

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE  
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE  
DEPARTAMENTO DE MEDICINA**

**GRAZIELLE BASTOS TORRES**

**AVALIAÇÃO DO RISCO DE FRATURA POR MEIO  
DO INSTRUMENTO FRAX EM PACIENTES COM  
HEPATITE VIRAL**

**Aracaju  
Junho 2014**

**GRAZIELLE BASTOS TORRES**

**AVALIAÇÃO DO RISCO DE FRATURA POR MEIO  
DO INSTRUMENTO FRAX EM PACIENTES COM  
HEPATITE VIRAL**

Monografia apresentada ao departamento de Medicina do Centro de Ciências Biológicas e da Saúde da Universidade Federal de Sergipe como pré-requisito para obtenção da graduação em Medicina.

Orientador: Prof. Dr. Francisco de Assis Pereira

Aracaju

Junho 2014

**GRAZIELLE BASTOS TORRES**

**AVALIAÇÃO DO RISCO DE FRATURA POR MEIO  
DO INSTRUMENTO FRAX EM PACIENTES COM  
HEPATITE VIRAL**

Aprovada em \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Autora: \_\_\_\_\_

Grazielle Bastos Torres

Orientador: \_\_\_\_\_

Prof. Dr. Francisco de Assis Pereira

Aracaju

Junho 2014

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço a meus pais, Ângela e Hildebrando, pelo amor, apoio e presença constante, sendo peças fundamentais em todas as minhas conquistas.

Ao meu amigo e colega de curso, Benito, por me ajudar na realização deste estudo.

A Dr. Alex Vianey por ter cedido o espaço do seu ambulatório de Hepatologia para a coleta de dados e na colaboração com ideias para este estudo.

A Dr. Francisco, que com seu vasto conhecimento acerca do osteometabolismo, muito contribuiu na elaboração e interpretação do estudo e pelas palavras de otimismo sempre que eu ficava preocupada de que poderia não dar certo.

Agradeço por fim a todos os pacientes que se voluntariaram para participar deste trabalho, contribuindo imensamente para o conhecimento científico.

## LISTA DE ABREVIATURAS

**DHC –Doença Hepática Crônica**

**DMO – Densidade Mineral Óssea**

**DXA- Densitometria Óssea**

**FRAX- *Fracture Risk Assessment***

**FSH- Hormônio Folículo –estimulante**

**GC- Grupo Controle**

**GH- Grupo Hepatite**

**GH- Hormônio do Crescimento**

**GHR- Receptor do Hormônio de Crescimento**

**HU-UFS- Hospital Universitário da Universidade Federal de Sergipe**

**IFN- $\gamma$ - Interferon  $\gamma$**

**IGF-1- Fator 1 de Crescimento Semelhante à Insulina**

**IGFBP3- Proteína- 3 Fator de Ligação com IGF-1**

**IMC- Índice de Massa Corpórea**

**IL-1- Interleucina 1**

**IL-2- Interleucina 2**

**IL-6- Interleucina 6**

**IL-8- Interleucina 8**

**LH- Hormônio Luteinizante**

**OH- Osteodistrofia Hepática**

**OPG- Osteoprotegerina**

**PTH- Paratormônio**

**RANK- Receptor ativador do fator nuclear NF- $\kappa\beta$**

**RANKL- Ligante do RANK**

**TGF- $\beta$ - Fator transformador de crescimento  $\beta$**

**TNF- $\alpha$ - Fator de necrose tumoral  $\alpha$**

**25-OHD- 25-hidroxivitamina**

## ÍNDICE DE TABELAS E FIGURAS

### REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

FIGURA 1. Página do site <http://www.shef.ac.uk/FRAX> para cálculo do FRAX na população brasileira com as variáveis a serem preenchidas

### ARTIGO ORIGINAL

TABELA 1: Dados clínicos dos indivíduos do Grupo Controle (GC) e do Grupo Hepatite (GH)

TABELA 2: Avaliação dos parâmetros utilizados no instrumento FRAX para cálculo do risco de fratura no Grupo Controle (GC) e no Grupo Hepatite (GH)

TABELA 3: Escores obtidos por meio do instrumento FRAX para avaliação do risco de fratura no Grupo Controle (GC) e no Grupo Hepatite (GH)

## SUMÁRIO

<b>I. REVISÃO DE LITERATURA .....</b>	<b>8</b>
1. Osteoporose e doença hepática .....	9
2. Referências .....	21
<b>II. PÁGINA DE TÍTULO .....</b>	<b>31</b>
<b>III. ARTIGO ORIGINAL .....</b>	<b>33</b>
1. RESUMO .....	34
2. ABSTRACT .....	35
3. INTRODUÇÃO .....	36
4. MATERIAIS E MÉTODOS .....	37
5. RESULTADOS .....	38
6. DISCUSSÃO .....	39
7. TABELAS .....	43
8. CONFLITO DE INTERESSES .....	46
9. REFERÊNCIAS DO ARTIGO ORIGINAL .....	47

**I. REVISÃO DE LITERATURA**

## 1. Osteoporose e doença hepática

Durante a última década, a osteoporose secundária a doenças gastrointestinais e hepáticas tem sido reconhecida como um problema clínico de alta relevância (von TIRPITZ; REINSHAGEN, 2003). Dentre as hepatopatias, a doença colestática crônica tem sido fortemente associada à osteopenia/osteoporose, com prevalência bastante variável de 20 a 100%, a depender dos critérios diagnósticos utilizados (ROUILLARD; LANE, 2001). Até o momento, os mecanismos fisiopatológicos responsáveis pela Osteodistrofia Hepática (OH) ainda permanecem incertos (D'ANTIGA *et al.*, 2002; GLASOVA; BEUERS, 2002; NAKCHBANDI *et al.*, 2010).

Na OH a presença de colestase parece ser um componente adicional de agressão ao esqueleto (IDILMAN *et al.*, 1997). Nas hepatites virais, ela é reconhecida em 15 a 53% dos casos (TSUNEOKA *et al.*, 1996; DUARTE *et al.*, 2001). Vale ressaltar que a OH é mais prevalente em mulheres pós-menopausa e nos alcoólatras, sugerindo que estes fatores enfatizam a tendência para o seu aparecimento (DIAMOND *et al.*, 1990; MONEGAL *et al.*, 1997). Em mulheres na pós-menopausa com cirrose foram observados baixos níveis de estradiol, hormônio luteinizante (LH) e folículo-estimulante (FSH) (BELL H, 1995). Entretanto, em homens com doença hepática avançada, existe um aumento no nível de estrogênio devido a aromatização periférica, que parece não proteger contra a perda de massa óssea em indivíduos com doença hepática alcoólica (GARCÍA-VALDECASAS-CAMPELO E, 2006). O alcoolismo é um fator de risco independente para o desenvolvimento da osteoporose e das fraturas osteoporóticas e tem sido especialmente estudado em pacientes do sexo masculino. A densidade de massa óssea (DMO) nas vértebras lombares nestes indivíduos é menor do que a do grupo saudável (MALIK *et al.*, 2009) e é fator de risco independente da existência de cirrose ou de hipogonadismo associado (KIM *et al.*, 2003; GONZÁLEZ-CALVÍN JL, 1993.)

Da mesma forma, o uso prolongado de glicocorticóide parece ser um importante determinante da OH na hepatite auto-imune (EPSTEIN, 1996; IDILMAN *et al.*, 1997; VEDI *et al.*, 1999). Por outro lado, a deficiência de vitamina D pode ser um mecanismo comum a todos os tipos de doença hepática, porém este parece ser um fator coadjuvante de aparecimento tardio (MOREIRA *et al.*, 2004).

Existe, ainda, grande controvérsia quanto ao principal distúrbio ósseo presente na OH. Estudos anteriores sugerem um quadro heterogêneo, sendo que a osteomalacia (volume ósseo

normal, mas pobremente mineralizado) ocupava papel importante até a década de setenta (ATKINSON *et al.*, 1956; LONG *et al.*, 1975; COMPSTON; THOMPSON, 1977; REED *et al.*, 1980). Desde então, a osteoporose (volume ósseo reduzido) passou a ser o componente mais importante (BIKLE *et al.*, 1985; HODGSON *et al.*, 1985; STELLON *et al.*, 1987; COLLIER *et al.*, 2002; LESLIE *et al.*, 2003), no entanto, não existe consenso quanto a sua fisiopatologia. Alguns estudos sugerem que a taxa de formação óssea está reduzida (osteoporose com remodelação lenta) (HODGSDON *et al.*, 1985; STELLON *et al.*, 1986; DIAMOND *et al.*, 1989; GUAÑABENS *et al.*, 1990; CROSBIE OM *et al.*, 1999), outros que a formação óssea está normal e a reabsorção óssea aumentada (HERLONG *et al.*, 1982, GALLEGO-ROJO *et al.*, 1998) e ainda outros indicam que as taxas de formação e de reabsorção óssea estão aumentadas (osteoporose com remodelação óssea acelerada) (CUTHBERT *et al.*, 1984; SHIH; ANDERSON, 1987).

Diversos estudos indicam que a OH é mais frequente quando a hiperbilirrubinemia está presente. Em um estudo realizado por Chongsrisawat *et al.* (2001) com 42 crianças com atresia extra-hepática de vias biliares verificou-se osteoporose em 80% dos pacientes ictericos e em 13,6% dos não-ictéricos, sendo que os níveis séricos de 25-hidroxivitaminaD foram menores no grupo com icterícia. Embora a hiperbilirrubinemia possa ser um fator adicional no desencadeamento da doença óssea na hepatopatia, os estudos falham em correlacionar a gravidade da doença colestática, representada por maiores níveis séricos de bilirrubina com as alterações no conteúdo mineral ósseo (ARGAO *et al.*, 1994; SPRINGER *et al.*, 2000; PEREIRA *et al.*, 2009), Entretanto, o estudo de Smith *et al.* (2006) realizado com 86 pacientes com doença hepática crônica encaminhadas para avaliação de transplante hepático não demonstrou correlação entre os níveis de bilirrubina sérica com a redução da DMO.

Inúmeros fatores influenciam o processo de remodelação óssea, interferindo diretamente na atividade de osteoblastos e osteoclastos e atuando sobre a homeostase do cálcio e hormônios calciotróficos (Paratormônios (PTH) e 1,25 dihidroxivitamina D). Níveis séricos elevados de PTH estimulam a remodelação do tecido ósseo e favorecem sua reabsorção. Vários hormônios como os esteróides, os hormônios tireoidianos, o hormônio do crescimento (GH) e o fator 1 de crescimento semelhante à insulina (IGF-1) também atuam na remodelação óssea.

A deficiência grave de vitamina D é classicamente associada a distúrbios de mineralização (raquitismo/osteomalácia). A osteomalácia é caracterizada pela diminuição da

mineralização óssea, com acúmulo de tecido osteoide. Apesar da potencial deficiência de síntese e absorção de 25-hidroxivitamina D na hepatopatia colestática crônica, diversos estudos não verificaram relação entre os níveis séricos de 25-hidroxivitamina D e a baixa massa óssea. Guichelaar *et al.* (2002) em um estudo utilizando biópsia óssea em pacientes com hepatopatia crônica, observaram mais osteopenia do que osteomalacia. É possível que este fato esteja relacionado à grande reserva de função hepática e em paralelo a existência de um conjunto de fatores que favorecem a instalação de osteoporose, como a redução de mobilidade, nutrição inadequada, redução da massa muscular e distúrbios hormonais (VIEIRA *et al.*, 1998).

A deficiência de vitamina D, embora não seja o principal fator responsável pela doença óssea nos pacientes com colestase crônica, tem sido implicada como um dos fatores que contribuem para a manutenção e desenvolvimento da OH (CORRÊA, 2001).

Nas últimas décadas muitos estudos analisaram o papel do IGF-1 em diversas doenças. O IGF-1 parece ter destacado papel no controle da remodelação óssea, porém a sua participação na etiopatogenia da OH ainda precisa ser mais elucidada.

O conjunto de dados existentes na literatura sugere que principalmente a produção de IGF-1 no microambiente ósseo parece ser fundamental para o crescimento e formação óssea (FOWLKES *et al.*, 2006). No entanto, é provável que o IGF-1 circulante também atua nestes processos. O fígado é a principal fonte de IGF-1 circulante e sua produção é controlada pelo GH em sistema de retro-alimentação negativa. Alterações no eixo GH/IGF-1 foram detectadas em pacientes com cirrose hepática. Há uma década, Bucuvalas *et al.* (1996) sugeriram que o prejuízo no crescimento de crianças com hepatopatia estava relacionado à queda nos níveis séricos de IGF-1. Mais recentemente, obteve-se evidência que baixos níveis de IGF-1 limitam o ganho de massa óssea tanto em ratos transgênicos quanto em crianças com colestase crônica (YAKAR; ROSEN, 2003; YOSHIDA *et al.*, 2003; HAY, 1995; OKAJIMA *et al.*, 2003; TAVEIRA *et al.*, 2007).

Grande parcela do IGF-1 circulante encontra-se ligado à proteína IGFBP-3 e ainda à subunidade protéica ácido lábil, formando um complexo ternário estável que prolonga sua meia-vida. O fígado, principal fonte de IGF-1 sistêmico, parece ser, também, a principal fonte de pelo menos duas das principais proteínas que modificam a bioatividade do IGF-1. VOLZKE H *et al.* (2009) em seu estudo com pacientes com esteatose hepática não-alcoólica

demonstraram uma correlação positiva entre padrão hepático hiperecogênico e baixos níveis séricos de IGF-1 e da razão IGF-1/IGFBP-3.

Ottesen *et al.* (2001) observaram em pacientes com cirrose, que os níveis séricos do complexo ternário de IGF-1 correlacionam-se negativamente com o escore de Child-Pugh. Taveira *et al.* (2007) encontraram baixos níveis séricos de IGF-1 em crianças com doença colestática crônica comparados aos controles e o IGF-1 correlacionou-se com a DMO de corpo total, apontando para a participação do IGF-1 na baixa massa óssea da OH. A redução na formação óssea em pacientes com hepatopatia crônica também tem sido relacionada a baixos níveis séricos de IGF-1 (GALLEJO-ROJO *et al.*, 1998). No estudo realizado por Pereira *et al.* (2009) observou-se significativa redução de expressão de IGF-1 e de receptor GH (GHR) na cartilagem de crescimento de ratos com colestase hepática. Desta forma, o eixo somatotrópico GH/IGF-1 parece ter importante papel na etiopatogenia da OH. Ao passo que KAYA M *et al.* (2013), ao estudar pacientes com esteatose hepática não alcoólica, não demonstraram relação entre os níveis de IGF-1 e a densidade mineral óssea.

A colestase hepática tem forte impacto sobre a massa óssea de crianças e adolescentes, mesmo entre aqueles que apresentam disfunção hepática leve, Child A (TAVEIRA *et al.*, 2007). Ainda, em estudo prospectivo observou-se que o ganho de massa óssea, ao longo de três anos, se mantém menor em crianças com hepatopatia colestática compensada que em crianças controles (TAVEIRA *et al.*, 2010). Nos dois estudos citados acima foi observada correlação entre os valores de IGF-1 sérico e a densidade mineral óssea.

Outro marco nesta linha de investigação foram os estudos que analisaram o papel osteometabólico da leptina, um peptídeo produzido no tecido adiposo, envolvido no controle de funções tão diferentes quanto conservação de energia e maturação sexual. Estudos desenvolvidos em animais com deleção dos genes de leptina *ob/ob* e do receptor de leptina *db/db* apresentam, além de obesidade, aumento de massa óssea em osso trabecular. Nos camundongos *ob/ob* o fenótipo esquelético pode ser resgatado pela administração central de leptina (DUCY *et al.*, 2000). Em seguida, o mesmo grupo apresentou evidências que esta ação da leptina é mediada via núcleo ventro-medial hipotalâmico modulando a atividade de neurônios do sistema nervoso simpático (TAKEDA *et al.*, 2002). A partir deste núcleo fibras adrenérgicas transmitem sinais que são reconhecidos pelos efetores, os receptores  $\beta$ 2-AR localizados em osteoblastos. Inclusive, lesão química do núcleo ventro-medial hipotalâmico,

assim como a deleção do gene do receptor  $\beta$ 2-AR reproduzem o fenótipo ósseo encontrado na deficiência de leptina.

Estas observações marcaram uma nova perspectiva para pesquisa sobre a fisiopatologia da osteoporose. Também, indicam que existe estreita ligação entre o controle central do metabolismo energético e da manutenção da massa óssea. Do ponto de vista prático, estes dados mostram que a influência do peso sobre a massa óssea é muito mais complexa que a relacionada ao efeito mecânico.

Recentemente, o papel da leptina sérica foi descrito em pacientes com doença celíaca (ERTEKIN *et al.*, 2006), fibrose cística (AHMED *et al.*, 2004) e doença hepática crônica (ROBERTS *et al.*, 1998; HENRIKSEN *et al.*, 1999). Entretanto, os resultados referentes à concentração sérica de leptina na doença hepática são divergentes. Testa *et al.* (2000) e Greco *et al.* (2000) demonstraram níveis reduzidos de leptina sérica em indivíduos com hepatite crônica viral e cirrose hepática. Honsawek *et al.* (2008) observaram associação de baixa massa óssea e redução dos níveis de leptina e gravidade da doença hepática por atresia de vias biliares, possíveis explicações para este achado seriam alterações metabólicas e desnutrição. E PACIFICO L *et al.* (2013) não demonstraram nenhuma correlação significativa entre os níveis de leptina sérica e a DMO entre crianças com e sem esteatose hepática não-alcoólica.

Outro aspecto de interesse no estudo da fisiopatologia da OH é a participação da resistência insulínica como fator de gravidade da doença hepática e conseqüentemente da OH. É bem demonstrada na literatura que a hepatite C crônica está associada à resistência insulínica, porém se este fato contribui para a progressão da hepatopatia ou carcinogênese, ainda não está bem esclarecida (HUI *et al.*, 2003; VANNI *et al.*, 2009). Nkontchou *et al.* (2010) demonstraram que a resistência insulínica é um fator de mau prognóstico na hepatite C.

Os marcadores bioquímicos que refletem a remodelação óssea são considerados uma importante ferramenta na investigação da patogenia da osteoporose. Nos últimos anos, tem havido grande interesse em se estabelecer o papel destes marcadores no diagnóstico dessa doença, bem como na previsão de risco de fratura.

Crosbie *et al.* (1999) estudando 27 pacientes com doença hepática crônica (DHC) avançada observaram aumento dos níveis dos marcadores de reabsorção, atribuindo como ao aumento da reabsorção, a etiologia da osteoporose nestes pacientes. Assim, sugeriram que a doença hepática grave induz perda de massa óssea pelo aumento da remodelação óssea. Em

contrapartida, Klein *et al.* (2002) verificaram em crianças com colestase crônica, baixos níveis de osteocalcina e níveis normais de telopeptídeo do colágeno tipo I. Estes autores sugeriram que a redução de massa óssea devia-se à diminuição na formação diante de uma reabsorção óssea normal. Estudo com 24 indivíduos adultos com cirrose pós-hepática não observou diferença em nenhum parâmetro de remodelação óssea, bem como nos níveis de estradiol, testosterona, hormônio luteinizante, hormônio folículo-estimulante, na ingestão de cálcio quando comparado com controles. Após regressão linear múltipla, a presença de doença hepática foi o fator de risco direto e independente para a presença de osteopenia (KARAN *et al.*, 2001).

Em estudo realizado incluindo crianças e adolescentes com colestase crônica, não foi encontrada diferença dos marcadores de formação (osteocalcina e fosfatase alcalina fração óssea) e reabsorção óssea (deoxipiridinolina urinária) entre os grupos com hepatopatia e o controle (TAVEIRA *et al.*, 2007). Em contrapartida, Goral *et al.* (2010) em seu estudo com pacientes com cirrose hepática, encontrou níveis de osteocalcina mais baixos no cirróticos e sem diferenças significativas entre os grupos nos níveis de deoxipiridinolina urinária, sugerindo menor formação óssea entre os pacientes doentes.

Na última década grandes avanços foram obtidos, melhorando o nosso conhecimento a respeito de diversos fatores que são produzidos no microambiente ósseo, que controlam a remodelação óssea, em particular, o sistema osteoprotegerina (OPG) / receptor ativador do fator nuclear NF- $\kappa$ B (RANK) e seu ligante (RANKL).

Atualmente, acredita-se que o sistema RANKL/RANK/OPG seja o principal sistema parácrino de controle não só da osteoclastogênese, mas também da atividade de osteoclastos maduros. Este sistema é composto pelo RANK, receptor ativador do fator nuclear NF- $\kappa$ B, presente em células precursoras de osteoclastos e osteoclastos maduros e o seu ligante, o RANKL e a osteoprotegerina. A osteoprotegerina é uma proteína solúvel, membro da família do fator de necrose tumoral (TNF), produzida por osteoblastos exercendo função inibitória da osteoclastogênese. A OPG desativa o RANKL impedindo a sua ligação com o RANK. A OPG é produzida em resposta a diversos estímulos como o do fator transformador de crescimento  $\beta$  (TGF- $\beta$ ) e dos estrógenos (BLAIR *et al.*, 2007). A expressão de RNAm da OPG foi detectada em outros tecidos como o pulmonar, cardíaco, renal, cerebral, cutâneo, medular, gastrointestinal, bem como, no tecido hepático. As funções de fatores que estimulam a expressão do RANKL têm sido estudadas atualmente, dentre eles o PTH, prostaglandina E2,

dexametasona, citocinas inflamatórias como interleucina-1 (IL-1) e fator de necrose tumoral  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) e 1,25 dihidroxivitamina D. Os estrógenos e o TNF- $\beta$  atenuam a expressão do RANKL (WADA *et al.*, 2006).

Em modelos experimentais, nos quais se provoca aumento de expressão de RANK ou redução entre a ligação de RANKL/OPG obtém-se uma situação de maior atividade de RANKL, que se associa à perda de massa óssea (BOYLE *et al.*, 2003; WADA *et al.*, 2006).

Recentemente os distúrbios hepáticos passaram a ser alvos, buscando avaliar o papel do sistema RANKL/RANK/OPG na osteodistrofia hepática (SZALAY *et al.*, 2003; FABREGA *et al.*, 2005; GAUDIO *et al.*, 2005; GARCIA *et al.*, 2006). Em comum, pacientes com cirrose alcoólica, hepatite viral crônica e cirrose biliar primária, ao contrário do que se poderia esperar, mostraram níveis elevados de osteoprotegerina sugerindo que esse excesso de OPG seria um mecanismo compensatório para tentar prevenir a perda de massa óssea (MOSCHEN *et al.*, 2005; GARCIA *et al.*, 2006; e GONZÁLEZ-CALVIN JL *et al.*, 2009). Alguns autores acreditam que esse aumento nos níveis de OPG poderia ser consequência do aumento na atividade de outros membros da família TNF, de citocinas inflamatórias como TNF- $\alpha$  e interleucina-6 (IL-6) (NEUMAN *et al.*, 2002). Fabrega *et al.* (2005) mostraram que os níveis de OPG estavam aumentados em pacientes Child B e C com cirrose alcoólica comparados aos Child A. Entretanto, essa correlação não foi observada por outros autores (GUAÑABENS *et al.*, 2005; CAMPELO *et al.*, 2006).

A importância desses fatores pode ser ressaltada em diversos modelos experimentais e clínicos, nos quais se observou que a hiperexpressão do RANKL se traduz em osteoporose e a hipoexpressão em osteopetrose (RAISZ, 2005). No entanto, a medida destes fatores em sangue periférico parece não refletir as condições encontradas no microambiente ósseo (RAISZ, 2005). Em relação ao RANKL, os dados são contraditórios. Fabrega *et al.* (2005) encontraram níveis elevados, enquanto Szalay *et al.* (2003) níveis reduzidos. Autores sugerem que os baixos níveis de RANKL poderiam estar associados à baixa remodelação óssea, afetando a micro arquitetura óssea e como consequência, a qualidade óssea levando a fragilidade e aumento do risco de fraturas. Monegal *et al.* (2007) avaliaram 22 indivíduos cirróticos e observaram que os pacientes com maior taxa de OPG:RANKL apresentavam menor massa óssea no fêmur proximal.

Taveira *et al.* (2010) ao contrário do que poderia ser esperado, observaram que os valores séricos de RANKL foram menores nas crianças com colestase que no grupo controle.

Os resultados discrepantes de avaliação do sistema RANKL/osteoprotegerina, possivelmente devem-se à falta de correlação entre os níveis destes fatores no microambiente ósseo e na circulação sanguínea.

Um candidato para o mecanismo de redução da formação óssea em colestase é a concentração elevada de óxido nítrico. Muitos estudos indicam que a elevação das taxas de óxido nítrico causada pela ativação de IL-1, TNF e interferon- $\gamma$  (IFN $\gamma$ ) podem deprimir a formação óssea, inibir a função de osteoblastos e possivelmente induzir à apoptose de osteoblastos (HUKKANEN *et al.*, 1995; ARMOUR *et al.*, 2001; VAN'T HOF; RALSTON, 2001).

Outro possível mecanismo envolvido na etiopatogenia da OH é a participação das IL-1, IL-6 e TNF $\alpha$ . Estas citocinas têm um papel bem definido e importante na fisiopatologia da osteoporose pós-menopausa. Os possíveis mecanismos pelos quais estas citocinas contribuem com a osteoporose são aumento da formação óssea e atividade osteoclástica, bem como supressão direta da ação osteoblástica. (RAISZ, 2005; AMBROGINI, 2005). Khorutset *al.* (1991), Gallejo-Rojo *et al.* (1998), Nagano *et al.* (1999) evidenciaram elevação destas interleucinas na hepatopatia crônica e correlação com baixa massa óssea. Recentemente, Goral *et al.* (2010) descreveram que a elevação de IL-6 e TNF $\alpha$  em pacientes com cirrose hepática de diferentes etiologias podem contribuir para o desenvolvimento da OH. Já no estudo de Soylu *et al.* (2012) não mostraram diferença entre os grupos de pacientes cirróticos e controles com relação aos níveis de IL-1, interleucina-8 (IL-8) e TNF- $\alpha$ , sugerindo que essas citocinas não participem da patogênese da OH, porém encontraram altos níveis de interleucina-2 (IL-2) e IL-6 nos pacientes cirróticos comparados com os do controle inferindo que, talvez, essas citocinas participem da ocorrência da OH. Não houve diferença dessas citocinas entre pacientes cirróticos com e sem osteopenia.

A fragilidade óssea nos pacientes com DHC revela-se em aumento de fratura vertebral não clínica detectada em avaliação de morfometria vertebral como também na maior prevalência de fraturas clínicas (DIAMOND *et al.*, 1990; REEVES *et al.*, 1998; LEIDIG-BRUCKNER *et al.*, 2001; LESLIE *et al.*, 2003; PARES, 2006). Na literatura há poucos estudos que avaliaram a prevalência de fratura vertebral não clínica na OH por meio da radiografia simples. Estima-se que a prevalência de fratura vertebral não clínica varia em entre 7% a 35% (GUAÑABENS *et al.*, 2010; NEWTON *et al.*, 2001; DIAMOND *et al.*, 1990; MONEGAL *et al.*, 1997; ANGULO *et al.*, 1998; ORMARSDOTTIR *et al.*, 1999).

Deformidades vertebrais e fraturas de colo de fêmur são encontradas em 51% e 8%, respectivamente, dos pacientes com hepatopatia decorrente da fibrose cística (ARIS *et al.*, 1998; ELKIN *et al.*, 2001). Nos pacientes com cirrose biliar primária em estágio avançado, também parece existir aumento de fraturas por insuficiência óssea e que sua ocorrência determina maior taxa de mortalidade (MENON *et al.*, 2001; van der KLIFT *et al.*, 2002). As fraturas são mais frequentes nos estágios finais da DHC (GUAÑABENS; PARES, 2010). Em adição, 6,6-22,4% dos pacientes com diagnóstico de cirrose e indicação para transplante hepático apresentam fraturas vertebrais não clínicas (MONEGAL *et al.*, 1997; NAVASA *et al.*, 1994; NINKOVIC *et al.*, 2000). No período entre 6 e 12 meses pós-transplante hepático esta prevalência aumenta substancialmente para 22% a 65% (EASTELL *et al.*, 1991; LEIDIG-BRUCKNER *et al.*, 2001).

A densidade mineral óssea é responsável por 70% da resistência óssea sendo, portanto, um forte fator de proteção contra fratura. Atualmente, a determinação da massa óssea é o melhor parâmetro mensurável do padrão ósseo e o melhor preditor do risco de fraturas osteoporóticas. Várias técnicas não invasivas estão disponíveis para avaliação da massa óssea. A mais amplamente utilizada é a medida da massa óssea por meio da densitometria óssea. Trata-se de um método preciso, com alta reprodutibilidade, acurácia e de rápida realização, emitindo uma dose de radiação de 1-3 $\mu$ Sv.

Há consenso que a avaliação de massa óssea por meio da DMO seja realizada em pacientes com hepatopatia crônica que apresente pelo menos um dos seguintes fatores de risco para que a osteoporose esteja presente: fratura traumática prévia, uso de glicocorticóide (>3 meses, >5 mg/dia de prednisona) ao diagnóstico de cirrose biliar primária, abuso do uso de álcool, hemocromatose, menopausa, menopausa precoce, amenorreia secundária, baixo índice de massa corpórea (IMC), homens com hipogonadismo e antes e após o transplante hepático (GUAÑABENS; PARES, 2010).

A prevalência da osteoporose densitométrica em pacientes com colestase crônica é de 20% a 37% com predomínio no sítio ósseo de coluna lombar (MENON *et al.*, 2001; GUAÑABENS *et al.*, 2010). Nas doenças hepáticas não colestáticas como hemocromatose, em outras doenças hepáticas mais prevalentes, existem poucos dados. A prevalência de osteoporose em pacientes com hemocromatose varia de 25% a 34% (GUGGENBUHL *et al.*, 2005; VALENTI *et al.*, 2009). Nanda *et al.* (2009) demonstraram através da densitometria óssea que pacientes com hepatite C, sem cirrose, não apresentam baixa massa óssea, ao

passo que Schiefke *et al.* (2005) e Hofmann *et al.* (2009) encontraram osteopenia e osteoporose em pacientes com hepatite C sem cirrose. Em relação à hepatopatia alcoólica os resultados são concordantes de acordo com a presença de osteopenia/osteoporose neste grupo de pacientes (PERIS *et al.*, 1992; SLEMENDA *et al.*, 1992; MALIK *et al.*, 2009). KAYA *et al.* (2013) demonstraram que pelo menos na esteatose hepática não-alcoólica os níveis séricos de 25-OHD e a DMO em coluna lombar e quadril são maiores do que o grupo controle.

Os resultados encontrados nos estudos em osteodistrofia hepática são controversos e há a necessidade de pesquisas no sentido de esclarecer os mecanismos fisiopatológicos, aprimorar o diagnóstico e definir o melhor manejo da doença óssea na doença hepática crônica diminuindo, assim, o risco de fraturas no pré e pós-transplante hepático e melhorando a qualidade de vida dos pacientes.

Com a densitometria óssea, foi desenvolvido uma ferramenta, o *Fracture Risk Assessment* (FRAX), o qual é um algoritmo para avaliação de fratura baseado em programa de trabalho desenvolvido no Centro de Doenças Ósseas e Metabólicas da Universidade de Sheffield em colaboração com a Organização Mundial da Saúde (OMS) e lançado pela primeira vez em 2008. No site da Universidade de Sheffield ([www.shef.ac.uk/FRAX](http://www.shef.ac.uk/FRAX)), a ferramenta é disponibilizada para cálculo por país, sendo que já foram avaliados neste site 6.259.452 indivíduos, desde 1 de junho de 2011 até o presente momento (KANIS, 2013a; KANIS, 2013b).

Em maio de 2013, foi liberada uma nova versão do FRAX (FRAX v3.8) que incluiu algoritmo para uso na população brasileira (Figura 1), além da inclusão de outros países. O objetivo maior do FRAX é possibilitar alvos de intervenção para benefício dos pacientes que a necessitam e evitar tratamento desnecessário naqueles com baixo risco de fratura, tendo sua aplicação prática na identificação de pacientes candidatos para o rastreamento com DMO e/ou intervenção farmacológica (FONTES; ARAÚJO; SOARES, 2012a; KANIS, 2013b).

O risco de fratura é multifatorial e muitos fatores independentes têm sido identificados que contribuem para este risco, além do indicado pela DMO. A consideração de tais fatores junto com a DMO aumenta a sensibilidade do teste, sem diminuir a sua especificidade (KANIS, 2002). Em Portugal, verificou-se que a maioria dos doentes apresentava 3 fatores de risco para a fratura osteoporótica e 23,2% apresentavam 4 ou mais fatores de risco. Os fatores de risco mais prevalentes foram, além do sexo feminino e a idade superior a 65 anos, os antecedentes pessoais e familiares de fratura de fragilidade e as causas de osteoporose

secundária, entre as quais se destaca o hipogonadismo ou menopausa precoce. (TAVARES, 2013)

O algoritmo FRAX da OMS usa fatores clínicos de risco, DMO e dados específicos de fratura e mortalidade do país para quantificar a probabilidade em 10 anos de o paciente apresentar uma fratura de quadril ou uma fratura maior (fratura vertebral clínica, antebraço, quadril e ombro). Os fatores de risco incluídos no cálculo são fraturas prévias, história de fratura do quadril nos pais, idade, gênero, índice de massa corporal, tabagismo, etilismo, uso de glicocorticoide, artrite reumatoide e osteoporose secundária (KANIS, 2013a). O FRAX foi desenvolvido para ser aplicado tanto a mulheres na pós-menopausa, quanto a homens entre 40 e 90 anos e o atual guia da *National Osteoporosis Foundation* (NOF, 2010) recomenda o tratamento em pacientes com escore de FRAX  $\geq 3\%$  para fratura de quadril ou  $\geq 20\%$  para uma fratura osteoporótica maior. Fatores de risco adicionais, como quedas frequentes, não são incluídas no FRAX, devendo contribuir no julgamento clínico individual (SIRIS; BAIM; NATTIV, 2010).

Para o propósito da estimativa de risco, uma característica de maior importância é a habilidade da técnica de prever fraturas. Isso é expresso como aumento do risco relativo por decréscimo de DP no escore de risco, conhecido como gradiente de risco. O uso de fatores de risco clínicos sozinhos fornece um gradiente de risco que varia de 1,4-2,1 e pode ser comparável ao uso da DMO sozinha para prever fraturas e pode ser usado, assim, em muitos países onde é o acesso a DMO é difícil. No entanto, o uso conjunto da DMO e fatores de risco apresenta ganho substancial, principalmente na predição de fratura de fêmur. Por exemplo, aos 50 anos, o gradiente de risco com a DMO sozinha é 3,7, mas com a adição de fatores de risco passa para 4,2 (KANIS, 2013b).

Apesar de ser muito útil, o FRAX apresenta limitações como, por exemplo, quando consideramos fratura prévia como fator de risco, contamos o mesmo “ponto” para uma única fratura anterior e várias fraturas vertebrais, enquanto estas representam risco muito maior. Da mesma maneira, diferentes doses de glicocorticoides, maior ou menor hábito tabágico e consumo de bebidas alcoólicas, são considerados sem distinção no FRAX, devendo, assim, tais diferenças guiarem o julgamento clínico individual. Outra limitação é que o FRAX somente usa a DMO obtida pela DXA do colo femoral e não proporciona o uso de outros sítios e outras tecnologias (KANIS, 2013a; KANIS, 2013b).

Entretanto, o FRAX possui uma grande vantagem, pois ele pode ser utilizado em regiões do mundo que não tem ou tem acesso limitado à densidade mineral óssea. Para o seu uso, a ferramenta FRAX pode ser calculada apenas com os fatores de risco clínicos e o IMC. (KANIS, 2013; SUSAN et. al., 2013).

### Instrumento de cálculo

Por favor, responda as perguntas abaixo para calcular a probabilidade de fratura nos próximos 10 anos com DMO

País: **Brasil** Nome/ID:  A respeito dos fatores de risco

**Questionário:**

1. Idade ( entre 40 e 90 anos) ou [data de nascimento](#)  
Idade:  Data de nascimento: A:  M:  D:

2. Gênero  Masculino  Feminino

3. Peso (kg)

4. Altura (cm)

5. Fratura prévia  Não  Sim

6. País com Fratura de quadril  Não  Sim

7. Tabagismo atual  Não  Sim

8. Glicocorticóides  Não  Sim

9. [Artrite reumatóide](#)  Não  Sim

10. Osteoporose secundária  Não  Sim

11. Álcool 3 ou mais unidades/dia  Não  Sim

12. [Densidade óssea](#) do colo do fêmur (g/m<sup>2</sup>)  
Selecione densidade óssea

**conversão do peso**  
libras kg

**conversão da altura**  
polegadas cm

**00012787**  
Indivíduos avaliados para risco de fratura desde 1 de junho de 2011

Figura 1. Página do site <http://www.shef.ac.uk/FRAX> para cálculo do FRAX na população brasileira com as variáveis a serem preenchidas

Esse estudo tem o objetivo de avaliar, por meio da ferramenta FRAX sem o uso da DMO, o risco de fratura em pacientes hepatopatas crônicos, Child A, do ambulatório de Hepatologia do Hospital Universitário da Universidade Federal de Sergipe, pois esses ao longo dos anos podem desenvolver doença osteometabólica.

## 2. Referências

- AHMED, M. L.; ONG, K. K.; THOMPSON, A. H.; DUNGER, D. B. Reduced gains in fat and fat-free mass, and elevated leptin levels in children and adolescents with cystic fibrosis. **Acta Paediatr.**, v. 93, p. 1185-1191, 2004.
- AMBROGINI, E.; TORALDO, G.; MARCOCCI, C. Post-menopausal osteoporosis: is it naautoimmune disease? **J Endocrinol Invest.**, v. 28, p. 43-47, 2005.
- ANGULO, P.; THERNEAU, T. M.; JORGENSEN, A.; DESOTEL, C. K.; EGAN, K. S.; DICKSON, E. R.; HAY, J. E.; LINDOR, K. D. Bone disease in patients with primary sclerosing cholangitis: prevalence, severity, and prediction of progression. **J Hepatol.**, v. 29, p. 729-735, 1998.
- ARIS, R. M.; NEURINGER, I. P.; WEINER, M. A.; BUELL, H. E.; RIGGS, D. B.; LESTER, G. E.; ONTIES, D. A. Increased rate of fractures and severe kyphosis: sequelae of living into adulthood with cystic fibrosis. **Ann Intern Med.**, v. 128, p. 186-193, 1994.
- ARGAO, E. A.; HEUBI, J. E.; HOLLIS, B. W.; TSANG, R. C. d- $\alpha$ -Tocopherylpolyethylene glycol-1000 succinate enhances the absorption of vitamin D in chronic cholestatic liver disease of infancy and childhood. **Pediatr Res.**, v. 31, p. 146-150, 1994.
- ARMOUR, K. J.; ARMOUR, K. E.; VAN T HOF, R. J.; REID, D. M.; WEI, X. Q.; LIEW, F. Y.; RALSTON, S. H. Activation of the iNOS pathway contributes to inflammation-induced osteoporosis by suppressing bone formation and causing osteoblast apoptosis. **Arthritis Rheum.**, v. 44, p. 2790-2796, 1995.
- ATKINSON, M.; NORDIN, B. E. C.; SHERLOCK, S. Malabsorption and bone disease in prolonged obstructive jaundice. **Q J Med.**, v. 99, p. 299-312, 1956.
- BELL, H., RAKNERUD, N., FALCH, J. A., HAUG, E. Inappropriately low levels of gonadotrophins in amenorrhoeic women with alcoholic and non-alcoholic cirrhosis. **Eur J Endocrinol**, v.132, p. 444-449, 1995.
- BIKLE, D. D.; GENANT, H. K.; CANN, C.; RECKER, R. R.; HALLORAN, B. P.; STREWLER, G. J. Bone disease in alcohol abuse. **Ann Intern Med.**, v. 103, p. 42-48, 1985.
- BLAIR, J. M.; ZHENG, Y.; DUNSTAN, C. R. Molecules in focus. Rank ligand. **International Journal of Biochemistry & Cell Biology.**, v. 39, p. 1077-1081, 2007.
- BOYLE, M. J.; SIMONET, W. S.; LACEY, D. L. Osteoclast differentiation and activation. **Nature.**, v. 432, p. 337-342, 2003.
- BUCUVALAS, J. C.; HORN, J. A.; SLUSHER, J.; ALFARO, M. P.; CHERNAUSEK, S. D. Growth hormone insensitivity in children with biliary atresia. **J Pediatr Gastroenterol Nutr.**, v. 23, p. 135-140, 1996.
- CHONGSRISAWAT, Y.; RUTTANAMONGKOL, P.; CHAIWATANARAT, T.; CHANDRAKAMOL, B.; POOVORAWAN, Y. Bone density and 25-hydroxyvitamin D level in extrahepatic biliary atresia. **Pediatr Surg Int.**, v. 17, p. 604-608, 2001.

COLLIER, J. D.; NINKOVIC, M.; COMPSTON, J. E. Guidelines on the management of osteoporosis associated with chronic liver disease. **Gut.**, v. 50, p. 1-9, 2002.

COMPSTON, J. E. & THOMPSON, R. P. Intestinal absorption of 25-hydroxyvitamin D and osteomalacia in primary biliary cirrhosis. **Lancet**, v. 1, p. 721-724, 1977.

CORRÊA, P. H. S. Raquitismo e osteomalácia. In: CORONHO, V.; PATROIANU, A.; SANTANA, E. M.; PIMENTA, L. G. **Tratado de Endocrinologia e Cirurgia Endócrina**. Rio de Janeiro: Guanabara-Koogan. p. 660-666, 2001.

CROSBIE, O. M.; FREANEY, M. J.; HEGARTY, J. E. Bone Density, Vitamin D and disorders bone remodeling in end stage chronic liver disease. **Calcif Tissue Int.**, v. 64, p. 295-300, 1999.

CUTHBERT, J. A.; PAK, C. Y. C.; ZERWEKH, J. E.; GLASS, K. D.; COMBES, B. Bone disease in primary biliary cirrhosis. Increased bone resorption and turnover in the absence of osteoporosis or osteomalacia. **Hepatology**, v. 4, p. 1-8, 1984.

D'ANTIGA, L.; MINIZ, C.; BUXTON-THOMAS, M.; CHEESEMAN, P.; GRAY, B.; ABRAHA, H.; BAKER, A. J.; HEATON, N. D.; MIELI-VERGANI, G.; DHAWAN, A. Bone mineral density and height gain in children with chronic cholestatic liver disease undergoing transplantation. **Transplantation.**, v. 73, p. 1788-1793, 2002.

de ALBUQUERQUE TAVEIRA, A. T.; FERNANDES, M. I.; GALVÃO, L. C.; SAWAMURA, R.; de MELLO VIEIRA, E.; de PAULA, F. J. Impairment of bone mass development in children with chronic cholestatic liver disease. **Clin Endocrinol (Oxf)**, v. 66, p. 518-523, 2007.

DIAMOND, T. H.; STIEL, D.; LUNZER, M.; MCDOWALL, D.; ECKSTEIN, R. P.; POSEN, S. Hepatic osteodystrophy: static and dynamic bone histomorphometry and serum bone Gla-protein in 80 patients with chronic liver disease. **Gastroenterology.**, v. 96, p. 213-221, 1989.

DIAMOND, T.; STIEL, D.; LUNZER, M.; WILKINSON, M.; ROCHE, J.; POSEN, S. Osteoporosis and skeletal fractures in liver disease. **Gut.**, v. 31, p. 82-87, 1990.

DUARTE, M. P. C.; FARIAS, M. L. F.; COELHO, H. S. M.; MENDONÇA, M. L. C.; STABNOV, L. M. D.; OLIVEIRA, M. C. D.; LAMY, R. A.; OLIVEIRA, D. S. Calcium-parathyroid hormone-vitamin D axis and metabolic bone disease in chronic viral liver disease. **J Gastroenterol Hepatol.**, v. 16, p. 1022-1027, 2001.

DUCY, P.; AMLING, M.; TAKEDA, S.; PRIEMEL, M.; SCHILLING, A. F.; BEIL, F. T.; SHEN, J.; VINSON, C.; RUEGER, J. M.; KARSENTY, G. Leptin inhibits bone formation through a hypothalamic relay: a central control of bone mass. **Cell.**, v. 100, p. 197-207, 2000.

EASTELL, R.; DICKSON, E. R.; HODGSON, S. F.; WIESNER, R. H.; PORAYKO, M. K.; WAHNER, H. W. Rates of vertebral loss before and after liver transplantation in women with primary biliary cirrhosis. **Hepatology**, v. 14, p. 296-300, 1991.

ELKIN, S. L.; FAIRNEY, A.; BURNETT, S.; KEMP, M.; KYD, P.; BURGESS, J.; COMPSTON, J. E.; HODSON, M. E. Vertebral deformities and low bone mineral density in adults with cystic fibrosis: a cross-sectional study. **Osteoporos Int.**, v. 12, p. 366-372, 2001.

ERTEKIN, V.; ORBAK, Z.; SELIMOGLU, M. A.; YILDIZ, L. Serum leptin levels in childhood celiac disease. **J Gastroenterol.**, v. 40, p. 906-909, 2006.

EPSTEIN, S. Post-transplantation one disease: the role of immunosuppressive agents and the skeleton. **J Bone Miner Res.**, v. 11, p. 1-7, 1996.

FABREGA, E.; ORIVE, A.; GARCIA-SUAREZ, C.; GARCIA-UNZUETA, M.; AMADO, A. J.; PONSROMERO, F. Osteoprotegerin and RANKL in alcoholic liver cirrhosis. **Liver Int.**, v. 25, p. 305-310, 2005.

FONTES, T. M.P.; ARAÚJO, L. F.B.; SOARES, P. R. G. Osteoporose no climatério II: prevenção e tratamento. **Femina**, vol. 40, nº 4, Julho/Agosto, 2012b.

FOWLKES, J. L.; THRAILKILL, K. M.; LIU, L.; WAHL, E. C.; BUNN, R. C.; COCKRELL, G. E.; PERRIEN, D. S.; ARONSON, J.; LUMPKIN, C. K.; Jr. Effects of systemic and local administration of recombinant human IGF-1 (rhIGF-1) on de novo bone formation in an aged mouse model. **J. Bone Miner. Res.**, v. 21, p. 1359-1366, 2006.

GALLEGO-ROJO, R. J.; GONZALEZ-CALVIN, J. L.; MUÑOZ-TORRES, M.; MUNDI, J. L.; FERNANDEZ-PEREZ, R.; RODRIGO-MORENO, D. Bone mineral density, serum insulin-like growth factor I, and bone turnover markers in viral cirrhosis. **Hepatology.**, v. 28, p. 695-699, 1998.

GARCÍA-VALDECASAS-CAMPELO, E.; GONZÁLEZ-REIMERS, E.; SANTOLARIA-FERNANDEZ, F.; DE LA VEJA-PRIETO, M. J.; MILENA-ABRIL, A.; SÁNCHEZ-PÉREZ, M. J.; MARTÍNEZ-RIERA, A.; GOMEZ-RODRIGUEZ, M. L. A. Serum osteoprotegerin and RANKL levels in chronic alcoholic liver disease. **Alcohol & Alcoholism**, v. 41, n 3, p. 261-266, 2006.

GAUDIO, A.; LASCO, A.; MORABITO, N.; ATTERITANO, N.; VEGARA, C.; CATALANO, A.; FRIES, W.; TRIFILETTI, A.; FIRSINA, N. Hepatic osteodystrophy: does the osteoprotegerin/receptor activator of nuclear factor- $\kappa$ B ligand system play a role. **J Endocrinol Invest.**, v. 28, p. 677-682, 2005.

GENANT, H. K.; ENGELKE, K.; FUERST, T.; GLÜER, C. C.; GRAMPP, S.; HARRIS, S. T.; JERGAS, M.; LANG, T.; YING, L. U.; MAJUMDAR, S.; MATHUR, A.; TAKADA, M. Noninvasive assessment of bone mineral and structure: state of the art. **J Bone Miner Res.**, v. 11, n 6, p. 707-730, 1993.

GLASOVA, H.; BEUERS, U. Extrahepatic manifestation of cholestasis. **J Gastroenterol Hepatol.**, v. 17, p. 938-948, 2002.

GONZALEZ-CALVÍN, J.L., GARCIA-SANCHEZ, A., BELLOT, V., MUÑOZ-TORRES, M., RAYA-ALVAREZ, E., SALVATIERRA-RIOS, D. Mineral metabolism, osteoblastic function and bone mass in chronic alcoholism. **Alcohol Alcohol**, v.28, p. 571-579, 1993

- GONZÁLEZ-CALVIN, J. L.; MUNDI, J. L.; CASADO-CABALLERO, F. J.; ABADIA, A. C.; MARTIN-IBAÑEZ, J. J. Bone mineral density and serum levels of soluble tumor necrosis factors, estradiol, and osteoprotegerin in postmenopausal women with cirrhosis after viral hepatitis. **J Clin Endocrinol Metab.** V.94, p. 4844-4850, 2009.
- GORAL, V.; SIMSEK, M.; METE, N. Hepatic osteodystrophy and liver cirrhosis. **World J Gastroenterol.**, v. 16, p. 1639-1643, 2010.
- GRECO, A. V.; MINGRONE, G.; FAVUZZI, A.; CAPRISTO, E.; GNIULI, D.; ADDOLORATO, G. Serum leptin levels in post-hepatitis liver cirrhosis. **J Hepatol.**, v. 33, p. 38-42, 2000.
- GUAÑABENS, N.; CERDA, D.; MONEGAL, A.; PONS, F.; CABALLERIA, L.; PERIS, P.; PARES, A. Low bone mass and severity of cholestasis affect fracture risk in patients with primary biliary cirrhosis. **Gastroenterology.**, v. 138, p. 2348-2356, 2010.
- GUAÑABENS, N.; PARÉS, A. Liver and bone. **Arch Biochem Biophys.**, v. 503, p. 84-94, 2010.
- GUAÑABENS, N.; PARES, A.; MARINOSO, L.; BRANCOS, A.; PIERA, C.; SERRANO, S.; RIVERA, F.; RODES, J. Factors influencing the development of metabolic bone disease in primary biliary cirrhosis. **Am J Gastroenterol.**, v. 89, p. 1356-1362, 1990.
- GUAÑABENS, N.; PARÉS, A.; ROS, I.; CABALLERÍA, L.; PONS, F.; VIDAL, S.; MONEGAL, A.; PERIS, P.; RODÉS, J. Severity of cholestasis and advanced histological stage but not menopausal status are the major risk factors for osteoporosis. **J Hepatol.**, v. 42, p. 573-577, 2005.
- GUGGENBUHL, P.; DEUGNIER, Y.; BOISDET, J. F.; ROLLAND, Y.; PERDRIGER, A.; PAWLOTSKY, Y.; CHALÉS, G. Bone mineral density in men with genetic hemochromatosis and HFE gene mutation. **Osteoporos Int.**, v. 16, p. 1809-1814, 2005.
- GUICHELAAR, M. M. J.; MALINCHOC, M.; SIBONGA, J.; CLARKE, B. L.; HAY, J. E.; Bone metabolism in advanced cholestatic liver disease: analysis by bone histomorphometry. **Hepatology**, v. 36, n 4, p. 895-903, 2002.
- HAY, J. E. Bone disease in cholestatic liver disease. **Gastroenterology**, v. 108, p. 276-283, 1995.
- HENRIKSEN, J. H.; HOLST, J. J.; MOLLER, S.; BRINCH, K.; BENDTSEN, F. Increased circulating leptin in alcoholic cirrhosis: relation to release and disposal. **Hepatology**, v. 26, p. 1818-1824, 1999.
- HERLONG, H. F.; RECKER, R. R.; MADDREY, W. C. Bone disease in primary biliary cirrhosis: histologic features and response to 25-hydroxy-vitaminD. **Gastroenterology**, v. 83, p. 103-108, 1982.
- HODGSON, S. F.; DICKSON, E. R.; WAHNER, H. W.; JOHNSON, K. A.; MANN, K. G.; RIGGS, B. L. Bone loss and reduced osteoblast function in primary biliary cirrhosis. **Ann Intern Med.**, v. 103, p. 855-860, 1985.

HOFFMAN W. P.; KRONENBERGER, B.; BOJUNGA, J.; STAMM, B.; HERRMANN, E.; BÜCKER, A.; MIHM, U.; VON WAGNER, M.; ZEUZEM, S.; SARRAZIN, C. Prospective study of bone mineral density and metabolism in patients with chronic hepatitis C during pegylated interferon alpha and ribavirin therapy. **J Viral Hepat.**, v. 15, p. 790-796, 2009.

HONSAWEK, S.; CHAIWATANARAT, T.; CHONGRISAWAT, V.; THAWORNSUK, N.; VEJCHAPIPAT, P.; POOVORAWAN, Y. Circulating leptin levels and bone mineral density in children with biliary atresia. **Acta Paediatr.**, v. 97, p. 206-211, 2008.

HUI, J. M.; SUD, A.; FARRELL, G. C.; BANDARA, P.; BUTH, K.; KENCH, J. G.; MCCAUGHAN, G. W.; GEORGE, J. Insulin resistance is associated with chronic hepatitis C virus infection and fibrosis progression. **Gastroenterology**, v. 125, p. 1695-1704, 2003.

HUKKANEN, M. V.; HUGHES, F. J.; BUTTERY, L. D.; GROSS, S. S.; EVANS, T. J.; SEDDON, S. Cytokine-stimulated expression of iNOS by mouse, rat, and human osteoblast-like cells and its functional role in osteoblast metabolic activity. **Endocrinology**, v. 136, p. 5445-5453, 1995.

IDILMAN, R.; de MARIA N.; UZUNALIMOGLU, O.; van THIEL, D. H. Hepatic osteodystrophy: a review. **Hepatogastroenterology**, v. 44, n 14, p. 574-581, 1997.

ISCD, - International Society for Clinical Densitometry. **Official Positions**. P.1-10, 2007.

KANIS, J.A. FRAX: Assessment of Fracture Risk, in **Primer on the Metabolic Bone Disease and Disorders of Mineral Metabolism**, Eighth Edition (ed C. J. Rosen), John Wiley & Sons, Inc., Ames, USA, 2013b.

KANIS, J. A. World Health Organization Collaborating Centre for Metabolic Bone Diseases, University of Sheffield, UK. **FRAX WHO Fracture Risk Assessment Tool: Calculation Tool**. Disponível em <http://www.shef.ac.uk/FRAX/tool.aspx?country=55>. Acessado em 13/04/2014a.

KANIS, J. A. Diagnosis of osteoporosis and assessment of fracture risk. **Lancet**, 359: 1929-1936, 2002.

KARAN, M. A.; ERTEN, N.; TASCIOGLU, C.; KARAN, A.; SINDEL, D.; DILSEN, G. Osteodystrophy in posthepatitic cirrhosis. **Yonsei Medical Journal**, v. 42, p. 547-552, 2001.

KAYA, M.; ISIK, D.; BESTAS, R.; EVLIYAOGU, O.; AKPOLAT, V.; BUYUKBAYRAM, H.; KAPLAN, M. A. Increased bone mineral density in patients with non-alcoholic steatohepatitis. **World J Hepatol**, v. 5(11), p. 627-634, 2013.

KHORUTS, A.; STAHNKE, L.; MCCLAIN, C. J.; LOGAN, G.; ALLEN, J. I. Circulating tumor necrosis factor, interleukin-I and interleukin-6 concentrations in chronic alcoholic patients. **Hepatology**, v. 13, p. 267-276, 1991.

KIM, M. J., SHIM, M. S., KIM, M. K., LEE, Y., SHIN, Y. G., CHUNG, C. H., KWON, S. O. Effect of chronic alcohol ingestion on bone mineral density in males without liver cirrhosis. **Korean J Intern Med**, v.18, p. 174-180, 2003.

- KLEIN, G. L.; SORIANA, K. G. L.; SHULMANA, R. J.; LEVY, M.; JONES, G.; LANGMAN, C. B. Hepatic osteodystrophy in chronic cholestasis: evidence for a multifactorial etiology. **Pediatr. Transplant.**, v. 6, p. 136-140, 2002.
- LEIDIG-BRUCKNER, G.; HOSCH, S.; DODIDOU, P.; RISTELI, J.; CANRADT, C.; KLOSE, C.; OTTO, G.; LANGE, R.; THEILMANN, L.; ZIMMERMAN, R.; PRITSCH, M.; ZIELGLER, R. Frequency and predictors of osteoporotic fractures after cardiac or liver transplantation. **Lancet**, v. 357, p. 342-347, 2001.
- LESLIE, W. D.; BERNSTEIN, C. N.; LEBOFF, M. S. AGA technical review on osteoporosis in hepatic disorders. **Gastroenterology**, v. 125, p. 941-966, 2003.
- LONG, R. G.; MEINHARD, E.; SKINNER, R. K.; VARGHESE, Z.; WILLS, M. R.; SHERLOCK, S. Clinical, biochemical and histological studies of osteomalacia, osteoporosis and parathyroid function in chronic liver disease. **Gut.**, v. 19, p. 85-90, 1978.
- MALIK, P.; GASSER, R. W.; KEMMLER, G.; MONCAYO, R.; FINKENSTEDT, G.; KURZ, M.; FLEISCHHACKER, W. W. Low bone mineral density and impaired bone metabolism in young alcoholic patients without liver cirrhosis: a cross-sectional study. **Alcohol Clin Exp Res.**, v. 33, p. 375-381, 2009.
- MARCHINI, J. S.; UNAMUNO, M. R. L.; FONSECA, R. M. H. R.; RODRÍGUEZ, M. M. P.; OLIVEIRA, J. E. D. Métodos antropométricos para avaliação de estado nutricional. **Rev Nutr.**, v. 5, p. 121-142, 1992.
- MATTHEWS, D.; HOSKER, J. P.; RUDENSKI, A. S. Homeostasis model assessment insulin resistance and  $\beta$ -cell function from fasting plasma glucose and insulin concentration in man. **Diabetologia**, v. 28, p. 412-419, 1985.
- MENON, K. V. N.; ANGULO, P.; WESTON, S.; DICKSON, R. E.; LINDOR, K. D. Bone disease in primary biliary cirrhosis: independent indicators and rate of progression. **J. Hepatol.**, v. 35, p. 316-323, 2001.
- MONEGAL, A.; NAVASA, M.; PERIS, P.; ALVAREZ, L.; PONS, F.; RODÉS, J.; GUAÑABENS, N. Serum osteoprotegerin and its ligand in cirrhotic patients referred for orthotopic liver transplantation: relationship with metabolic bone disease. **Liver Int.**, p. 492-497, 2007.
- MONEGAL, A.; NAVASA, M.; GUAÑABENS, N.; PERIS, P.; PONS, F.; MARTÍNEZ DE OSABA, M. J.; RIMOLA, A.; RODES, J.; MUÑOZ-GÓMEZ, J. osteoporosis and bone mineral metabolism disorders in cirrhosis patients referred for orthotopic liver transplantation. **Calcif Tissue Int.**, v. 60, p. 148-154, 1997.
- MOREIRA, R. O.; DUARTE, M. P. C.; FARIAS, M. L. F. Distúrbios do eixo cálcio-PTH-Vitamina D nas doenças hepáticas crônicas. **Arq Bras Endocrinol Metab.**, v.48, p. 443-450, 2004.
- MOSCHEN, A.R.; KASER, A.; STADLMANN, S.; MILLONIG, G.; KASER, S.; MÜHLLECHNER, P.; HABIOR, A.; GRAZIADEI, I.; VOGEL, W.; TILG, H. The RANKL/OPG system and bone mineral density in patients with chronic liver disease. **J Hepatol.** v.43, p. 973-983, 2005.

YAMAMOTO, K.; MATSUMOTO, S.; OKAMOTO, R.; TAGASHIRA, M.; IBUKI, N.; MATSUMURA, S.; YABUSHITA, K.; OKANO, N.; TSUJI, T. Cytokine profile in the liver of primary biliary cirrhosis. Nagano T, **J Clin Immunol.**, v.19, p. 422-427, 1999.

NAKCHBANDI, I. A.; van der MERWE, S. W. Current understanding of osteoporosis associated with liver disease. **Nat Rev Gastroenterol Hepatol.**, v. 6, p. 660-670, 2009.

NANDA, K. S.; RYAN, E. J.; MURRAY, B. F.; BRADY, J. J.; MCKENNA, M. J.; NOLAN, N.; O'FARRELLY, C.; HEGARTY, J. E. Effect of chronic hepatitis c virus infection on bone disease in postmenopausal women. **Clin Gastroenterol Hepatol.**, v. 7, p. 894-899, 2009.

NAVASA, M.; MONEGAL, A.; GUAÑABENS, N.; PERIS, P.; RIMOLA, A.; MUÑOZ-GÓMEZ, J.; VISA, RODÉS, J. Bonefractures in livertransplantpatients. **Br J Rheumatol.**, v. 33, p. 52-55, 1994.

NEWTON, J.; PRINCE, M.; JAMES, O.; BASSENDINE, M.; RAWLINGS, D.; JONES, D. Osteoporosis in primary biliary cirrhosis revisited. **Gut.**, v. 49, p. 282-287, 2001.

NINKOVIC, M.; LOVE, S.; TOM, B. D.; BEARCROFT, P. W.; ALEXANDER, G. J.; COMPSTON, J. E. Lack of effect of intravenous pamidronate on fracture incidence and bone mineral density after orthotopic liver transplantation. **J Hepatol.**, v. 37, p. 93-100, 2002.

NKONTCHOU, G.; BASTARD, J. P.; ZIOL, M.; AOUT, M.; COSSON, E.; GANNE-CARRIE, N.; GRANDO-LEMAIRE, V.; ROULOT, D.; CAPEAU, J.; TRINCHET, J. C.; VICAU, E.; BEAUGRAND, M. Insulin resistance, serum leptin, and adiponectin levels and outcomes of viral hepatitis C cirrhosis. **J Hepatol.**, v. 53, p. 827-833, 2010.

NOF (National Osteoporosis Foundation). **Clinician's Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis** (EUA). Washington, DC: National Osteoporosis Foundation, 2010.

OKAJIMA, H.; SHIGENO, C.; INOMATA, Y.; EGAWA, H.; UEMOTO, S.; ASONUMA, K.; KIUCHI, T.; KONISHI, J.; TANAKA, K. Long-term effects of liver transplantation on bone mineral density in children with end-stage liver disease: a 2-year prospective study. **Liver Transplantation**, v. 9, p. 360-364, 2003.

ORMARSDÓTTIR, S.; LJUNGGREN, O.; MALLMIN, H.; BRAHM, H.; LOOF, L. Low body mass index and use of corticosteroids, but not cholestasis are risk factors for osteoporosis in patients with chronic liver disease. **J Hepatol.**, v. 31, p. 84-90, 1999.

OTTESEN, L. H.; BENDTSEN, F.; FLYVBJERG, A. The insulin-like growth factor binding protein 3 ternary complex is reduced in cirrhosis. **Liver**, v. 21, p. 350-356, 2001.

PACIFICO, L.; BEZZI, M.; LOMBARDO, C. V.; ROMAGGIOLI, S.; FERRARO, F.; BASCETTA, S.; CHIESA, C. Adipokines and C-reactive protein in relation to bone mineralization in pediatric nonalcoholic fatty liver disease. **World J Gastroenterol.** v. 19 (25), p. 4007-4014, 2013

PARES, A.; GUAÑABENS, N. Treatment of bone disorders in liver disease. **J Hepatol.**, v. 45, p. 445-453, 2006.

PERIS, P.; PARÉS, A.; GUAÑABENS, N.; PONS, F.; MARTÍNEZ DE OSABA, M. J.; CABALLERÍA, J.; RODÉS, J.; MUÑOZ-GÓMEZ, J. Reduced spinal and femoral bone mass

and deranged bone mineral metabolism in chronic alcoholics. **Alcohol Alcohol.** v. 27, p. 619-625, 1992.

PEREIRA, F.A.; FACINCANI, I.; JORGETTI, V.; RAMALHO, L. N.; VOLPON, J. B.; DOS REIS, L. M.; DE PAULA, F. J. Ethio-pathogenesis of hepatic osteodystrophy in Wistar rats with cholestatic liver disease. **Calcif Tissue Int.**, v. 85, p. 75-83, 2009.

RAISZ, L. G. Pathogenesis of osteoporosis: concepts, conflicts, and prospects. **J Clin Invest.**, v. 115, p. 3318-3325, 2005.

REED, J.S .; MEREDITH, S. C.; NEMCHAUSKY, B. A.; ROSENBERG, I. H.; BOYER, J. L. Bone disease in primary biliary cirrhosis: reversal of osteomalacia with oral 25-hydroxyvitamin D. **Gastroenterology**, v. 78, p. 512-517, 1980.

REEVES, H. L.; FRANCIS, R. M.; MANAS, D. M.; HUDSON, M.; DAY, C. P. Intravenous bisphosphonate prevents symptomatic osteoporotic vertebral collapse in patients after liver transplantation. **Liver Transpl Surg.**, v.4, p. 404-409, 1998.

ROBERTS, G. S.; HOLT, R. I.; GHATEI, M.A.; BAKER, A. J.; BLOOM, S. R.; MIELL, J. P. Serum leptin and insulin in paediatric end-stage liver disease and following successful orthotopic liver transplantation. **ClinEndocrinol (Oxf)**, v. 48, p. 401-406, 1998.

ROUILLARD, S.; LANE, N. E. Hepatic osteodystrophy. **Hepatology**, v. 33, p. 301-307, 2001.

SCHIEFKE, I.; FACH, A.; WIEDMANN, M.; ARETIN, A. V.; SCHENKER, E.; BORTE, G.; WIESE, M.; MOESSNER, J. Reduced bone mineral density and altered bone turnover markers in patients with non-cirrhotic chronic hepatitis B or C infection. **World J Gastroenterol.**, v. 11, p. 1843-1847, 2005.

SHIH, M. S.; ANDERSON, C. "Does hepatic osteodystrophy" differ from peri- and postmenopausal osteoporosis? A histomorphometric study. **Calcif Tissue Int.**, v. 41, p. 187-191, 1987.

SIRIS, E. S.; BAIM, S.; NATTIV, A. Primary care use of FRAX: absolute fracture risk assessment in postmenopausal women and older men. **Postgrad Med.**, 122(1):82-90, Jan 2010.

SLEMENDA, C. W.; CHRISTIAN, J. C.; REED, T.; REISTER, T. K.; WILLIAMS, C. J.; JOHNSTON, JR, C. C. Long-term in men: effects of genetic and environmental factors. **Ann Intern Med.**, v. 117, p. 286-289, 1992.

SMITH, D. L.; SHIRE, N. J.; WATTS, N. B.; SCHMITTER, T.; SZABO, G.; ZUCKER, S. D. Hyperbilirubinemia is not a major contributing factor to altered bone mineral density in patients with chronic liver disease. **J ClinDensitom.** v.9(1), p.105-113, 2006.

SOYLU, A. R.; TUĞLU, C.; ARIKAN, E.; YETİSYİĞİT, T.; KUNDURACILAR, H.; KOKER, I. H.; UNSAL, G.; HUSEYİN, A.; UMIT, H.; BERKARDA, S. The role of serum cytokines in the pathogenesis of hepatic osteodystrophy in male cirrhotic patients. **Gastroenterology Research and Practice**, 2012.

SPRINGER, J. E.; COLE, D. E.; RUBIN, A. L.; CAUCH-DUDEK, K.; HAREWOOD, L.; EVROVSKI, J.; PELTEKOVA, V. D.; HESTHCOTE, J. Vitamin D receptor genotypes as independent genetic predictors of decreased bone mineral density in primary biliary cirrhosis. **Gastroenterology**, v. 118, p. 145-151, 2000.

STELLON, A. J.; WEBB, A.; COMPSTON, J.; WILLIAMS, R. Lack of osteomalacia on chronic cholestatic liver disease. **Bone**, v. 7, p. 181-185, 1986.

STELLON, A. J.; WEBB, A.; COMPSTON, J. E.; WILLIAMS, R. Low bone turnover state in primary biliary cirrhosis. **Hepatology**, v. 7, p. 137-142, 1987.

SZALAY, F.; HEGEDUS, D.; LAKATOS, P. L. High serum osteoprotegerin and low RANKL in primary biliary cirrhosis. **J Hepatol.**, v. 38, p. 395-400, 2003.

TSUNEOKA, K.; TAMEDA, Y.; TAKASE, K.; NAKANO, T. Osteodystrophy in patients with chronic hepatitis and liver cirrhosis. **J Gastroenterol.**, v. 31, p. 669-678, 1996.

TAKEDA, S.; ELEFTERIOU, F.; LEVASSEUR, R.; LIU, X.; ZHAO, L.; PARKER, K. L.; AMRSTRONG, D.; DUC, Y. P.; KARSENTY, G. Leptin regulates bone via the sympathetic nervous system. **Cell.**, 111: 305-317, 2002.

TAVARES, B. F. G.; INÊS, L. P. B. S.; PESSOA, C. C. C.V. **Prevenção da osteoporose: Pacientes com fratura de colo de fêmur seriam identificáveis como de alto risco através da aplicação prévia da ferramenta FRAX?**. Portugal, 2013.

TAVEIRA, A. T.; PEREIRA, F. A.; FERNANDES, M. I.; SAWAMURA, R.; NOGUEIRA-BARBOSA, M. H.; PAULA, F. J. Hepaticosteodystrophy: Longitudinal evaluation in childrenwithcholestaticliverdisease. **Braz J Med Bio Res.**, v. 43, p. 1127-1134, 2010.

TESTA, R.; FRANCESCHINI, R.; GIANNINI, E.; CATALDI, A.; BOTTA, F.; FASOLI, A.; Serum leptin levels in patients with viral chronic hepatitis or liver cirrhosis. **J Hepatol.**, v. 33, p. 33-37, 2000.

Van der KLIFT, M.; POLS, H. A. P.; GELEIJNE, J. M.; van der KUIP, D. A. M.; HOFMAN, A.; de LAET, C. E. D. H. Bone mineral density and mortality in elderly men and women: the Rotterdam Study. **Bone.**, v. 30, p. 643-648, 2002.

VALENTI, L.; VARENNA, M.; FRANCAZANI, A. L.; ROSSI, V.; FARGION, S.; SINIGAGLIA, L. Association between iron overload and osteoporosis in patients with hereditary hemochromatosis. **Osteoporos Int.**, v. 20, p. 549-555, 2009.

VANNI, E.; ABATE, M. L.; GENTILCORE, E.; HICHMAN, I.; GAMBINO, R.; CASSADER, M.; SMEDILE, A.; FERRANNINI, E.; RIZZETTO, M.; MARCHESINI, G.; GASTALDELLI, A.; BUGIANESI, E. Sites and mechanisms of insulin resistance in nonobese, nondiabetic patients with chronic hepatitis C. **Hepatology**, v. 50, p. 697-706, 2009.

VAN'T HOF, R. J. & RALSTON, S. H. Nitric oxide and bone. **Immunology**, v. 103, p. 255-261, 2001.

VEDI, S.; GREER, S.; SKINGLE, S. J.; GARRAHAN, N. J.; NINKOVIC, M.; ALEXANDER, G. A.; COMPSTON, J. E. Mechanism of bone loss after liver transplantation: a histomorphometric analysis. **J Bone Miner Metab.**, v. 14, p. 281-287, 1999.

VIEIRA, S. M. G.; AMARAL, B.; OLIVEIRA, J. R.; SILVEIRA, T. R. Osteodistrofia hepática: revisão da literatura e relato de experiência pessoal em um grupo de crianças e adolescentes com colestase crônica. **HCPA**, v. 18, p. 311-321, 1998.

VÖLZKE, H.; NAUCK, M.; RETTIG, R.; DÖRL, M.; HIGHAM, C.; BRABANT, G.; WALLASCHOFSKI, H. Association between hepatic steatosis and serum IGF1 and IGFBP-3 levels in a population-based sample. **Eur J Endocrinol**, v.161, p. 705-713 [PMID: 19690083 DOI: 10.1530/EJE-09-0374], 2009.

Von TIRPITZ, C.; REINSHAGEN, M. Management of osteoporosis in patients with gastrointestinal diseases. **Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.**, v. 15, p. 869-876, 2003.

WADA, T.; NAKASHIMA, T.; HIROSHI, N.; PENNINGER, J. M. RANKL-RANK signaling in osteoclastogenesis and bone disease. **TRENDS in Molecular Medicine**, v. 12, p. 17-25, 2006.

YAKAR, S.; ROSEN, C. J. From mouse to man: redefining the role of insulin-like growth factor-I in the acquisition of bone mass. **Exp Biol Med.**, v. 228, p. 245-252, 2003.

YOSHIDA, S.; NIO, M.; HAYASHI, Y.; OHI, R.; KAWAMURA, I; OSAKA, T. G. Serum insulin-like growth factor-I in biliary atresia. **J Pediatr Surg.**, v. 38, p. 211-215, 2003.



**1.TÍTULO DE TÍTULO**

AVALIAÇÃO DO RISCO DE FRATURA POR MEIO DO INSTRUMENTO FRAX EM PACIENTES COM HEPATITE VIRAL

**2.NOME E FILIAÇÃO INSTITUCIONAL DE TODOS OS AUTORES**

Grazielle Bastos Torres<sup>1</sup>, José Benito Santos Júnior<sup>1</sup>, Tereza Virginia Silva Bezerra Nascimento<sup>2</sup>, Alex Vianey Callado França<sup>3</sup>, Francisco de Assis Pereira<sup>3</sup>.

1. Graduando do curso de Medicina da Universidade Federal de Sergipe, Aracaju, Sergipe, Brasil.
2. Professora Assistente do Departamento de Medicina da Universidade Federal de Sergipe, Aracaju, Sergipe, Brasil.
3. Professor Adjunto do Departamento de Medicina da Universidade Federal de Sergipe, Aracaju, Sergipe, Brasil.

**3.NOME E ENDEREÇO COMPLETO DO AUTOR RESPONSÁVEL PELA CORRESPONDÊNCIA**

Prof. Dr. Francisco de Assis Pereira. Professor Adjunto do Departamento de Medicina da Universidade Federal de Sergipe - UFS, Aracaju, Sergipe, Brasil.

Rua José Freire 644, Bairro Salgado Filho, CEP 49020410, Aracaju, Sergipe, Brasil.

email: frasp@terra.com.br

**4.TÍTULO ABREVIADO**

RISCO DE FRATURA EM HEPATOPATIA CRÔNICA

**5.PALAVRAS-CHAVE**

HEPATITE, OSTEOPOROSE, FRATURA, FRAX,

**6.NÚMERO DE PALAVRAS**

2009 palavras

**7.TIPO DO MANUSCRITO**

ARTIGO ORIGINAL



## 1. RESUMO

**INTRODUÇÃO:** A osteoporose é uma complicação esquelética comum, encontrada em pacientes com DHC, geralmente assintomática e se não tratada, pode resultar em fraturas e baixa qualidade de vida. A densitometria óssea (DXA) é o melhor parâmetro para avaliação da massa óssea, entretanto há restrições para determinação do risco absoluto de fraturas. *Fracture Risk Assessment* (FRAX), instrumento desenvolvido pela Universidade de Sheffield em colaboração com a Organização Mundial de Saúde (OMS), é a ferramenta mais utilizada para incorporar os fatores de risco clínicos, associados ou não à DMO para quantificar a probabilidade em 10 anos de o paciente apresentar uma fratura de quadril ou uma fratura maior . **MATERIAIS E MÉTODOS:** Foram selecionados 30 pacientes do sexo masculino, portadores de hepatite viral B ou C, Child A, do ambulatório de Hepatologia do Hospital Universitario da Universidade Federal de Sergipe e pareados para sexo, idade, peso, altura, IMC para avaliar o risco de fratura osteoporótica utilizando a ferramenta FRAX. **RESULTADOS:** Os escores obtidos por meio do instrumento demonstraram que nenhum participante do estudo apresentou risco  $\geq 3\%$  de fratura osteoporótica de quadril (GC =  $0,21 \pm 0,19$  vs GH =  $0,22 \pm 0,18$  p = 0,6) e/ou  $\geq 20\%$  de fratura osteoporótica maior (GC =  $2,0 \pm 0,70$  vs GH =  $2,1 \pm 0,50$  p = 0,2). **CONCLUSÕES:** Nossos dados sugerem que pacientes portadores de hepatite viral crônica B ou C, Child A, sem fatores de risco clínico para osteoporose não apresentam risco de fratura osteoporótica.

## 2. ABSTRACT

**INTRODUCTION:** Osteoporosis is a skeletal complication common, found in patients with DHC, usually asymptomatic and if not treated, can result in fractures and low quality of life. The bone densitometry (DXA) is the best parameter for assessment of bone mass; however, there are restrictions for determination of absolute risk of fractures. Fracture Risk Assessment (FRAX), an instrument developed by the University of Sheffield in collaboration with the World Health Organization (WHO), is the most used tool to incorporate the clinical risk factors, associated or not with the BMD to quantify the probability in 10 years of a patient presenting a hip fracture or a fracture greater.

**MATERIALS AND METHODS:** We selected 30 male patients, patients with viral hepatitis B or C, Child A the outpatient Division of Hepatology of Hospital Universitario of Universidade Federal de Sergipe and matched for sex, age, weight, height, BMI to assess the risk of osteoporotic fractures using the FRAX tool.

**RESULTS:** The scores obtained by means of the instrument showed that none of the participants in this study presented risk  $\geq 3\%$  of osteoporotic fractures of the hip (GC =  $0.21 \pm 0.19$  vs GH =  $0.22 \pm 0.18$  p = 0.6) and/or  $> 20\%$  of osteoporotic fractures greater (GC =  $2.0 \pm 0.70$  vs GH =  $2.1 \pm 0.50$  p = 0.2).

**CONCLUSIONS:** Our data suggest that patients with chronic viral hepatitis B or C, Child A, without clinical risk factors for osteoporosis do not present a risk of osteoporotic fractures.

### 3. INTRODUÇÃO

A osteodistrofia hepática (OH) é um termo genérico utilizado para caracterizar o distúrbio de mineralização óssea que ocorre nos pacientes com doença hepática crônica. (1,2,3)

A fragilidade óssea nos pacientes com doença hepática crônica (DHC) revela-se em aumento de fratura vertebral não clínica detectada em avaliação de morfometria vertebral como também na maior prevalência de fraturas clínicas (4, 5, 6, 7, 8), sendo que a primeira apresenta-se de 7 a 35% dos casos (4, 9, 10, 11, 12, 13). Segundo Guañabens e Pares (2010) as fraturas são mais frequentes nos estágios finais da DHC e pós-transplante (9).

A densitometria óssea (DXA) é o melhor parâmetro para avaliação da massa óssea, entretanto há restrições para determinação do risco absoluto de fraturas (14). *Fracture Risk Assessment (FRAX)*, instrumento desenvolvido pela Universidade de Sheffield em colaboração com a Organização Mundial de Saúde (OMS), é a ferramenta mais utilizada para incorporar os fatores de risco clínicos, associados ou não à DMO (15, 16). Utiliza, além desses dados, informações específicas de fratura e mortalidade do país para quantificar a probabilidade em 10 anos do paciente apresentar uma fratura de quadril ou uma fratura maior (fratura clínica de coluna, quadril, punho e ombro). Foi lançado pela primeira vez em 2008 e em maio de 2013 foi liberada uma nova versão (FRAX v3.8) que inclui o instrumento para uso na população brasileira (16,17). O objetivo maior do FRAX é possibilitar alvos de intervenção para benefício dos pacientes que a necessitam e evitar tratamento desnecessário naqueles com baixo risco de fratura (15,18). Atualmente, o instrumento FRAX tem sido utilizado como importante ferramenta para detecção de pacientes com risco de fraturas, por meio de fatores de risco clínicos e DMO e/ou IMC permitindo, assim a intervenção terapêutica precoce (15). Esse estudo tem o objetivo de avaliar, por meio do instrumento FRAX o risco de fratura em indivíduos portadores de hepatopatia crônica viral, Child A, do ambulatório de Hepatologia do Hospital Universitário da Universidade Federal de Sergipe.

#### 4. MATERIAIS E MÉTODOS

Trata-se de um estudo transversal, descritivo, com abordagem quantitativa e amostragem de conveniência de 30 pacientes diagnosticados com hepatite viral B ou C, Child A, em seguimento clínico no ambulatório de Hepatologia do Hospital Universitário da Universidade Federal de Sergipe (HU-UFS). O projeto de pesquisa foi submetido à aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa do HU-UFS, CAEE N° 30800714.0.00005546 e todos os pacientes envolvidos assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido após terem sido informados sobre os objetivos e métodos do estudo.

O estudo incluiu dois grupos: o Grupo Controle (GC), composto por familiares saudáveis dos portadores de hepatite e o Grupo Hepatite (GH), composto por pacientes portadores de hepatite viral B ou C, Child A, pareados para gênero, peso, altura, Índice de Massa Corpórea (IMC). Os critérios de inclusão para o GH foram seguimento no ambulatório de Hepatologia do HU-UFS, portadores de hepatite viral B ou C e classificados como Child A pela classificação Child e Turcotte, modificada por Pugh (19, 20), confirmada por meio de exames laboratoriais. Essa classificação é um sistema de pontuação que emprega dois critérios clínicos (ascite e encefalopatia hepática) e três critérios laboratoriais (bilirrubina total, albumina sérica e TP ou INR), sendo cada critério pontuado de 1 a 3. Ao somar os pontos a DHC é classificada em Child-Pugh classes A (5-6 pontos), B (7-9 pontos) e C (10-15 pontos) (19,20). Os critérios de exclusão para ambos os grupos foram idade inferior a 18 anos; portadores de neoplasias, insuficiência renal crônica; uso de medicamentos que interferissem no metabolismo do cálcio e recusa à participação do estudo.

As informações acerca dos pacientes foram obtidas a partir da análise de prontuários e do preenchimento de ficha protocolo contendo nome, sexo, idade, peso, altura, IMC, raça, diagnóstico da hepatite viral, classificação de Child e Turcotte, modificada por Pugh, patologias associadas, relato de tabagismo, etilismo, uso de glicocorticoide, osteoporose secundária, história pessoal de fratura prévia, pais com história de fratura de quadril e diagnóstico de artrite reumatoide.

Para análise foi considerado como fator de risco o tabagismo se o participante do estudo fosse fumante atual. Quanto ao uso de glicocorticoides, considerou-se fator de risco se o paciente fazia uso atual de glicocorticoide oral ou tivesse sido exposto a glicocorticoide oral por mais de três meses, com uma dose de prednisona diária  $\geq 5$ mg ou equivalente. O consumo de álcool foi considerado fator de risco se o paciente referisse ingestão de três unidades de álcool ou mais por dia (1 unidade corresponde a 8 – 10g de álcool). A osteoporose secundária foi caracterizada quando houve relato de doença fortemente associada à osteoporose.

Para todos os participantes do estudo foi calculado o FRAX sem inclusão do valor de densidade mineral óssea, a partir do instrumento disponível em <http://www.shef.ac.uk/FRAX>, para calculo no Brasil (21).

Para a análise estatística dos resultados obtidos, utilizou-se o programa GraphPad Prism, versão 12.0 para Windows, 2012 (San Diego, CA, USA). As variáveis numéricas foram descritas como média e desvio-padrão. O teste do qui-quadrado ou teste exato de Fisher foram usados para avaliar as variáveis categóricas. O Teste *t* de Student foi utilizado para análise das variáveis contínuas que apresentassem características de normalidade, e , caso contrário, empregou-se o teste não paramétrico de Mann-Whitney. O coeficiente de variação de Pearson foi utilizado para as variáveis paramétricas e de Spearman para correlacionar variáveis não paramétricas. O nível de significância adotado para rejeição da hipótese de nulidade foi de 5% ( $p < 0,05$ ).

## 5. RESULTADOS

A casuística do estudo foi composta por 60 indivíduos agrupados em dois grupos. O GC composto por 30 homens saudáveis com idade variando de 42 a 66 anos e o GH composto por 30 homens portadores de hepatite viral B ou C, Child A, com idade variando de 40 a 65 anos. Não houve diferença estatística para raça, idade, peso, altura e IMC entre os grupos avaliados (TABELA 1).

Dentre os indivíduos do GH, 17 (56,7%) eram portadores de hepatite viral tipo B e 13 (43,3%) do tipo C. Somente um paciente tinha o diagnóstico de cirrose. Nos grupos avaliados foram identificados indivíduos portadores de diabetes mellitus tipo 2 (GC = 1; GH = 5), Hipertensão arterial sistêmica (GC = 4; GH = 4). História familiar para osteoporose só foi evidenciado em dois participantes do GH. Nenhum dos participantes do estudo era portador de artrite reumatoide e usuário de glicocorticoide.

Os parâmetros avaliados no instrumento FRAX para cálculo do risco de fratura nos dois grupos estão apresentados na tabela 2.

Os escores obtidos por meio do instrumento FRAX para avaliação do risco de fratura nos dois grupos avaliados demonstraram que nenhum participante do estudo apresentou risco  $\geq 3\%$  de fratura osteoporótica de quadril e/ou  $\geq 20\%$  de fratura osteoporótica maior. (TABELA 3).

## 6. DISCUSSÃO

A osteoporose é uma complicação esquelética comum, encontrada em pacientes com DHC, geralmente assintomática e se não tratada, pode resultar em fraturas e baixa qualidade de vida (22). O seguimento clínico da osteoporose envolve diagnóstico precoce, identificação e minimização dos fatores de risco, cuidados de suporte, terapia nutricional e farmacoterapia. O diagnóstico é baseado na avaliação da massa óssea por meio da DXA, a qual deve ser avaliada em todos os pacientes com DHC avançada e em transplantados (22).

Entretanto, muitas regiões do mundo tem pouco acesso a DXA, como é o caso do Brasil, e há sugestões de que nessas circunstâncias, o FRAX sem DMO pode ser usado, pois há significativa relação entre os valores encontrados para fratura de colo femural, utilizando os fatores de risco clínicos sem a inclusão da DMO e a DMO em colo femural. Isto indica que a seleção de indivíduos com uso do FRAX, sem o conhecimento da DMO dos pacientes, preferencialmente seleciona aqueles com baixa DMO, e quanto maior a probabilidade de fratura, menor será a DMO (15).

O risco de fratura em adultos em qualquer população é determinado pela interação entre fatores genéticos e ambientais. Os fatores genéticos determinam 60 a 80% da massa óssea (23). Porém, os fatores ambientais, nutricionais, estilo de vida e doenças sistêmicas podem afetar significativamente a massa óssea (24). A etiopatogenia da OH não é completamente compreendida, mas já é conhecido que no decorrer da evolução da DHC diversos fatores coexistem e contribuem para o acometimento ósseo (25, 26, 27): fatores nutricionais; fatores hormonais, fatores inflamatórios e quanto pior a função hepática, maior o efeito deletério para o tecido ósseo.

Tendo em vista que pacientes portadores de hepatite viral crônica tem risco aumentado para osteoporose e conseqüentemente para fratura, e a realização da DXA, ainda é restrita em nosso meio, avaliamos 30 pacientes portadores de hepatite viral crônica B ou C, Child A, com o objetivo de identificarmos fatores de risco para osteoporose e de fraturas por meio do instrumento FRAX, nesta população. Em nosso estudo, não evidenciamos aumento de risco de fratura osteoporótica nos pacientes avaliados por diversas razões: o grupo avaliado foi composto por indivíduos não idosos, do sexo masculino, com estado nutricional preservado e na fase inicial da DHC. Outro fator que pode ter contribuído para este resultado é que os mesmos não possuíam os fatores clínicos de risco para osteoporose. Infelizmente, na literatura ainda não há estudos utilizando o instrumento FRAX nas diferentes classificação de Child, para podermos confrontar com nossos dados. Pelo menos, na literatura, estudos avaliando a massa óssea de pacientes com DHC apresentam dados conflitantes a exemplo de Nanda et al (2009) que demonstraram que a DMO em pacientes com hepatite C sem cirrose não apresentam baixa massa óssea, ao passo que, Taveira et al (2010) avaliando crianças portadoras de doença colestática crônica Child A e B evidenciaram menor densidade mineral óssea neste grupo (28, 29). Adicionalmente, Schiefke et al (2005), evidenciaram que pacientes com hepatite B ou C sem cirrose apresentavam menor densidade mineral óssea e concluem que a anormalidade no metabolismo ósseo ocorre no estágio inicial da fibrose hepática (30).

O risco de fratura é multifatorial e muitos fatores independentes que contribuem para este risco tem sido identificados, além do indicado pela DMO. A consideração de tais fatores junto com a

DMO aumenta a sensibilidade do teste, sem diminuir a sua especificidade (31). Em Portugal, verificou-se que a maioria dos doentes apresentava 3 fatores de risco para a fratura osteoporótica e 23,2% apresentavam 4 ou mais fatores de risco. Os fatores de risco mais prevalentes foram, além do sexo feminino e a idade superior a 65 anos, os antecedentes pessoais e familiares de fratura por fragilidade e as causas de osteoporose secundária, entre as quais se destaca o hipogonadismo ou menopausa precoce (32).

Kanis et al (2007) demonstraram que o uso de fatores de risco pode ser comparável ao uso da DMO isolada para prever fraturas e que esse poder de predizer fraturas é maior para fraturas de quadril que para outras fraturas osteoporóticas (Gradiente de risco 2,1/DP versus 1,4/DP) (33).

No Reino Unido foram estabelecidos pontos de corte de valores de FRAX sem DMO para indicação de rastreamento com DXA e para intervenção terapêutica objetivando diminuir a necessidade de utilização de exames densitométricos e o custo a eles associado. Pacientes com valores de FRAX sem DMO para fratura maior entre 6 e 20% tem indicação de realização de DXA, enquanto valores entre 23 e 46% identificam pacientes elegíveis a tratamento, a depender da idade (34). Tais valores de corte, no entanto, variam em cada país, pois dependem de fatores locais como acesso à DXA, disposição de recursos para a saúde, condições socioeconômicas (35).

No Brasil, como o FRAX foi lançado recentemente, há escassez de estudos analisando a aplicação desta ferramenta na nossa população e ausência de trabalhos utilizando o instrumento FRAX na população com doença hepática, como ferramenta para identificação de pacientes com risco de fraturas. Estudos posteriores na população brasileira são necessários para a identificação de valores de corte do FRAX que tornem custo-efetiva a indicação de exames complementares, bem como de terapêutica na nossa realidade.

O estudo apresenta limitações como falta de avaliação da densidade mineral óssea pela DXA, a avaliação laboratorial do *status* hormonal e metabólico dos pacientes. Estudos futuros avaliando massa óssea, *status* hormonal e metabólico nas diferentes classificações de Child e etiologias da

doença hepática crônica são necessários para identificar os indivíduos com risco absoluto de fraturas osteoporóticas para intervenção médica mais precoce.

Nossos dados sugerem que pacientes portadores de hepatite viral crônica B ou C, Child A, sem fatores de risco clínico para osteoporose não apresentam risco de fratura osteoporótica.

## 7. TABELAS

TABELA 1: Dados clínicos dos indivíduos do Grupo Controle (GC) e do Grupo Hepatite (GH) ( $\bar{X} \pm DP$ )

	<b>GC</b>	<b>GH</b>	<b>p</b>
	<b>(n = 30)</b>	<b>(n = 30)</b>	
<b>RAÇA (B/NB)</b>	6/24	8/22	0,90
<b>IDADE (anos)</b>	53,2 $\pm$ 6,4	51,3 $\pm$ 6,9	0,22
<b>PESO (Kg)</b>	75,3 $\pm$ 5,7	76,3 $\pm$ 8,0	0,57
<b>ALTURA (m)</b>	1,69 $\pm$ 0,03	1,70 $\pm$ 0,02	0,07
<b>IMC (Kg/m<sup>2</sup>)</b>	26,5 $\pm$ 2,00	26,2 $\pm$ 2,80	0,58

B: branca; NB: não branca

TABELA 2: Avaliação dos parâmetros utilizados no instrumento FRAX para cálculo do risco de fratura no Grupo Controle (GC) e no Grupo Hepatite (GH)

	<b>GC</b>	<b>GH</b>
	<b>(n = 30)</b>	<b>(n = 30)</b>
<b>FRATURA PRÉVIA</b>	4	2
<b>PAIS COM FRATURA DE QUADRIL</b>	0	0
<b>TABAGISMO ATUAL</b>	1	5
<b>USO DE GLICOCORTICOIDE</b>	0	0
<b>ARTRITE REUMATOIDE</b>	0	0
<b>OSTEOPOROSE SECUNDÁRIA</b>	0	0
<b>ETILISMO</b>	1	1

TABELA 3: Escores obtidos por meio do instrumento FRAX para avaliação do risco de fratura no Grupo Controle (GC) e no Grupo Hepatite (GH) ( $X \pm DP$ )

	<b>GC</b>	<b>GH</b>	<b>p</b>
	<b>(n = 30)</b>	<b>(n = 30)</b>	
<b>FRATURA OSTEOPORÓTICA DE QUADRIL</b>	0,21 $\pm$ 0,19	0,22 $\pm$ 0,18	0,6
<b>FRATURA OSTEOPORÓTICA MAIOR</b>	2,0 $\pm$ 0,70	2,1 $\pm$ 0,50	0,2

## **8. CONFLITO DE INTERESSES**

Os autores declaram não haver conflito de interesses em relação ao tema abordado no artigo.

## 9. REFERÊNCIAS DO ARTIGO ORIGINAL

1. Diamond T, Stiel D, Lunzer M, McDowall D, Eckstein RP, Posen S. Hepatic osteodystrophy. *Gastroenterology* 1989; 96:213-21.
2. Dibble JB, Sheridan P, Hampshire R, Hardy GJ, Losowsky MS. Osteomalacia, vitamin D deficiency and cholestasis in chronic liver disease. *Q J Med* 1982;201:89-103.
3. Idilman R, Maria ND, Uzunalimoglu O, van Thiel DH. Hepatic osteodystrophy: a review. *Hepatogastroenterology* 1997; 44:574-81.
4. Diamond T, Stiel D, Lunzer M, Wilkinson M, Roche J, Posen S. Osteoporosis and skeletal fractures in liver disease. *Gut*. 1990; 31:82-87.
5. Reeves HL, Francis RM, Manas DM, Hudson M, Day CP. Intravenous bisphosphonate prevents symptomatic osteoporotic vertebral collapse in patients after liver transplantation. *Liver Transpl Surg*. 1998; 4:404-409.
6. Leidig-Bruckner G, Hosch S, Dodidou P, Risteli J, Canradt C, Klose C, Otto G, Lange R, Theilmann L, Zimmerman R, Pritsch M, Zielgler R. Frequency and predictors of osteoporotic fractures after cardiac or liver transplantation. *Lancet*. 2001; 357:342-347.
7. Leslie WD, Bernstein CN, Leboff MS. AGA technical review on osteoporosis in hepatic disorders. *Gastroenterology*. 2003;125:941-966.
8. Pares A, Guañabens N. Treatment of bone disorders in liver disease. *J Hepatol*. 2006; 45:445-453.
9. Guañabens N, Pares A. Liver and bone. *Arch Biochem Biophys*. 2010;503:84-94.
10. Newton J, Prince M, James O, Bassendine M, Rawlings D, Jones D. Osteoporosis in primary biliary cirrhosis revisited. *Gut*. 2001;49:282-287.
11. Monegal A, Navasa M, Guañabens N, Peris P, Pons F, Martínez De Osaba MJ, Rimola A, Rodes J, Muñoz-Gómez J. Osteoporosis and bone mineral metabolism disorders in cirrhosis patients referred for orthotopic liver transplantation. *Calcif Tissue Int*. 1997; 60:148-154.

12. Angulo P, Therneau TM, Joergensen A, Desotel CK, Egan KS, Dickson ER, Hay JE, Lindor KD. Bone disease in patients with primary sclerosing cholangitis: prevalence, severity, and prediction of progression. *J Hepatol.* 1998; 29:729-735.
13. Ormarsdóttir S, Ljunggren O, Mallmin H, Brahm H, Loof L. Low body mass index and use of corticosteroids, but not cholestasis are risk factors for osteoporosis in patients with chronic liver disease. *J Hepatol.* 1999;31:84-90.
14. Watts NB, Ettinger B, Leboff MS. FRAX facts. *J Bone Miner Res.* 2009;24(6):975-979.
15. Kanis JA. FRAX®: Assessment of Fracture Risk, in *Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism*, Eighth Edition (ed C. J. Rosen), John Wiley & Sons, Inc., Ames, USA. 2013.
16. World Health Organization Collaborating Centre for Metabolic Bone Diseases, University of Sheffield, UK. FRAX ®WHO Fracture Risk Assessment Tool: Calculation Tool. <<http://www.shef.ac.uk/FRAX/tool.aspx?country=55>>. Acessado em 10/04/2014.
17. Lim LS, Hoeksema LJ, Sherin K and the ACPM Prevention Practice Committee. Screening for osteoporosis in the adult U.S. population: ACPM position statement on preventive practice. *Am J Prev Med.* 2009; 36:336-75.
18. Fontes TMP, Araújo LFB, Soares PRG. Osteoporose no climatério I: epidemiologia, definição, rastreamento e diagnóstico. *Femina*, 40 n° 2, Março/Abril 2012.
19. Child CG, Turcotte JG. Surgery and portal hypertension. In: *The liver and portal hypertension*. Edited by CG Child. Philadelphia: Saunders. 1964:50-64.
20. Pugh RN, Murray-Lyon IM, Dawson JL, Pietroni MC, Williams R. "Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices". *The British journal of surgery.* 1973; 60 (8): 646-649.
21. McCloskey E, Kanis JA. FRAX updates 2012. *Curr Opin Rheumatol.* 2012; 24(5):554-60.
22. Yadav A, Carey EJ. Osteoporosis in Chronic Liver Disease. *Nutr Clin Pract*, 2013; 28(1):52-64.

23. Norris SA, Nelson D. Ethnic differences in bone acquisition. In: Rosen CJ (Editor), Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism. Washington: American Society for Bone and Mineral Research; 2008; 820-827.
24. Henwood MJ, Binkovitz L. Update on pediatric bone health. J Am Osteopath Assoc 2009; 109: 5-12.
25. Gasser RW. Cholestasis and metabolic bone disease – a clinical review. Wien Med Wochenschr 2008; 158: 553-557.
26. Collier J. Bone disorders in chronic liver disease. Hepatology 2007; 46: 1271-1278.
27. van der Merwe SW, van den Bogaerde JB, Goosen C, Maree FF, Milner RJ, Schnitzler CM, et al. Hepatic osteodystrophy in rats results mainly from portasystemic shunting. Gut 2003; 52: 580-585.
28. Nanda KS, Ryan EJ, Murray BF, Brady JJ, Mckenna MJ, Nolan N, O'Farrelly YC, Hegarty JE. Effect of chronic hepatitis c virus infection on bone disease in postmenopausal women. Clin Gastroenterol Hepatol. 2009; 7:894-899.
29. Taveira AT, Pereira FA, Fernandes MI, Sawamura R, Nogueira-Barbosa MH, Paula FJ. Hepatic osteodystrophy: Longitudinal evaluation in children with cholestatic liver disease. Braz J Med Bio Res. 2010; 43:1127-1134.
30. Schiefke I, Fach A, Wiedmann M, Aretin AV, Schenker E, Borte G, Wiese M, Moessner J. Reduced bone mineral density and altered bone turnover markers in patients with non-cirrhotic chronic hepatitis B or C infection. World J Gastroenterol. 2005;11:1843-1847.
31. Kanis JA. Diagnosis of osteoporosis and assessment of fracture risk. Lancet, 2002; 359:1929-1936.
32. Tavares BFG, Inês LPBS, Pessoa CCCV. Prevenção da osteoporose: Pacientes com fratura de colo de fêmur seriam identificáveis como de alto risco através da aplicação prévia da ferramenta FRAX?. Portugal, 2013.

33. Kanis JA , Oden A , Johnell O , et al. The use of clinical risk factors enhances the performance of BMD in the prediction of hip and osteoporotic fractures in men and women. *Osteoporos Int.* 2007; 18:1033–46.
  
34. Kanis JA, McCloskey EV, Johansson H, Strom O, Borgstrom F, Oden A; National Osteoporosis Guideline Group. Case finding for the management of osteoporosis with FRAX--assessment and intervention thresholds for the UK. *Osteoporos Int.* 2008 Oct;19(10):1395-408. Epub 2008 Aug 28.
  
35. Kanis JA, McCloskey EV, Johansson H, Cooper C, Rizzoli R, J-Y. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporos Int.* 2013 January; 24(1): 23–57.