ibandronato (2,5mg por dia) e etidronato. Nos hepatopatas o alendronato é o mais bem estudado e é seguro usar com varizes esofágicas erradicadas, ausentes ou de fino calibre. Devem ser usados por cinco anos e podendo estender o tratamento por mais cinco anos caso haja piora da DMO após início ou T Score inferior a -3,5. Naqueles pacientes com má tolerância ou contraindicação aos bifosfonatos orais, podem ser usados os bifosfonatos parenterais. O zoledronato (ácido zoledrônico) pode ser utilizado na dose de 5 mg IV anualmente por 5 anos e o pamidronato. O Ácido zoledrônico, pelo risco de desenvolvimento osteonecrose mandibular, pela disponibilidade de alternativa terapêutica para pacientes com problemas de deglutição ou intolerantes aos bifosfonatos orais, com eficácia semelhante e de muito menor custo não foi aprovado no PCDT para tratamento de osteoporose^{8,14}. Na bula do ácido zoledrônico cita que como se encontram disponíveis apenas dados clínicos limitados em pacientes com insuficiência hepática grave, não podem ser dadas recomendações especiais para esta população de pacientes. São efeitos colaterais comuns do pamidronato: náuseas e vômito, anorexia, dor epi-

gástrica, gastrite, constipação intestinal ou diarreia e as alterações de enzimas hepáticas são raras.

Nos hepatopatas crônicos, a associação europeia para estudo do fígado considera usar cálcio, vitamina D e bifosfonatos nos hepatopatas crônicos com osteopenia caso a doença hepática seja grave ou colestática ou se estiverem em uso de corticóide ²². Aqui poderíamos interpretar que o cirrótico com osteopenia poderia ser considerado para uso de bifosfonatos mas faltam guidelines para que esta conduta seja universal.

Na segunda linha de tratamento da osteoporose estão os estimuladores seletivos dos receptores de estrógeno (raloxifeno e bazedoxifeno), estrógenos conjugados e a calcitonina. O raloxifeno reduz em 30-50% o risco de fraturas, porém existe o risco de eventos tromboembólicos. Raloxifeno deve ser administrado por via oral. Distúrbios gastrointestinais são efeitos colaterais comuns tais como náusea, vômito, dor abdominal e dispepsia. O bazedoxifeno está aprovado na Europa e disponível na Espanha e Alemanha. Estrógenos conjugados, além de trazerem riscos de tromboembolismo, acidente vascular cerebral e câncer de mama, devem ser evitados nos hepatopatas. A calcitonina, sob forma de spray nasal, está aprovada para o tratamento da osteoporose após menopausa e age inibindo a atividade e número de osteoclastos. Seus efeitos na massa óssea são menos expressivos que os efeitos dos bifosfonatos mas previnem novas fraturas vertebrais. No entanto, não foi comprovada redução em fraturas não vertebrais. Em hepatopatas crônicos, um estudo piloto comparando o não tratamento com a administração concomitante de calcitonina, cálcio e vitamina D por 12 meses demonstrou menor perda óssea no grupo tratado. Outro estudo com a administração de calcitonina por seis meses não demonstrou eficácia em prevenir a perda de osso trabecular. A calcitonina de salmão é 40 vezes mais potente que a humana e pode ser administrada sob forma de injeção ou spray nasal, este com 25% da atividade da injeção. É importante o efeito analgésico em fraturas vertebrais agudas ^{11,23}.

Outros fármacos para tratamento da Osteoporose:

- Teriparatida: homólogo do PTH, com aminoácidos 1 ao 34 por DNA recombinante. Quando administrado diariamente, em pequenas doses, inibem o RANKL e aumentam a OPG, inibindo a reabsorção óssea. Estimulam o osteoblasto en-

dostal e periostal com consequente aumento na espessura da cortical, secção transversa do osso e das trabéculas. O fármaco deverá ser administrado de 18-24 meses (via Subcutânea) e os benefícios em fraturas não vertebrais persistem 30 meses após cessado o tratamento. Muito indicada em pacientes com alto risco de fraturas e/ou refraturas. Como efeito colateral do trato gastrointestinal é relatada a ocorrência de náusea em 8,5% dos pacientes.

- Ranelato de estrôncio, Reduz risco de fraturas vertebrais, de quadril e não vertebrais em mulheres menopausadas. A dose preconizada é de 2g via oral ao dia e não serão indicados se clearance de creatinina for menor do que 30 ml por minuto.

- Desonumabe. Este anticorpo monoclonal é dirigido para o sítio do receptor do Fator Nuclear Kappa B (RANKL), na superfície dos osteoclastos. Após 3 anos de uso, se associa à redução de fraturas vertebrais novas (em 68%), de quadril (em 40%) e não vertebrais (em 20%). Existe o risco de osteonecrose de mandibular e a dose preconizada é a cada 6 meses.

Doses preconizadas para o tratamento farmacológico da OH:

- Carbonato de cálcio: dose de 1000-1.500 mg/dia por via oral.

- Colecalciferol: dose de 800-1.000 UI/dia por via oral.

- Calcitriol: dose de 0,25 mcg, duas vezes ao dia, por via oral.

- Alendronato de sódio: dose de 10 mg/dia, por via oral, ou 70 mg/por semana, por via oral. Deve ser ingerido em jejum pelo menos meia hora antes da primeira refeição e de outros medicamentos com um copo de água (200 ml). Após a ingestão, o paciente deve ficar sentado ou de pé por pelo menos 30 minutos (16,40,61).

- Risedronato de sódio: dose de 5 mg/dia ou 35 mg/1 vez por semana, por via oral. Deve ser ingerido em jejum pelo menos meia hora antes da primeira refeição e de outros medicamentos com um copo de água. Após a ingestão, o paciente deve ficar sentado ou de pé por 30 minutos.

- Pamidronato dissódico: dose de 60 mg, por via intravenosa a cada 3 meses. Após reconstituição,

deve-se diluir o fármaco em 500 ml de soro fisiológico. A duração mínima da infusão é de 2 horas.

- Raloxifeno: dose de 60 mg/dia, por via oral.
- Estrógenos conjugados: dose individualizada, por via oral. Evitar em hepatopatas
- Calcitonina: dose de 200 UI/dia, por via tópica nasal, ou 100 UI/dia injetável, por via subcutânea.

CONCLUSÃO

A OH é comum em doenças hepáticas e, somente o alto índice de suspeição favorece o diagnóstico precoce e possibilidade de tratamento adequado. Os cirróticos devem ser considerados como de alto risco para a perda óssea e considerados para tratamento farmacológico, a depender das comorbidades, mesmo se apenas têm osteopenia. Das drogas anticatabólicas para o tratamento de OH o alendronato é seguro e mais bem estudado. São necessárias medidas para inclusão dos hepatopatas para rastreio de OH bem como a inclusão destes como prioridade para o tratamento no PCDT de osteoporose nacional.

REFERÊNCIAS

1. Bihari, C., Lal, D., Thakur, M., Sukriti, S., Mathur, D., Patil, A. G et al. Suboptimal Level of Bone-Forming Cells in Advanced Cirrhosis are Associated with Hepatic Osteodystrophy. *Hepatology communications*. 2018, 2(9), 1095-1110. doi:10.1002/hep4.1234
2. Bandgar, T., Lila, A., Shivane, V., Shah N. Chronic liver disease and skeletal health (hepatic osteodystrophy). *Journal of Postgraduate Medicine*, 2012. 58(2):103-6.
3. Fan, J.; Wang, Q.; Sun, L. Association between primary biliary cholangitis and Osteoporosis: meta-analysis. *Clinical Rheumatology*, 2017, 26 nov. V. 36, n. 11, 2565–2571.
4. Ruiz-Gaspà, S., Martínez-Ferrer, A, Enjuanes, A., Peris, P., Martínez de Osaba, M J, Alvarez, L. et al. High bilirubin reduces cell survival and differentiation of primary human osteoblasts. Is this effect applicable to the serum of chronic cholestatic patients? *Bone*. 2010.47:S214– S215.
5. Marchioni Beery, R. M., Vaziri, H., & Forouhar, F, Primary Biliary Cirrhosis And Primary Sclerosing Cholangitis: A Review Featuring A Women's Health Perspective. *Journal Of Clinical And Translational Hepatology*. 2014. 2(4), 266–84.
6. Goel, V. & Kar, P. Hepatic Osteodystrophy. *Tropical Gastroenterology*; 2010. 31(2):82– 86.
7. Auletta, M., Nuzzo, V., Esposito, A., Antonello, S., Fonderico, F., Lupoli, G. et al. Osteoporosis in men: a study in patients affected by Chronic non-advanced liver disease. *Clinical Cases in Mineral and Bone Metabolism*, 2(1), 25–28, 2005.
8. 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.
9. Guañabens, N. & parés, A., Liver and bone. *Archives of Biochemistry and Biophysics*, 2010. 503(1), 84–94.
10. Guañabens N, Parés A, Ros I, Caballería L, Pons F, Vidal S et al.. Severity of cholestasis and Advanced histological stage but not menopausal status are the major risk factors for osteoporosis in primary biliary cirrhosis. *Journal of Hepatology*, 2005. 42(4), 573–577.
11. Portaria No 224, de 26 de março de 2014 – Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) da Osteoporose.
12. Guañabens, N., Osteoporosis. *Medicina clinica*, 1994.102(9), 346–53.
13. Bredella MA, Torriani M, Ghomi RH, Thomas BJ, Brick DJ, Gerweck AV et al. Determinants of bone mineral density in obese premenopausal women. *Bone*, 2011. 4812 (4).
14. Souza, M.P.G. Diagnóstico e tratamento da osteoporose. *Rev Bras Ortop.*; 2010. 45(3): 220-9.
15. López-Larramona, G., Lucendo, A. J., González-Castillo, S., & Tenias, J. M. Hepatic osteodystrophy: An important matter for consideration in chronic liver disease. *World J Hepatol*, 2011, 3(312), 300–307.
16. Gasser, R.W., Cholestasis and metabolic bone disease – a clinical review. *Wiener Medizinische Wochenschrift*, 2008. 158(19–20), 553–557.
17. Kowdley KV, Emond MJ, Sadowski JA, Kaplan MM. Plasma vitamin K1 level is decreased in primary

- biliary cirrhosis. *The American journal of gastroenterology*, 1997. vol 92 (11), 2059-61.
18. Dumortier, J., Scoazec, J-Y., Valette, P-J. Randomized pilot trial of vitamin K2 for bone loss in patients with primary biliary cirrhosis – Letter to the editor. *J Hepatol*, 2001.vol 35 (13), 543-545.
 19. Goral V, Simsek M, Mete N) Hepatic osteodys-trophy and liver cirrhosis. *World J Gastroenterol*. 2010. 16(13):1639–1643.
 20. Brandão, CMA, Camargos, BM, Zerbini, CA, Plapler, PG, Carvalho, LM, Albergaria, MBH et al Posições oficiais 2008 da Sociedade Brasileira de Densitometria Clínica (SBDens). *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2009; 53/1.
 21. Leslie, William D, Bernstein, NC, Leboff, MS. AGA technical review on osteoporosis in hepatic disorders. *Gastroenterology* . 2003; Vol125 , 3, 941-966.
 22. EASL Clinical Practice Guidelines on nutrition in chronic liver disease. *J Hepatol* (2018), <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.06.024>.
 23. Kanis JA, McCloskey EV, Johansson H, Cooper C, Rizzoli R, Reginster JY et al. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporosis Int* 2013; 24:23–57.
 24. Guanabens N, Pares A, Monegal A, Peris P, Pons F, Alvarez L, et al. Etidronate versus fluoride for treat-ment of osteopenia in primary biliary cirrhosis: preliminary results after 2 years. *Gastroenterology* 1997; 113: 219–224.
 25. Guanabens N, Pares A, Ros I, Alvarez L, Pons F, Caballeria L, et al. Alendronate is more effective than etidronate for increasing bone mass in osteopenic patients with primary biliary cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 2268-2274.
 26. Lindor KD, Jorgensen RA, Tiegs RD, Khosla S, Dickson ER. Etidronate for osteoporosis in primary biliary cirrhosis: a randomized trial. *J Hepatol*. 2000; 33: 878–882.
 27. Wolfhagen FH, van Buuren HR, den Ouden JW, Hop WC, van Leeuwen JP, Schalm SW, et al. Cyclical etidronate in the prevention of bone loss in corticosteroid-treated primary biliary cirrhosis. A prospective, controlled pilot study. *J Hepatol*. 1997; 26: 325–330.
 28. Guanabens N, Monegal A, Cerda D, Muxi A, Gifre L, Peris P, et al. Randomized trial comparing monthly ibandronate and weekly alendronate for osteoporosis in patients with primary biliary cirrhosis. *Hepatology*. 2013;58: 2070–2078.
 29. Zein CO, Jorgensen RA, Clarke B, Wenger DE, Keach JC, Angulo P, et al. Alendronate improves bone mineral density in primary biliary cirrhosis: a randomized placebo-controlled trial. *Hepatology*. 2005; 42: 762–771.