Osteodistrofia hepática

Hepatic osteodystrophy

Alexandre Khodr Furtado[1], Allan de Oliveira Santos[2], José Murilo Robilotta Zeitune[3], Elza Cotrim Soares[4]

Trabalho realizado na Disciplina de Gastroenterologia do Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP)

Resumo

Osteodistrofia hepática é distúrbio de mineralização óssea associada à doença hepática crônica, sendo a osteoporose, e mais raramente, a osteomalácia, sua forma de apresentação clínica. Apesar de pouco diagnosticada e prevalência com grande variação na literatura, na maioria das vezes, apresenta-se de forma assintomática e, quando não identificada, aumenta consideravelmente o risco de fratura e sequelas permanentes. Seu diagnóstico, portanto, requer alta suspeição e faz-se, na prática clínica, por meio da avaliação da densitometria óssea. De fisiopatogenia multifatorial, envolve fatores genético, ambiental e do próprio estado clínico-nutricional do paciente. Uma atenção maior deve ser despendida a hepatopatas desnutridos, com cirrose hepática avançada, doença colestática crônica e transplantados pelo maior risco de desmineralização óssea. Nesta revisão, será discorrido sobre o metabolismo fisiológico da síntese óssea e a fisiopatologia do distúrbio de mineralização óssea, desde mecanismos fisiopatogênicos na doença hepática crônica, seu diagnóstico e revisão da terapêutica atual empregada.

Unitermos: Osteodistrofia Hepática, Metabolismo do Cálcio, Doença Hepática Crônica.

Summary

Hepatic osteodystrophy is a disorder of bone mineralization associated to liver disease, clinically manifested by osteoporosis and more rarely osteomalacia. Although seldomly diagnosed and varying greatly in literature, most of the time, it presents asymptomatically and, when it is not recognized, it enhances considerably the risk of fracture and permanent sequelae. Indeed it requires a high grade of suspicion and it is confirmed by means of bone densitometry evaluation in clinical practice. Presenting with a multifactorial physiopathology, it involves factors, such as genetical, environmental, and patient clinical-nutritional status. A greater attention must be spent on patients with liver disease, especially those malnourished, with advanced cirrhosis, chronic cholestatic disease, and transplanted, because of a higher risk of bone demineralization. In this data, it will be reviewed the bone synthesis metabolism and the physiopathology of bone mineralization disorder – since fisiopatogenic mechanisms in chronic liver disease, diagnosis and recent therapeutic review employed.

Keywords: Hepatic Osteodystrophy, Calcium Metabolism, Cronic Liver Disease.

1. Médico estagiário da Disciplina de Gastroenterologia do Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP. **2.** Médico Assistente do Departamento de Radiologia da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP. **3.** Professor Doutor e Coordenador da Disciplina de Gastroenterologia do Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP. **4.** Professora Titular da Disciplina de Gastroenterologia do Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP. **Endereço para correspondência**: José Murilo Robilotta Zeitune - Rua Joana Juliana Grigol, 146 - Campinas – SP/CEP.: 13085-465/ zeitune@gc.unicamp.br
Recebido em 27/10/2010.**Aprovação em** 05/11/2010.

Introdução

O termo osteodistrofia hepática corresponde a distúrbio de mineralização óssea associada à doença hepática crônica, incluindo a osteoporose e, mais raramente, a osteomalácia. Ao contrário desta, a osteoporose é uma enfermidade clinicamente importante à medida que em cirróticos leva a fraturas vertebrais usualmente assintomáticas (em até um terço dos casos), com morbidade significativa ao paciente. O seu diagnóstico requer uma alta suspeição clínica, sendo identificado apenas por métodos de imagem[2].

Osteomalácia

A osteomalácia é uma desmineralização óssea relacionada à deficiência de vitamina D. Apesar de ter sido historicamente documentada em 64% dos indivíduos com cirrose biliar primária (CBP) na década de setenta, é raramente encontrada em pacientes com doença hepática crônica. A mudança de prevalência provavelmente reflete as diferenças nos critérios diagnósticos, viés de seleção de estudos e possivelmente melhor estado nutricional dos pacientes. Fragmento óssea por amostra de biópsia é o método padrão-ouro para seu diagnóstico na medida em que nem todos pacientes com baixos níveis séricos de vitamina D desenvolverão osteomalácia[2].

Sendo o fígado envolvido na síntese de sais biliares, na absorção de vitamina D e sua subsequente 25-hidroxilação, esperava-se ser um distúrbio comum nas hepatopatias. De fato, a absorção intestinal de colecalciferol e 25-hidroxicolecalciferol está prejudicada em pacientes com colestase importante e icterícia clínica. Apesar de a 25-hidroxilação hepática da vitamina D3 não ter sido estudada em humanos, em trabalhos com ratos cirróticos, este processo não foi identificado. Aproximadamente dois terços dos pacientes com cirrose e 96% daqueles em lista de transplante hepático apresentam níveis de vitamina D reduzidos na ausência de osteomalácia[2].

Osteoporose

Osteoporose é uma doença sistêmica caracterizada por uma diminuição da massa óssea por unidade de volume, sem redução significativa do quociente entre a fase mineral e orgânica, nem alterações qualitativas da matriz. Associa-se a alterações da microarquitetura óssea que resultam numa fragilidade aumentada do esqueleto, com risco acrescido de ocorrência de fraturas por traumatismo mínimo, conhecida como fraturas por fragilidade[4]. Por ser uma doença sistêmica, pode acometer virtualmente qualquer sítio, com predileção aos corpos vertebrais da coluna tóraco-lombar, rádio distal (fratura de *Colle*) e fêmur proximal (cabeça femoral ou fratura intertrocantérica)[1].

Apesar de não poupar grupos ou faixa etária, as mulheres na fase pós-menopausa são as mais acometidas, tanto pela diminuição da densidade óssea e maior risco de quedas relacionados à idade como alto *turnover* ósseo relacionado à ação anti-absorptiva do hipoestrogenismo. Homens têm um risco aproximadamente de um terço à metade ao da mulher na mesma idade, além disso a expectativa de vida maior das mulheres conferem-lhe um maior risco de fratura ao longo da vida. Uma mulher saudável aos 50 anos tem um risco de aproximadamente 40% de desenvolver uma fratura de quadril, punho ou coluna vertebral. As lesões de quadril são as que conferem maior impacto imediato na qualidade de vida, apresentando uma mortalidade em 1 ano de 25%, um terço atribuível à própria fratura. Muitos pacientes sofrem de sequelas permanentes que os impedem de retornar às suas atividades independentes. Apesar de a curto prazo as consequências secundárias a lesões de vértebra serem menores, a longo prazo estudos indicam mortalidade semelhante às de quadril[1].

Fisiologia da mineralização óssea

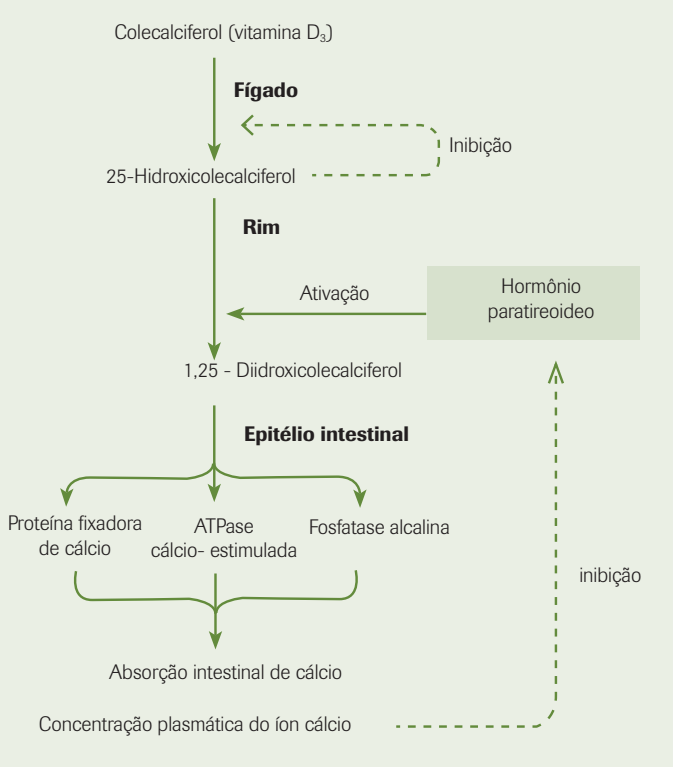
Metabolismo do cálcio e vitamina D

Vários compostos derivados dos esteróis pertencem à família da vitamina D, e todos desempenham mais ou menos as mesmas funções. A pele tem a capacidade de produzir adequada quantidade de vitamina D, exposta a suficiente luz solar, por meio da conversão do 7-desidrocolesterol, uma substância presente mesmo normalmente na pele, em colecalciferol (vitamina D3 por irradiação dos raios ultravioletas B-UVB). Contudo, o estilo de vida atual fornece-nos intensidade insuficiente de raios UVB para suprir às necessidades, tornando necessário a suplementação de vitamina D pela dieta, como o ergocalciferol (vitamina D2) oriundo de fonte vegetal. A vitamina D ingerida é absorvida pelo jejuno e íleo, em até 75% da quantidade administrada. Ácidos graxos podem interferir na sua absorção reduzindo esta ação, que pode ser revertida pela adição de ácidos biliares. Os metabólitos mais polares, 25(OH)D (calcifediol) – (convertido pelo fígado), e $1,25(OH)_2D_3$ (calcitriol) – metabólito renal do colecalciferol - sintetizado na epiderme, são mais bem absorvidos do que a vitamina D[7].

A absorção de cálcio do lúmen intestinal ocorre por ambas as vias transcelular e paracelular a nível do duodeno e jejuno proximal, regulada pela 1,25 diidroxivitamina D ($1,25(OH)_2D$). O $1,25(OH)_2$ colecalciferol é seu principal e mais potente metabólito, convertido nos túbulos proximais dos rins por

ação do hormônio paratireoidiano; assim, na ausência do rim, a vitamina D perde quase toda sua eficácia (Figura 1)[7].

Figura 1 – Sequência do metabolismo da vitamina D



A absorção entérica do cálcio sofre influência de alimentos, como a lactose que aumenta sua passagem transluminal (deficiência de lactase está relacionada a um risco aumentado de osteoporose), o fosfato (que aumenta sua secreção endógena intraluminal), além das fibras e fitatos que quelam o cálcio e promovem um desequilíbrio no seu metabolismo[7].

Regulação da massa óssea

O tecido ósseo está em permanente processo de renovação, sediada nas unidades de remodelação óssea por meio dos osteoblastos. A formação de osso, por sua vez, é promovida pelos osteoblastos, derivados de células pluripotenciais mesenquimatosas da medula óssea[4].

A evolução da massa óssea depende do equilíbrio entre as taxas de formação e reabsorção que, por sua vez, estão dependentes de um complexo mecanismo de controle envolvendo uma ampla variedade de fatores sistêmicos e locais (Tabela 1)[4].

A massa óssea aumenta exponencialmente ao longo da infância e juventude até atingir, cerca dos 20 a 30 anos de idade, um máximo designado por "pico de massa óssea"[4]. Após os 40 anos, decai em ambos os gêneros, sendo mais rapidamente em mulheres pós-menopausa[2]. Esta fase estende-se por cerca de dez anos, reduzindo-se então a taxa de perda óssea para níveis semelhantes aos observados em homens. Este decréscimo, cujos mecanismos não estão completamente esclarecidos, tem sido associado com a senescência e consequente redução da absorção intestinal de cálcio e da produção de vitamina D, bem como com a diminuição da atividade física e diminuição progressiva dos níveis circulantes de hormônios sexuais[4].

Tabela 1. Fatores que controlam a remodelação óssea[4]

Fatores sistêmicos	Fatores locais
Hormônio paratireoidiano	Prostaglandinas
Vitamina D	Citocinas
Calcitonina	Óxido nítrico
Hormônios tireoidianos	Hormônio do crescimento
Hormônios sexuais	Fatores de crescimento *insulina-like*
Corticosteroides Insulina	Fatores estimuladores do crescimento de colônias

Fisiopatologia da desmineralização óssea na doença hepática crônica

Os mecanismos biológicos da osteoporose em pacientes hepatopatas são complexos e pouco compreendidos. Provavelmente, é consequência de polimorfismo genético de alguns genes que afete a massa óssea, como o receptor de vitamina D, α1-colágeno1, proteína-5-ligante de receptor da lipoproteína de baixa densidade e do receptor de estrógeno. Apesar de resultados contraditórios, o polimorfismo do colágeno Sp1 está associado a um menor pico de massa óssea em pacientes com cirrose biliar primária (CBP)[11]. Contudo, esta alteração genética verificada não foi ainda demonstrada em estudos quanto ao risco de fratura em pacientes sem doença hepática[2].

A instalação subsequente da perda óssea é resultado do descompasso entre os mecanismos de formação (osteoblástica) e reabsorção óssea (osteoclástica). A atividade osteoclástica aumentada é mediada por citocinas pró-inflamatórias, como a interleucina-1 (IL-1) e fator de necrose tumoral (FNT), implicados também na inflamação e fibrose hepática[2].

Mais recentemente, o ativador do receptor da beta kappa NF (*receptor activator NF* – RANK) e seu ligante (RANKL), além da osteoprotegerina, foram demonstrados como mediadores envolvidos na reabsorção osteoclástica. RANK é encontrado em osteoclastos e, por meio de sua interação com o RANKL, leva a um aumento da sobrevida de osteoclastos maduros e da diferenciação de osteoclastos imaturos. A osteoprotegerina, secretada por osteoblastos no microambiente ósseo, bloqueia

a interação entre o RANK e o RANKL, regulando o *turnover* ósseo. Acredita-se que alterações na concentração destes mediadores bioquímicos levem a um aumento da reabsorção óssea, e consequente alto *turnover,* e diminuição da massa óssea[2,24].

A redução da síntese óssea em hepatopatas parece estar também relacionada aos baixos níveis séricos do fator de crescimento *insulina-like-1* (IGF-1). Estudos com ratos osteopênicos demonstraram que o tratamento com IGF-1 levou a ganho de massa óssea. Os níveis de IGF-1 estão também relacionados à gravidade da doença hepática, medida pelo *score* de Child-Pugh, porém, a associação causal direta deste mediador com osteoporose em humanos ainda não está estabelecida[2].

E, por último, a vitamina K, mediando a carboxilação de resíduos glutamil em proteínas como a osteocalcina, parece participar também no metabolismo ósseo. Observa-se que, em população sem doença hepática com níveis subótimos desta vitamina, tem sido implicado no aumento do risco de fraturas, e a sua suplementação, na melhora na densitometria óssea (DMO)[2].

Osteoporose no hepatopata

Em pacientes com doença hepática crônica, há outros fatores, além dos mencionados, que lhe conferem um risco ainda maior de fraturas (Tabela 2): desnutrição, etilismo, hipogonadismo e uso de corticoide. O alcoolismo é provavelmente fator de risco multifatorial, tendo em vista seu efeito inibitório na síntese de testosterona estar associado a um estado de má-nutrição e menores níveis de vitamina D[2]. É importante, contudo, sublinhar que estes fatores são particularmente perniciosos quando atuam durante a juventude, fase de deposição óssea acelerada, como em pacientes portadores de doença hepática autoimune, uma vez que condicionarão, em definitivo, um déficit do pico de massa óssea atingido na maturação esquelética[4].

Tabela 2. Fatores de risco para osteoporose independentes da DMO[2,20]

Idade
Fratura prévia por fragilidade
Terapia com corticoide oral (≥ 5mg por 3 meses)
Índice de massa corporal (≤ 19kg/m^2)
Ingestão de álcool (≥ 3 unidades por dia)
História materna de fratura de quadril

Ainda faltam estudos que determinem se a colestase em si confere risco de doença óssea em pacientes hepatopatas, à medida que a maioria dos estudos foi realizado em mulheres com CPB que se encontram na menopausa em sua maioria[2,20].

Prevalência de osteoporose na doença hepática crônica

Muitas doenças crônicas estão associadas a um risco aumentado de osteoporose, que podem estar relacionado à doença de base em si, suas complicações e a efeitos adversos do tratamento instituído. A doença hepática crônica, como já comentada, pode afetar o metabolismo ósseo com consequente risco de fraturas. Apresentam redução da densidade óssea, alto *turnover* ósseo e risco aumentado de fratura de quadril em idosos sem doença óssea. As fraturas de cabeça de fêmur são pouco frequentes na condição acima mencionada, e ocorrem uma década após as fraturas vertebrais[2].

Seus efeitos sobre a perda óssea são geralmente mais observados nos pacientes com cirrose estabelecida, especialmente aqueles com insuficiência hepática grave, com indicação de transplante hepático, assim como demonstrado uma redução no Z-*score* na DMO da coluna lombar de - 0,7 DPs (desvios-padrão) e do quadril de - 0,4 DPs, menores em pacientes com doença hepática do que os controles de mesma idade[1]. A importância da etiologia da hepatopatia é ainda pouco esclarecida. Indivíduos com doença hepática crônica sem alteração da função gonadal, mulheres na pré-menopausa, e que não estão em corticoterapia parecem ter valores na DMO semelhantes ou pelo menos pouco inferiores ao previsto.

A osteoporose é incomum na ausência de cirrose, colestase ou outros fatores de risco já mencionados previamente na Tabela 1. Contudo, há relatos de aumento da sua prevalência em pacientes com hepatopatia crônica, independentemente destes fatores acima mencionados. Na hemocromatose, este achado pode estar relacionado ao hipogonadismo associado. A cirrose aumenta o risco de fratura em aproximadamente duas vezes, com uma prevalência variando de 11 a 48%, e risco de fratura de 3-44%, a depender da idade, etiologia da hepatopatia, estado nutricional e hipogonadismo. Apesar disso, parece não haver relação entre a gravidade da disfunção hepática (medida pelo *score* de Child-Pugh-Trucot) e a incidência de baixa densidade da massa óssea[6]. Mulheres na menopausa e com doença hepática autoimune em corticoterapia apresentam risco maior de fratura por fragilidade[11]. Em um estudo indiano, 41% dos pacientes apresentaram hipogonadismo, sem correlação com a gravidade da doença óssea. Contudo, níveis elevados de estradiol e IGF-1 foram fatores protetores para este distúrbio, provavelmente, via estimulação da proliferação de osteoblastos e consequente formação óssea[6].

Aparentemente, os únicos fatores de risco independentes na baixa densidade óssea são o baixo IMC em mulheres e a idade avançada. A colestase não parece ser fator independente em desenvolver osteoporose[2,14].

Na hepatite C viral (HCV), ainda faltam estudos para validar os efeitos do tratamento antiviral na DMO e a presença de outros fatores que possam contribuir ao distúrbio, como a ingestão de bebida alcoólica associada[2]. Na avaliação de DMO em 30 pacientes submetidos à terapêutica antiviral com a ribavirina e o interferon peguilado[25], verificou-se um aumento nos valores de T-*score* e Z-*score* durante o período de tratamento, sustentado apenas por aqueles que obtiveram resposta virológica sustentada ao término. A desmineralização óssea parece agravar com a progressão da doença destes pacientes, demonstrada pelo declínio nos níveis de 25(OH) D e aumento nos marcadores de reabsorção óssea. Em um estudo da *Mayo Clinic* [21], com pacientes com cirrose secundária à HCV, em estágio terminal da doença, o T-*score* médio dos 63 pacientes no pré-transplante foi de -1,43, sendo 28% já com osteoporose e apenas 35% com massa óssea normal. Contudo, em um trabalho realizado com este grupo populacional[8], os níveis de 25(OH)D permaneceram normais (valor médio de 52ng/ml) apesar da presença de alteração na densitometria óssea e marcadores de *turnover* ósseo aumentados.

Doença colestática crônica

A osteoporose em pacientes com cirrose biliar primária (CBP) parece ser um tema ainda de discussão na medida em que a maioria é do gênero feminino e na menopausa. Isto reflete a falta de homogeneidade dos grupos em diferentes centros de estudo (idade, gravidade da doença e grau de colestase). Um consenso adequado seria considerar os pacientes em estágio terminal da doença hepática e/ou com alto grau de colestase com risco aumentado para o desenvolvimento de osteoporose, sendo os outros grupos com um risco significantemente menor. Contudo, fatores, como a idade avançada, gênero masculino (em valores relativos), estágio histológico avançado e baixo IMC podem estar associados com um maior risco de osteoporose e fraturas[12].

Em um estudo britânico recente de 272 pacientes com CBP, o Z-*score* médio foi normal[22], entretanto, a população estudada não apresentava colestase importante nem apresentava hepatopatia descompensada. De acordo com a *American Gastroenterological Association* (AGA) [26], os pacientes com CBP encontram-se em risco para perda óssea por serem comumente do gênero feminino e em idade avançada, e ressalva, ainda, que a colestase *per se* não é um fator de risco independente para fraturas osteoporóticas (nível A de evidência científica).

Na colangite esclerosante primária (CEP), ao contrário da CBP, o risco de fratura está relacionado à idade avançada, coexistência de DII e doença biliar mais avançada. A massa óssea nestes pacientes em fase terminal parece ter melhorado nas últimas duas décadas sem associação com o uso do ácido ursodeoxicólico[2].

Hepatite Autoimune

A doença hepática autoimune é um distúrbio com marcos clínicos que conferem particularidades nas hepatopatias quanto ao risco de desmineralização óssea. A faixa etária e o gênero são indiscutivelmente relevantes neste contexto por ser uma doença que frequentemente acomete mulheres de meia-idade. Além disso, estes pacientes estão quase universalmente em tratamento com corticoide. Este isoladamente ou em associação com azatioprina, é inicialmente empregado em doses altas por períodos prolongados, reduzido paulatinamente a doses mínimas para evitar efeitos deletérios. Em casos raros de refratariedade à corticoide, imunossupressores como a ciclosporina e o tacrolimus são considerados, os quais possuem efeitos diretos sobre o osso que podem levar à reabsorção óssea acelerada[1].

Tem sido demonstrado que a corticoterapia mais do que duplica o risco de fratura, o qual excede o risco previsto para o grau de perda óssea. Esta perda é mais rápida nos primeiros três meses de tratamento, especialmente na coluna. O risco de fratura está relacionado em parte ao corticoide em si e em parte por um estado inflamatório sistêmico, com contribuições de ambas as partes ainda não bem esclarecidas. Múltiplos mecanismos contribuem para o efeito adverso dos corticoides no osso, como a inibição da formação óssea por apoptose osteoblástica, estimulação da absorção óssea mediada por osteoclastos, distúrbio de absorção de cálcio e ativação de vitamina D, excreção urinária de cálcio aumentada com o hiperparatireoidismo secundário e redução nos esteroides sexuais gonadais. Além disso, a miopatia induzida pelo esteroide pode aumentar o risco de quedas[1].

Não existem dados na literatura sobre a dose de corticoide a partir da qual o risco de agravo do *status* ósseo na DMO está elevado, devendo por isso utilizar-se sempre a dose mínima efetiva. Os esquemas em dias alternados não parecem oferecer vantagem apreciável no que diz respeito à prevenção da perda de massa óssea[4]. É possível que o deflazacort e a budesonida (um corticoide com rápido metabolismo hepático de primeira passagem) sejam menos prejudiciais ao osso do que a prednisona, mas a bioequivalência terapêutica ainda não está bem estabelecida[1].

Transplante hepático

Os pacientes transplantados hepáticos estão em um risco extremamente alto para fraturas osteoporóticas durantes os 6 a 12 meses iniciais após o transplante, com uma prevalência variando de 11-52%. Inúmeros são os fatores que contribuem para seu desenvolvimento, incluindo o tratamento com altas doses de corticoide, as medicações imunossupressoras, as deficiências nutricionais e a síndrome da imobilidade no pós-operatório imediato[1,15].

A DMO diminui nos três primeiros meses seguintes ao transplante, com declínio na DMO de 2-24%, voltando a subir de novo aos valores pré-operatórios em dois anos. A taxa de fratura varia entre 15-27%, sendo a sua maioria nos dois primeiros anos pós-transplante. Entretanto, ao contrário das fraturas em pacientes não-transplantados, a maioria é sintomática principalmente quando acometido vértebras, seguido de arcos costais[2,15].

Em amostras de biópsias ósseas pós-transplante, verifica-se que pacientes tratados com tacrolimus apresenta recuperação mais precoce do metabolismo ósseo em relação àqueles em uso de ciclosporina, mas seu efeito na perda óssea precoce permanece obscuro. O uso de esteroide no pós-operatório parece ser fator crucial na instalação de distúrbio do metabolismo ósseo, tendo provavelmente modificado nas últimas décadas pelo seu intervalo de tempo mais curto e doses menores[2].

A fratura vertebral no pré-transplante é mais preditivo de fratura pós-operatória do que a DMO, apesar de importante fator de risco, enfatizando a necessidade de otimização dos cuidados da saúde óssea antes do transplante[2]. Pacientes do gênero feminino, idosos, com colestase crônica e cirrose por álcool parecem ter maior risco de fratura no pós-transplante. Apesar disso, a incidência de fraturas por fragilidade tem diminuído atualmente, provavelmente por melhor status de massa óssea dos pacientes no pré-operatório e mudança das drogas imunossupressoras[11,15].

O papel do uso de inibidor de calcineurina no *turnover* ósseo pós-transplante permanece controverso. Apesar de a maioria dos pacientes antes do transplante encontrar com níveis séricos do hormônio paratireoidiano (PTH) normal, este, juntamente com a vitamina D e os níveis de testosterona livre, aumentam após o transplante[2].

Indicação e avaliação da DMO

O risco de fratura não é determinado apenas pela densidade óssea, mas também pela arquitetura trabecular, geometria, *turnover* ósseo, propensão a quedas e, principalmente, fratura óssea prévia. Uma vez instalada a fratura vertebral, o risco futuro de um novo episódio aumenta em dez vezes, além de conferir um risco subsequente de fratura de quadril de 2-3 vezes[2].

A atividade metabólica do osso é substancialmente mais elevada no osso trabecular (predominante na coluna e rádio distal) do que no cortical (predominante no colo do fêmur e rádio proximal). Por isso, a maior parte dos fatores favorecedores à osteoporose, como a menopausa e o envelhecimento, resultem em perda predominantemente trabecular[4].

Apesar disso, a avaliação da densitometria de massa óssea (DMO) por meio da absorptometria de raio-X com energia dual (DEXA) é atualmente o melhor preditor de fratura óssea. O risco aumenta em duas vezes para cada DP abaixo da média de DMO de controles normais. A osteoporose pode, portanto, ser definida pela medida de DMO com desvio 2,5 vezes abaixo do pico de massa óssea normal[2].

A ultrassonografia pode também ser usado para avaliação da força óssea, baseado no princípio da velocidade a qual o ultrassom propaga no osso (velocidade do som) e o grau de absorção através do osso (atenuação ultrassonográfica de banda larga). Apesar de a ausência de radiação ser atrativa, o seu papel atual é indeterminado por não haver protocolos diagnósticos e terapêuticos aceitos baseados nesta tecnologia[1].

Acredita-se atualmente que a DMO deve ser realizada em todos os pacientes com cirrose hepática e/ou que se encontram em lista de transplante hepático, sendo, contudo, ainda tema de grande debate quando solicitar sua avaliação pela dificuldade na interpretação dos resultados em predizer o risco de osteoporose e fratura [2,26].

É consenso ainda, independentemente de hepatopatia de base, que a DMO deva ser realizada em qualquer paciente com antecedente de fratura por fragilidade ou que se encontra em corticoterapia prolongada[2].

As indicações para DMO tornam-se menos claras em pacientes com doença hepática colestática. A AGA[26] sugere que este exame deva ser considerado em todos os pacientes com CBP no diagnóstico, enquanto que outras recomendações o limitam a pacientes com bilirrubina acima de 3 vezes o limite superior da normalidade. O achado em estudo pela *Mayo Clinic* [4] de osteoporose em 26% de pacientes com colangite esclerosante primária (CEP) em lista de transplante sugere ser razoável o rastreamento neste grupo de indivíduos, principalmente quando apresentam doença inflamatória intestinal (DII) associada.

Interpretação da Densitometria Mineral Óssea

A técnica do DEXA para a medida da DMO recai em um princípio básico de subtração da quantidade de raio-X emitido da fonte de luz; quanto mais denso é o osso, menor será a quantidade de raio-X transmitida através do corpo.

Entretanto, a atenuação da luz de raio-X pelo tecido mole circunjacente ao osso também tem de ser incorporada neste cálculo; assim, o DEXA usa dois picos de energia distintas: um pico conferido pelo osso, e outro pelo tecido mole (constituído tanto pela gordura quanto pela massa livre de gordura para calcular a atenuação de raio-X destes

compartimentos do corpo). Como o tecido mole não pode ser medido diretamente, sua estimativa é medida pelo diferencial de absorptometria nas áreas adjacentes ao osso[1].

Fatores sabidos que influenciam a acurácia da medida da DMO são as mudanças na massa, espessura e composição do tecido mole sobrepondo o osso. Entretanto, as evidências existentes ainda são conflitantes quanto à extensão a qual estas mudanças influenciam nos resultados dos testes, especialmente na região do tronco. A ascite, uma complicação da doença hepática avançada, pode causar mudanças na composição do tecido mole que levariam a alterações na acurácia da medida na coluna vertebral e em menor extensão no quadril. Assim, sua medida seria mais fidedignamente avaliada após paracenteses esvaziadoras[5].

Na ausência de fratura por fragilidade estabelecida, o diagnóstico de osteoporose é baseado em uma categorização operacional de DMO desenvolvida pela *World Health Organization* (WHO) para uso em mulheres caucasianas pós-menopausa[1].

A extrapolação para outras populações ainda é controverso. A *International Society for Clinical Densitometry* (ISCD) recomenda que o sistema do WHO seja aplicado nas mulheres pós-menopausa e em homens com idade acima de 50 anos, independentemente da etnia ou raça. Para estes grupos, a DMO é interpretada pelo T-*score*, o qual demonstra o número de desvios-padrões (DP) em que a densidade óssea do indivíduo encontra-se acima ou abaixo de um adulto jovem da população de referência. De acordo com o sistema da WHO, um T-*score* não mais que 1 DP abaixo da média de um adulto jovem referente é considerado normal, enquanto que um T-*score* abaixo ou igual a -2,5 é considerado osteoporótico. Valores intermediários são considerados como densidade óssea baixa, sendo o termo *osteopenia*, empregado anteriormente, é desencorajador por induzir interpretação errônea por pacientes e médicos de um diagnóstico que requer tratamento farmacológico[1].

Vale ressaltar que em mulheres pré-menopausa ou homens menores de 50 anos de idade, principalmente crianças, o sistema WHO não deve ser aplicado. Neste caso, a DMO deve ser avaliada por meio do Z-*score*, que corresponde ao número de DP médio acima ou abaixo de uma população referência de mesma faixa etária. Nestes casos, a osteoporose não pode ser diagnosticada unicamente pela DMO. Utiliza-se por definição o termo *abaixo da média* esperada para a idade quando o *Z-score* estiver ≤ -2,0, e *dentro da média* esperada para a idade quando o *Z-score* estiver > -2,0. Os critérios diagnósticos da WHO poderão ser aplicados a mulheres na fase em transição para a menopausa[3]. Sabe-se, porém, que há uma importante interação entre a DMO e a idade em termos de risco de fratura; assim indivíduos jovens apresentam menor risco de fraturas mesmo na presença de valores baixos na DMO[1].

Além da DMO, fatores que necessitam levar em consideração quando avaliado o risco de fratura, incluem a idade, uma história de fratura por fragilidade (particularmente fraturas com compressão vertebral) e uso de corticosteroides por serem importantes contribuintes independentes na alteração da DMO[1].

Estudos Laboratoriais

A suspeita ou demonstração de osteoporose justifica um conjunto sumário de exames laboratoriais que visam apreciar o metabolismo fósforo-cálcio e identificar fatores corrigíveis de uma possível causa secundária de osteoporose (Tabela 3), incluindo a carência de vitamina D, o hiperparatiroidismo, a doença de *Paget* no osso, as tubulopatias renais com perda excessiva de fósforo, doenças inflamatórias e mieloma múltiplo[4].

Tabela 3. Exames laboratoriais para exclusão de osteoporose secundária (duas determinações)[4]

Valores séricos de cálcio, fósforo, fosfatase alcalina, transminases e albumina
Hemograma completo e VHS
Eletroforese de proteína sérica
Excreção urinária em 24 horas de cálcio, fósforo e creatinina

Circunstâncias clínicas sugestivas ou resultados anormais nos exames anteriores podem justificar estudos mais aprofundados e orientados, tais como determinação dos níveis séricos de vitamina D, PTH ou hormônios tireoidianos, estudos de absorção intestinal, excreção urinária de cortisol, dentre outros[4].

A utilidade da dosagem de marcadores do metabolismo ósseo no diagnóstico de osteoporose é muito limitada já que não se dá qualquer indicação quanto ao grau ou etiologia da doença. Dentre eles, vale citar a fosfatase alcalina óssea, a osteocalcina e o PCTP-1 *(peptídeo carboxil terminal do procolagénio* 1), como marcadores de síntese, e a hidroxilisina, a hidroxiprolina e o *TCTP-1(telopeptídeo carboxil terminal do procolagéneo* 1), como marcadores de reabsorção[4].

Os resultados relativos a esta aplicação têm sido contraditórios mesmo quando se consideram grandes grupos de doentes. Por outro lado, os valores de cada um dos marcadores mostram extrema variabilidade inter e intra-individual, sendo necessário diminuições muito marcadas para que possam considerar-se indicativas de resposta terapêutica

favorável. Por este motivo, a sua utilidade clínica atual é muito limitada, sendo geralmente considerados instrumentos de investigação[4].

Manejo da doença óssea

A evidência para o tratamento da osteoporose em pacientes com doença hepática é baseada em *trials* de pacientes com osteoporose na pós-menopausa. Há poucos estudos na literatura sobre a conduta da doença óssea nas hepatopatias crônicas, principalmente CBP, sendo os resultados focados na melhoria na DMO mais do que nas taxas de fratura, de maior importância clínica[9].

Medidas gerais

As medidas gerais a pacientes que se encontram em risco para osteoporose incluem a otimização de medidas não-farmacológicas e estratégias preventivas, como a reposição de cálcio e vitamina D e minimização de fatores que causem impacto negativo no osso. Após uma avaliação apropriada do risco de fratura, a medida de DMO, intervenções farmacológicas podem ser consideradas. As modificações no estilo de vida, incluindo exercícios isométricos regulares, suspensão de tabagismo e nutrição adequada são muitas vezes levadas superficialmente[11].

A ingestão de cálcio elementar deve ser de, pelo menos, 1000mg ao dia (acima de 1500mg ao dia em idosos pela absorção ineficiente de cálcio entérico e absorção de vitamina D, baixa exposição ao sol, sua síntese diminuída na pele e recursos dietéticos limitados) e pelo menos 400-800UI ao dia de vitamina D (acima de 1000UI ao dia no idoso) ou 260µg calcidiol [25(OH)D] a cada duas semanas[1,26]. Apesar disso, não há dados na literatura que demonstrem que a suplementação de cálcio e vitamina D previnam a perda de massa óssea[11].

Os níveis séricos de vitamina D são melhores avaliados pela medida dos níveis de 25-hidróxi-vitamina D (calcidiol). Apesar de a 25-hidroxilação da vitamina D ocorrer no fígado, há um excesso na capacidade para esta reação e até indivíduos com doença hepática grave tipicamente são capazes de manter níveis normais deste metabólito, contanto que tenham um aporte adequado desta vitamina.

O nível sérico da 25[OH]D (calcidiol) necessário para suprimir um hiperparatireoidismo secundário é de aproximadamente 75 nmol/d (30ng/ml). Terapias farmacológicas são menos eficazes quando indivíduos possuem níveis inadequados de vitamina D. Em casos raros de deficiência de vitamina D com osteomalácia, medicações anti-absortivas podem precipitar hipocalemia sintomática[1]. Portanto, em pacientes deficientes (< 37,5nmol/l [15ng/ml]), é aconselhável início do tratamento com 50,000UI/semana de vitamina D por 8 semanas antes de continuar com doses usuais de manutenção.

Tratamento medicamentoso

Não há consenso no momento sobre o início de tratamento medicamentoso. Atualmente, pacientes com osteoporose estabelecida (pela alteração em DMO ou fratura por fragilidade presente) deveriam ser tratados a fim de reduzir-se os risco de fraturas[11]. Pacientes com colestase crônica, principalmente CBP, devem, contudo, ser tratados se apresentam osteopenia (T-*score* ≤ -1,5) e um ou mais fatores de risco pela elevada chance de fratura vertebral[13]. Segundo a AGA[26], deve-se ainda considerar tratamento naqueles pacientes usuários crônicos de corticoides (> 5mg ao dia por mais de 3 meses) com osteopenia pela DMO (com nível de evidência D).

Apesar de haver poucos estudos para avaliação terapêutica na DMO em pacientes hepatopatas, trabalhos em pacientes com Doença de Crohn, comparando a terapia com bisfosfonato *versus* dieta suplementar (cálcio e vitamina D), são relevantes por ambos distúrbios; ao passo que hepatopatias, como a doença hepática autoimune, conferem características similares a esta doença inflamatória intestinal, como inflamação sistêmica, uso crônico de corticoide e alta prevalência em indivíduos jovens. A dieta suplementar parece aumentar a densidade óssea quando em corticoterapia e pacientes jovens com baixo risco para osteoporose, de acordo com sistema de *van Staa scoring* parecem não necessitar uso de bisfosfonato. Em mulheres na pré-menopausa com indicação de tratamento farmacológico, a contracepção adequada é essencial na medida em que os efeitos do bisfosfonato no desenvolvimento do esqueleto de fetos são desconhecidos[1].

A terapia de reposição hormonal é atualmente a medicação de segunda linha para prevenção e tratamento de osteoporose em mulheres, por demonstrar, como na publicação no *Women's Health Iniative*[2], que os benefícios no esqueleto são inferiores aos efeitos colaterais (como doença tromboembólica e malignidade ginecológica). Ela pode ser usada com segurança em pacientes com doença hepática crônica e idealmente pela via transdérmica com estradiol e medroxiprogesterona[26].

Os bisfosfonatos são agentes emergentes de escolha para a prevenção e tratamento atualmente em osteoporose induzida por corticoide. O alendronato, risendronato, etidronato e ibandronato são aprovados para prevenção e tratamento de osteoporose induzida por corticoide. Bisfosfonatos orais são geralmente bem tolerados, apesar de intolerância gastrintestinal e esofagite erosiva poderem ocorrer[2]. Uma complicação rara recentemente descrita dos bisfosfonatos é a osteonecrose da mandíbula[10]. É importante lembrar que, por serem pouco absorvidos, devem ser ingeridos em jejum, 30 minutos antes da refeição, sentado ou em pé, com um copo cheio d'água. O seu emprego semanal parece ser mais bem tolerado e, apesar de não haver estudos do seu

emprego em cirróticos, é aconselhável seu uso com cautela em pacientes submetidos à escleroterapia ou ligadura elástica endoscópica de varizes esofágicas. Apresentações parenterais (pamindronato e ácido zoledrônico) estão disponíveis para raros indivíduos que não toleram a medicação oral, nos pós-operatório de transplante hepático, ou se as varizes esofágicas contraindiquem a via oral. Hiperparatireoidismo secundário temporário e hipocalcemia pós-infusional são descritos em alguns pacientes[1].

Ambas as apresentações oral e parenteral dos bisfosfonatos são eficazes na prevenção da perda óssea em pacientes transplantados[15]. Apesar de um primeiro estudo não demonstrar inicialmente eficácia com o uso de pamindronato devido à dose insuficiente[16], um estudo randomizado por 12 meses com pamindronato 30 mg, aplicado a cada três meses, mostrou aumento da DMO na coluna vertebral, mas sem alteração na perda óssea do colo femoral[17]. Um estudo com ibandronato endovenoso demonstrou prevenção de perda óssea em um ano[18]. Um outro estudo randomizado, duplo-cego, em adultos submetidos a transplante hepático, mostrou que a infusão de ácido zolendrônico 4mg nos primeiros 7 dias pós-operatórios reduziu a perda óssea no 1º, 3º, 6º e 9º meses avaliados pós-transplante em 3,8-4,7% na coluna lombar, colo femoral e quadril em relação ao placebo com solução salina. Aos 12 meses após transplante, as diferenças permaneceram significantes apenas no quadril[19].

Agentes alternativos, como o raloxifeno (um modulador seletivo do receptor de estrogênio) e a calcitonina intranasal, também podem ser considerados mas são menos potentes que a classe dos bisfosfonatos. O raloxifeno mostrou-se eficaz no tratamento de osteoporose de coluna vertebral em menopausadas, apesar de não haver efeito nas taxas de fraturas femorais[2].

O papel de outros agentes, como os com propriedades anabólicas, ranelato de estrôncio e teriparatide (os aminoácidos 34 N-terminal do hormônio paratireoidiano), fluoreto de sódio e PTH recombinante, é incerto mas podem ser empregados naqueles com perda óssea progressiva e/ou fraturas recorrentes sem resposta à terapêutica de padrão instituída. O seu mecanismo de ação é ainda não bem conhecido e não há estudos de sua eficácia na doença hepática crônica[2].

Evidências recentes indicam que a deficiência subclínica de vitamina K pode estar associada a manifestações extra-hepáticas, como a osteoporose e, possivelmente, o hepatocarcinoma e a aterosclerose. A eficácia da reposição de vitamina K_2 (menaquinonas) na prevenção e tratamento destas doenças, além dos mecanismos moleculares destes novos papéis emergentes, ainda merecem estudos futuros[23].

Perda óssea significante é incomum em pacientes aderentes ao bisfosfonato, e devem ser avaliados quanto à adesão e dose da medicação, e exclusão de outros fatores que podem contribuir para a perda de massa óssea, como a insuficiência de vitamina D, hiperparatireoidismo e doença celíaca[1].

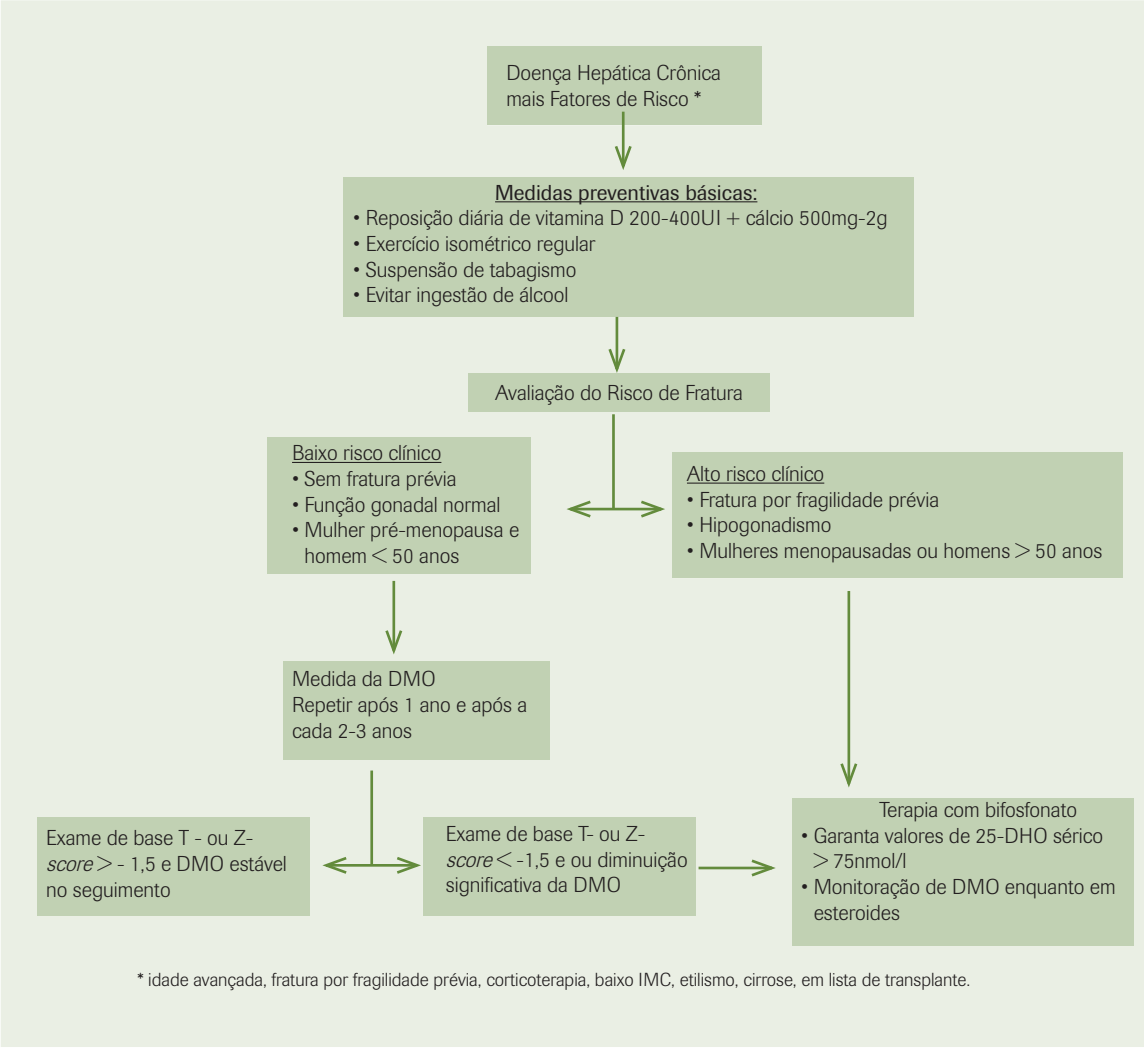
Pacientes hepatopatas com hipogonadismo, como na hemocromatose, podem ser tratados com testosterona transdérmica por levar à estabilização dos níveis hormonais. Contudo, é uma preocupação que recai no risco teórico maior destes pacientes cirróticos em desenvolver carcinoma hepatocelular[2,26].

O seguimento da doença óssea com DMO é ainda tema em discussão. Na ausência de osteoporose, não há provavelmente necessidade de novo exame em não mais frequente que a cada três anos. Aqueles com alterações na densitometria óssea e um ou mais fatores de risco, além dos com osteoporose já estabelecida, devem ter acompanhamento com DMO anual[26]. Não há atualmente necessidade da dosagem rotineira de marcadores sérico e urinário de *turnover* ósseo na estratificação de risco de fratura, apesar de ser utilizado na resposta terapêutica em mulheres menopausadas (como os peptídeos pró-colagenos do colágeno tipo 1), e/ou avaliação com DMO da piora da doença óssea durante seguimento[2,26](Figura 2).

Referências

1. Leslie W D. A Patient with Autoimmune Liver Disease on Steroids: Screening and Treatment of Bone Disease. Clin Gastroenterol Hepatol 2006; 4: 1440–1444
2. Collier J. Bone Disorders in Chronic Liver Disease. Hepatology 2007; 46:1271-1278
3. Lewiecki EM, Gordon CM, Baim S, Leonard MB, Bishop NJ, Bianchi ML, *et al.* International Society for Clinical Densitometry 2007 Adult and Pediatric Official Positions. Bone 2008; 43:1115–1121
4. Lérias C, Portela F, da Silva A. Pereira. Osteoporose na Doença Inflamatória Intestinal. GE – *J Portug Gastrenterol* 2000; 7:203-214
5. Labio ED, Del Rosario DB, Strasser SI, McCaughan GW, Crawford BA.. Effect of Ascites on Bone Density Measurement in Cirrhosis. J Clin Densitom 2007; 10:391-394
6. George J, Ganesh HK, Acharya S, Bandgar TR, Shivane V, Karvat A, *et al.* Bone mineral density and disorders of mineral metabolism in chronic liver disease. World J Gastroenterol 2009; 15: 3516-3522
7. Daniel DB. Vitamin D Insufficiency/Deficiency in Gastrointestinal Disorders. J Bone Miner Res 2007; 22: V50-V54
8. Duarte MP, Farias ML, Coelho HS, Mendonça LM, Stabnov LM, do Carmo d Oliveira M, *et al.* Calcium-parathyroid hormone-vitamin D axis and metabolic bone disease in chronic viral liver disease. J Gastroenterol Hepatol 2001; 16:1022-1027
9. Pares A, Guanabens N. Treatment of bone disorders in liver disease. J Hepatol 2006; 45: 445-453
10. Maerevoet M, Martin C, Duck L. Osteonecrosis of the jaw and biphosphanates. N Engl J Med. 2005; 353: 99-102
11. Beuers U, Boberg KM, Chapman RW, Chazouillères O, Invernizzi P, Jones DE, *et al.* EASL Clinical Practice Guidelines: Management of cholestatic liver diseases. European Association for the Study of the Liver. J Hepatol 2009; 51:237–267
12. Parés A., Guañabens N. Osteoporosis in Primary Biliary Cirrhosis: Pathogenesis and Treatment. Clin Liver Dis 2008; 12:407–424

Figura 2. Manejo da desmineralização óssea em pacientes portadores de doença hepática crônica adaptada[1]



13. Wariaghli G, Mounach A, Achemlal L, Benbaghdadi I, Aouragh A, Bezza A, *et al.* Osteoporosis in chronic liver disease: a case–control study. Rheumatol Int 2010; 30:893-9

14. Peter RE. Approach to the Patient with Transplantation-Related Bone Loss. J Clin Endocrinol Metab, May 2009,; 94:1483–1490

15. Ninkovic M, Love S, Tom BD, Bearcroft PW, Alexander GJ, Compston JE.. Lack of effect of intravenous pamidronate on fracture incidence and bone mineral density after orthotopic liver transplantation. J Hepatol 2002; 37:93–100

16. Pennisi P, Trombetti A, Giostra E, Mentha G, Rizzoli R, Fiore CE. Pamidronate and osteoporosis prevention in liver transplant recipients. Rheumatol Int 2007 ; 27:251–256

17. Hommann M, Abendroth K, Lehmann G, Patzer N, Kornberg A, Voigt R, *et al.* Effect of transplantation on bone: osteoporosis after liver and multivisceral transplantation. Transplant Proc 2002; 34:2296–2298

18. Crawford BA, Kam C, Pavlovic J, Byth K, Handelsman DJ, Angus PW, *et al.* Zoledronic acid prevents bone loss after liver transplantation: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Ann Intern Med 2006; 144:239–248

19. Hay JE, Guichelaar, MMJ. Evaluation and Management of Osteoporosis in Liver Disease. Clin Liver Dis 2005; 9:747–766

20. Carey EJ, Balan V, Kremers WK, Hay JE. Osteopenia and osteoporosis in patients with end-stage liver disease caused by hepatitis C and alcoholic liver disease: not just a cholestatic problem. Liver Transpl. 2003; 9:1166-73

21. Newton J, Francis R, Prince M, James O, Bassendine M, Rawlings D, *et al.* Osteoporosis in primary biliary cirrhosis revisited. Gut 2001; 49:282–7

22. Kaneki M, Hosoi T, Ouchi Y, Orimo H.. Pleiotropic actions of vitamin K: protector of bone health and beyond? Nutrition 2006; 22:845–852

23. Moschen AR, Kaser A, Stadlmann S, Millonig G, Kaser S, Mühllechner P, *et al.* The RANKL/OPG system and bone mineral density in patients with chronic liver disease. Journal of Hepatology 2005; 43:973–983

24. Hofmann WP, Kronenberger B, Bojunga J, Stamm B, Herrmann E, Bücker A, *et al.* Prospective study of bone mineral density and metabolism in patients with chronic hepatitis C during pegylated interferon a and ribavirin therapy. Journal of Viral Hepatitis, 2008 ; 15:790–796

25. Leslie WD, Bernstein CN, Leboff MS; American Gastroenterological Association Clinical Practice Commitee. AGA *Technical Review on Osteoporosis in Hepatic Disorders. Gastroenterology 2003; 125:941–966*

26. Collier JD, Ninkovic M, Compston JE.. Guidelines on the management of osteoporosis associated with chronic liver disease. Gut 2002;50(Suppl I):i1–i9