

RESUMO

A osteoporose é uma complicação comum após os transplantes de rim, coração, fígado e pulmão. Os esquemas imunossupressores para evitar a rejeição do órgão enxertado após o transplante frequentemente incluem glicocorticóides, ciclosporina A e tacrolimus, os quais possuem efeitos danosos sobre a homeostase mineral óssea, impostos a um esqueleto já comprometido. Outros fatores que provavelmente contribuem para a patogênese da osteoporose pós-transplante são deficiência de vitamina D, hiperparatireoidismo secundário e hipogonadismo. Medidas para avaliação da saúde óssea antes do transplante deveriam ser realizadas: densitometria mineral óssea, radiografia da coluna, avaliação do nível de vitamina D e dos hormônios gonadais. Todos os pacientes transplantados deveriam ser submetidos à profilaxia da perda óssea. Estudos clínicos sugerem que os bisfosfonatos são os agentes mais promissores para a prevenção e o tratamento da osteoporose pós-transplante. (**Arq Bras Endocrinol Metab 2005;49/3:369-377**)

Descritores: Osteoporose; Imunossupressores; Transplante; Bisfosfonatos

ABSTRACT

Osteoporosis After Solid Organs Transplantation.

Osteoporosis is a common complication following kidney, heart, liver and lung transplantation. Immununosuppressive regimens to prevent graft rejection after transplantation commonly include glucocorticoids, cyclosporin A and tacrolimus which are detrimental to bone and mineral homeostasis and are superimposed on an already compromised skeleton. Additional factors likely to contribute to post-transplantation osteoporosis pathogenesis are vitamin D insufficiency, secondary hyperparathyroidism and hypogonadism. Measures should be taken to optimize bone health prior transplantation: bone mineral density and spinal X-rays should be performed, and vitamin D and gonadal status assessed. Prophylaxis against bone loss after transplantation should be considered for all patients. Data from clinical trials suggest that bisphosphonates are the most promising agents for the prevention and treatment of post-transplantation osteoporosis. (**Arq Bras Endocrinol Metab 2005;49/3:369-377**)

Keywords: Osteoporosis; Immunosuppressive; Transplantation; Bisphosphonates

EMBORA A IDÉIA MAIS COMUM seja de que a osteoporose acometa primariamente as mulheres pós-menopausa, outras populações também são de alto risco. Um desses grupos é formado pelos receptores de transplante de órgãos, e quanto maior a sobrevivência desses pacientes, maior será o tempo de exposição aos riscos de fraturas. Nas últimas décadas, os transplantes vêm se tornando uma terapia efetiva para doenças renais, hepáticas, cardíacas e pulmonares em estágios finais. O Brasil acompanha essa progressão no número

**Rogério Cipriani
Maria Lucia F. Farias**

*Serviço de Endocrinologia do
Hospital Universitário
Clementino Fraga Filho,
Universidade Federal do
Rio de Janeiro, RJ.*

*Recebido em 16/08/04
Revisado em 16/11/04
Aceito em 30/11/04*

de transplantes. De janeiro a maio de 2004, o índice de transplantes efetuados no Brasil superou em 27,1% o desempenho do mesmo período do ano anterior, de acordo com o Ministério da Saúde. Em números absolutos, foram 5.797 cirurgias contra os 4.561 do mesmo período de 2003, uma diferença de 1.236 procedimentos. Apenas no primeiro bimestre de 2004 foram 44% a mais do que fora realizado no mesmo período de 2003. De acordo com os dados do Sistema Nacional de Transplantes (1), somente de janeiro a maio de 2004 foi registrado o equivalente a mais da metade dos transplantes de coração, fígado, rim e medula óssea realizados em todo o ano anterior. Considerando as cirurgias de pâncreas, pulmão e córnea, a quantidade é ainda maior. Os transplantes de córnea são os responsáveis por mais da metade dos procedimentos ocorridos nos cinco primeiros meses deste ano.

A sobrevida após o transplante varia de 50% dos casos em 5 anos para receptores de pulmão (2) a 74% em 10 anos para receptores de rim de doadores vivos HLA idênticos (3).

Os inibidores da calcineurina-fosfatase (ciclosporina e tacrolimus) são responsáveis, em parte, pela maior sobrevida dos pacientes transplantados e pela redução na dose de glicocorticóides. Porém, à semelhança dos glicocorticóides, os inibidores da calcineurina-fosfatase também provocam diminuição da massa óssea, sendo que a maior perda óssea ocorre nos primeiros 6 meses após o transplante, quando a terapêutica imunossupressora é mais agressiva. Apesar de, atualmente, a tendência ser a de se utilizar a menor dose total de imunossupressores, muitos pacientes transplantados ainda desenvolvem fraturas como complicação. A incidência de fraturas é menor após transplantes renais (7% a 11% em receptores de rim não diabéticos) e maior em receptores de outros órgãos: 17,2% a 42% após transplantes hepáticos, 18% a 50% após transplantes cardíacos e 25% a 29% após transplantes pulmonares (4). Entretanto, as estimativas sobre a prevalência ou incidência de fraturas após transplantes variam muito. Isto talvez reflita alguns fatores como diferenças na seleção dos pacientes, nos regimes imunossupressores e nos critérios utilizados para o diagnóstico de fratura de vértebra. Contudo, um dado concreto é que, em estudos antigos, as fraturas eram muito mais comuns do que aquelas registradas em pesquisas recentes.

Neste artigo, reveremos as ações ósseas dos imunossupressores mais utilizados e as características clínicas da osteoporose que acompanha os transplantes de rim, coração, pulmão e fígado. Apresentaremos, também, mecanismos preventivos e terapêuticos para a osteoporose pós-transplante.

EFEITOS DOS IMUNOSSUPRESSORES SOBRE O METABOLISMO ÓSSEO

Glicocorticóides

A exposição crônica a glicocorticóides é a causa mais comum de osteoporose secundária, acometendo principalmente o osso trabecular (5). A maioria dos pacientes que toma uma dose diária de prednisona acima de 10mg tem perda óssea significativa, independente de idade, raça, sexo ou climatério; entretanto, segundo estudo de Van Staa TP e cols., mesmo quem utiliza 2,5mg por dia apresenta maior risco de fraturas do que o grupo controle (6). Cerca de 30 a 35% dos pacientes asmáticos expostos cronicamente ao glicocorticóide apresentam fraturas (7). A perda óssea será maior nos primeiros 12 a 18 meses da terapia e é diretamente relacionada à dose e à duração do tratamento.

Os glicocorticóides têm grandes efeitos na homeostasia mineral. Os esteróides podem estimular a secreção de paratormônio (PTH) diretamente (5) e indiretamente. O aumento indireto decorre da diminuição da absorção intestinal de cálcio e do aumento da excreção urinária de cálcio. Ainda não é totalmente esclarecido como os glicocorticóides inibem a absorção de cálcio; porém o mais provável é que essa inibição ocorra em 3 níveis: sobre fatores dependentes do 1,25-dihidroxicolecalciferol ($1,25 [OH]_2D_3$), sobre fatores independentes de $1,25 (OH)_2D_3$ e sobre o gene que codifica a proteína calbindina-D28K (proteína envolvida no transporte intestinal de cálcio) (8). No rim há diminuição da reabsorção tubular de cálcio e fosfato. Todos esses mecanismos resultam em balanço negativo de cálcio, o que promove aumento na síntese e secreção de PTH e conseqüente aumento da reabsorção óssea para manter o nível sérico do cálcio. Embora haja aumento do PTH, seu nível sérico nem sempre ultrapassa o limite da normalidade, sugerindo que a reabsorção óssea esteja relacionada a um aumento transitório da secreção de PTH ou à maior atividade sobre seus receptores (9,10). A importância do hiperparatireoidismo na gênese da doença óssea induzida por glicocorticóides ainda é controversa, haja visto que estudos histomorfométricos não mostram alterações típicas do hiperparatireoidismo, mas sim adelgaçamento das travessas ósseas e perda da conectividade (11).

O efeito mais nocivo dos glicocorticóides parece decorrer da inibição da formação óssea. Há redução na síntese de osteoprotegerina (OPG) e aumento nos níveis do ligante da osteoprotegerina (OPG-L) nos osteoblastos (12). A OPG é um receptor com efeito inibitório sobre a osteoclastogênese e,

portanto, sobre a reabsorção óssea, enquanto que o OPG-L é uma citocina pró-reabsortiva. Weinstein e cols. submetem ratos a implante subcutâneo de prednisolona por 27 dias e observaram que os animais apresentavam diminuição da osteoblastogênese e da osteoclastogênese, 3 vezes mais apoptose de osteoblastos e apoptose de 28% dos osteócitos no osso cortical. Estas mudanças eram acompanhadas de menor densidade mineral óssea e diminuição do nível sérico de osteocalcina (13). Em outro estudo, foram administradas altas doses de glicocorticóides a ratos transgênicos (ratos com resistência osteoblástica e osteocística a corticóides) e a ratos não transgênicos. Ao fim do trabalho, os autores verificaram que os ratos transgênicos apresentavam maior número de osteoblastos, maiores áreas osteóides e maior formação óssea em comparação com os ratos não transgênicos (14).

O hipogonadismo resultante do uso dos glicocorticóides contribui indiretamente para a perda óssea. Os glicocorticóides também inibem a secreção do hormônio do crescimento, e do IGF-I (*Insulin-like Growth Factor I*) e IGF-II. Ambos os fatores de crescimento IGF-I e IGF-II são produzidos localmente pelos osteoblastos e têm importantes funções anabólicas sobre o osso. Os IGFBP-3, -4, e -5 também sofrem ação inibitória dos glicocorticóides. Essas proteínas armazenam e transportam os IGFs nas células esqueléticas: o IGFBP-3 transporta os IGFs para os tecidos-alvos e é o IGFBP em maior concentração na circulação. O IGFBP-4 inibe e o IGFBP-5 estimula o crescimento ósseo (15).

Vale mencionar que os glicocorticóides fazem parte da terapia imunossupressora na maioria dos pacientes transplantados. Doses de até 1g de hidrocortisona podem ser utilizadas no pós-transplante imediato e durante episódios de rejeição grave, com redução da dose gradativamente.

Ciclosporinas e Tacrolimus

As ciclosporinas (a ciclosporina A é a mais utilizada) e o tacrolimus são inibidores da calcineurina-fosfatase e atuam inibindo a ação dos linfócitos T. O tacrolimus tem maior ação imunossupressora do que a ciclosporina, o que leva à menor necessidade de glicocorticóide, porém ambos agem negativamente sobre o esqueleto. Em modelos experimentais, os inibidores da calcineurina-fosfatase provocam aumento na formação e, principalmente, na reabsorção óssea, levando a significativa perda óssea trabecular. Recentemente, Kirino S e cols. investigaram as ações do tacrolimus sobre o metabolismo mineral ósseo. Nesse estudo caso-controle, os autores administraram tacrolimus por 6 sema-

nas a cobaias e verificaram que: 1) após um aumento inicial da concentração sérica de osteocalcina, o tacrolimus provocou diminuição deste marcador de formação óssea para níveis inferiores ao basal, enquanto que as concentrações urinárias de piridinolina e de de-soxipiridinolina foram progressivamente maiores; 2) a calcemia manteve-se constante ao longo do estudo apesar do significativo aumento da calciúria; 3) na 3ª semana, o nível sérico de PTH já era significativamente maior nas cobaias submetidas ao imunossupressor; 4) comparado com o grupo controle, as cobaias apresentavam trabéculas ósseas mais estreitas, cavidade medular mais ampla em algumas regiões e relação do volume ósseo com o volume tissular bastante diminuída (16). A ciclosporina causa elevação da osteocalcina e da $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, além de diminuição da testosterona (17,18). Entretanto, existem estudos que mostram ausência de perda óssea em pacientes transplantados de rim quando estes utilizam imunossupressão com ciclosporina e não usam glicocorticóides (19), e também quando o esquema imunossupressor é baseado em tacrolimus e baixa dose de glicocorticóide (20).

Na maioria dos esquemas imunossupressores, os inibidores da calcineurina-fosfatase são associados aos glicocorticóides na fase inicial após o transplante e são mantidos indefinidamente na quase totalidade dos pacientes.

Outros Imunossupressores

A azatioprina é um imunossupressor utilizado com alguma frequência na terapia pós-transplante juntamente com os glicocorticóides e com os inibidores da calcineurina-fosfatase. Bryer e cols. mostraram que azatioprina não modifica a massa óssea (21). Sirolimus e micofenolato de mofetil são duas drogas mais recentes, também utilizadas na terapia imunossupressora e que não mostraram efeitos deletérios sobre a densidade mineral óssea (22,23). Goodman GR e cols. combinaram sirolimus e ciclosporina A, ambos em baixas doses, e mostraram que tal esquema imunossupressor foi eficaz na preservação da massa óssea, enquanto manteve os benefícios imunossupressores (24).

CARACTERÍSTICAS DA OSTEOPOROSE PÓS-TRANSPLANTE

Transplante Renal

A maioria dos candidatos a transplante de rim já possui doença óssea grave conhecida como osteodistrofia renal. Este termo engloba diferentes alterações ósseas: hiperparatireoidismo, osteomalácia, osteosclerose e

doença óssea aplásica ou adinâmica (25). Além disso, não é incomum que o doente renal crônico que aguarda transplante, como em outras doenças em estágios finais, já seja hipogonádico e já tenha utilizado drogas nocivas ao esqueleto, como glicocorticóides e ciclosporina A, diuréticos de alça e quelantes de fosfato que contenham alumínio.

Muitos distúrbios metabólicos que levam à osteodistrofia renal normalmente são corrigidos com o transplante de rim. O hiperparatireoidismo lentamente regride, já que o novo rim pode excretar fosfato e produzir $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ em quantidades adequadas. Mesmo assim, 33% dos pacientes desenvolvem hipercalemia após o transplante e em cerca de 2% dos casos a hipercalemia persiste, sendo necessária a paratireoidectomia. A persistência do hiperparatireoidismo pós-transplante é diretamente relacionada ao tamanho das paratireóides. O aumento tardio da concentração sérica de PTH pode ser secundário ao uso de glicocorticóides.

A perda óssea e as fraturas após o transplante renal geralmente ocorrem com menor frequência do que após os transplantes de fígado e de coração. Isto acontece, muito provavelmente, porque menores doses de glicocorticóides e de inibidores da calcineurina-fosfatase são utilizadas ou porque o diagnóstico de rejeição frequentemente é realizado mais precocemente. A perda óssea em coluna lombar após o transplante de rim varia de 3 – 7%, é maior durante os seis primeiros meses do transplante e afeta principalmente o osso trabecular (26,27). Entretanto, também há evidências de que a perda óssea vertebral é contínua, de aproximadamente 2% ao ano (28). Nisbeth U e cols. mostraram que, em pacientes transplantados de rim não-diabéticos, a incidência de fraturas é de 7 – 11%, porém é maior nos pacientes diabéticos dependentes de insulina (45%) (29). As fraturas são mais comuns nos ossos longos e metatarsos, e mais frequentes 3 anos após o transplante, o que pode refletir o efeito do hiperparatireoidismo pré-transplante ou a sua persistência no período pós-transplante (30).

Foi descrito por Patel S e cols. que os mais idosos, os pacientes com maior tempo de evolução da doença renal, aqueles submetidos a maior tempo de diálise, os transplantados há mais tempo, os pacientes que utilizaram a maior dose cumulativa de glicocorticóide e aqueles com elevados níveis séricos de marcadores de reabsorção óssea sofrem mais fraturas após o transplante renal. Nenhuma diferença foi encontrada a respeito da dose cumulativa de tacrolimus e ciclosporina (31). Em um estudo de coorte retrospectivo, Vantour e cols. verificaram que a incidência cumulativa de fratura

em 15 anos foi 3 vezes acima do esperado, com predomínio de fraturas em vértebras e pés. Diabetes foi fator de risco independente para fraturas de membros inferiores, enquanto idade e história de osteoporose foram preditivos de fraturas vertebrais. Neste estudo, doses cumulativas de glicocorticóides não foram associadas com aumento no risco de fratura (32).

Transplante Cardíaco

Diferente da insuficiência renal e hepática, a insuficiência cardíaca congestiva (ICC) não é associada a uma desordem óssea bem definida. Mesmo assim, na época do transplante cardíaco, muitos pacientes já têm doença óssea clinicamente significativa em comparação com um grupo de referência; aproximadamente 10% dos candidatos a transplante cardíaco já têm osteoporose (33). Shane e cols. analisaram a densidade mineral óssea em pacientes com ICC: apenas 50% tinham normalidade densitométrica na coluna e 47% no fêmur total. Não é bem estabelecido o motivo para essa diminuição da massa óssea, contudo os níveis séricos de 25-hidroxicoalciferol e de $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ são reduzidos em 18% e 30% dos pacientes, respectivamente. Quanto maior é o grau da insuficiência cardíaca, maior será a deficiência da vitamina D (34). Outros fatores que podem contribuir para a redução da massa óssea incluem deficiência nutricional, mobilidade prejudicada, perda de peso, uso prolongado de diuréticos de alça, insuficiência renal, congestão e conseqüente insuficiência hepática e hipogonadismo.

Osteoporose e fraturas são comuns em receptores de transplante de coração. Após o transplante cardíaco, há um declínio da função renal e, em conseqüência, a concentração sérica de $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ cai e eleva-se o nível do PTH (33). Por alguns meses após o transplante, a função gonadal também é reduzida. Shane E e cols. conduziram um estudo longitudinal que demonstrou uma ou mais fraturas em 36% dos pacientes durante o primeiro ano do transplante, mesmo com suplementação de 1g de cálcio e 400U de vitamina D por dia. A maioria das fraturas ocorreu na coluna e 85% das fraturas ocorreram dentro dos primeiros 6 meses pós-transplante (35). Pacientes com menor DMO pré-transplante tenderam a maior risco de fraturas, e a incidência de fraturas pós-transplante em mulheres com baixa DMO no colo do fêmur foi significativa.

Normalmente, a DMO na coluna lombar diminui em aproximadamente 6% a 10% durante os primeiros 6 meses do transplante cardíaco, após o que a velocidade da perda diminui. No quadril, a DMO declina no primeiro ano em 10% a 15% em relação ao pré-transplante. Na maioria dos pacientes,

a perda óssea diminui ou é interrompida após o primeiro ano e pode até aumentar discretamente na coluna lombar após o terceiro ano (35). A exposição a maiores doses de glicocorticóides, menores concentrações de vitamina D, maiores níveis séricos de marcadores de reabsorção óssea e, no homem, concentração de testosterona reduzida, associam-se a maior perda óssea. Pelo menos até o 6º mês do transplante, os níveis séricos de 1,25(OH)D₃, de osteocalcina e de testosterona permanecem reduzidos (35,36).

Transplante Hepático

A doença óssea, principalmente a osteoporose, é uma complicação comum em várias formas de doença hepática crônica. Os candidatos a transplantes de fígado comumente têm muitos fatores de risco para osteoporose, como por exemplo hipogonadismo, deficiência de vitamina D, má absorção, baixo peso e, em alguns casos, uso prévio de glicocorticóides. Doenças coleáticas são associadas a danos seletivos à função osteoblástica, relacionados ao acúmulo de toxinas que normalmente são metabolizadas pelo fígado (37). A osteoporose também é uma complicação da doença hepática alcoólica (38), da hemocromatose (39) e da hepatite ativa crônica auto-imune tratada com esteróides (40). Mesmo na hepatite viral crônica Duarte MP e cols. observaram elevada prevalência de osteopenia e osteoporose, sem diferença entre cirróticos e não cirróticos, no grupo de 100 pacientes estudados (41). Vários estudos já descreveram que o risco de fraturas pós-transplante é significativamente maior nos pacientes que tinham uma ou mais fraturas anteriores ao transplante (42,43). Em um trabalho com 243 pacientes à espera de transplante de fígado, Ninkovic M e cols. encontraram osteoporose em 36,6% e apenas 15,2% tinham densidade mineral óssea normal (44). Após o transplante hepático, principalmente nos primeiros meses, ocorre elevação nos níveis do PTH. Esse hiperparatireoidismo parece ser secundário à deficiência de vitamina D, má absorção de cálcio e reduzida reabsorção tubular de cálcio, provavelmente secundários ao glicocorticóide e à nefrotoxicidade provocada pelos inibidores da calcineurina-fosfatase (45).

Nos primeiros 3 a 6 meses após o transplante hepático, a perda óssea na coluna e no fêmur proximal é muito rápida (46), e a diminuição da densidade mineral na coluna lombar varia de 3,5% a 24% (47). A incidência de fraturas também é elevada, variando de 24% a 65%, principalmente nas mulheres com cirrose biliar primária (47).

Embora não seja universal, é descrito algum ganho ósseo após 1 ano do transplante (48). Em 296 pacientes com doença hepática coleática, Guichelaar M e cols. verificaram recuperação da densidade mineral óssea após 7 anos de acompanhamento, ultrapassando os valores pré-transplante (49). Em um estudo menor, envolvendo 28 pacientes, a DMO retornou aos níveis pré-transplante em 85 meses (50). Entretanto, Hamberg SM e cols. não encontraram recuperação completa da massa óssea em até 15 anos do transplante (51).

Transplante de Pulmão

Os pacientes que se submetem a transplante de pulmão já têm risco elevado para osteoporose (52,53). São muitos os fatores que contribuem para a doença óssea pré-transplante: mobilidade diminuída, hipoxemia, desnutrição, deficiência de vitamina D, tabagismo e terapia com glicocorticóides. A própria fibrose cística, uma indicação freqüente para o transplante, é associada com osteopenia devido à insuficiência pancreática, má absorção e hipogonadismo. Aris RM e cols. mostraram que 45% de 55 pacientes candidatos a transplante de pulmão e 73% de 45 pacientes já transplantados tinham densidade mineral óssea 2 desvios-padrão abaixo daquela esperada para pessoas do mesmo sexo e idade (z-score) (52). Um estudo com 70 pacientes na fila para transplante de pulmão revelou que apenas 34% tinham massa óssea normal na coluna, enquanto no quadril esse valor era de 22%. A prevalência de fratura foi de 29% nos pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica (53).

Em uma avaliação prospectiva da densidade mineral óssea em 28 pacientes, Spira A e cols. demonstraram uma queda estatisticamente significativa na DMO da coluna lombar e do colo do fêmur após o transplante de pulmão. Neste estudo, os autores realizaram densitometria óssea, em média, 5 meses antes e 6 e 12 meses depois do transplante. Após o transplante, todos os pacientes foram tratados profilaticamente com vitamina D (400UI/dia) e cálcio (1g/dia). Os resultados obtidos antes do transplante mostraram osteoporose na coluna lombar em 32% dos pacientes e em 54% dos pacientes no colo do fêmur, enquanto que apenas 11% dos pacientes tinham densitometria óssea normal. Depois do transplante, houve um aumento significativo na presença de osteoporose: 50% dos pacientes apresentavam osteoporose na coluna lombar e 78% dos pacientes tinham osteoporose no colo do fêmur (54).

PREVENÇÃO E TRATAMENTO DA OSTEOPOROSE

Antes do Transplante

Visto que a doença óssea é tão comum em candidatos a transplante de órgãos, todos esses pacientes deveriam ser avaliados quanto à presença de osteoporose e distúrbios do metabolismo mineral. Além da doença de base, outros fatores de risco para osteoporose deveriam ser diagnosticados e tratados, tais como hipogonadismo, tireotoxicose, diabetes mellitus, hiperparatireoidismo, deficiência de vitamina D, síndrome de má-absorção, osteodistrofia renal e outros. Os pacientes imobilizados e aqueles em uso de heparina, diuréticos de alça e glicocorticóides também têm fatores de risco para perda óssea.

A ferramenta diagnóstica mais importante para a pesquisa de doença óssea pré-transplante é a medida da densidade mineral óssea do quadril e da coluna lombar. As fraturas pós-transplante podem acometer até pacientes com DMO normal antes do transplante, embora sejam mais comuns naqueles com menor DMO pré-transplante (55). O estudo radiográfico da coluna lombar e torácica é importante porque o risco de fratura é maior em pacientes com fraturas prévias (56). Os exames laboratoriais deveriam incluir cálcio sérico, hormônio tireoestimulante (TSH), PTH, 25 hidroxivitamina D e testosterona no homem.

As recomendações gerais para qualquer paciente com risco de osteoporose são as mesmas para os candidatos a transplante de órgãos. Todos os pacientes deveriam exercitar-se em atividades com peso, ingerir diariamente vitamina D (400 – 800U) e cálcio elementar (1000 – 1500mg), tratar o hipogonadismo (a menos que seja contra-indicado), evitar o tabagismo e a ingestão de bebidas alcoólicas e, sempre que possível, trocar o diurético de alça por diurético tiazídico, além de reduzir ao máximo a dose dos glicocorticóides.

Os pacientes que já têm osteoporose pré-transplante, exceto os candidatos a transplantes de rim, poderiam ser tratados com bisfosfonatos, raloxifeno ou calcitonina, apesar de ainda não haver evidências de que essa conduta reduza o risco de fraturas após o transplante. Há poucas publicações a respeito do uso de drogas anti-reabsortivas em pacientes com doença renal crônica.

Por outro lado, os indivíduos com múltiplas fraturas ou evidência densitométrica de osteoporose grave deveriam ser avaliados com muito critério quanto à relação risco-benefício do transplante (30).

Depois do Transplante

As recomendações gerais de prevenção para o período pré-transplante cabem também para a fase pós-trans-

plante. Na maioria dos casos, os níveis séricos de testosterona retornam ao normal em 6 a 12 meses após a cirurgia (34,35). Entretanto, não há dados sobre os benefícios da reposição de testosterona nos primeiros meses após o transplante.

A perda óssea pós-transplante correlaciona-se diretamente com a dose cumulativa de glicocorticóide (57). Portanto, a dose utilizada deveria ser a menor possível. O mesmo também se emprega para as doses de ciclosporina e tacrolimus. Os valores do PTH, cálcio e fósforo devem ser avaliados periodicamente e mantidos dentro dos limites da normalidade, já que, após o transplante, há uma tendência ao hiperparatireoidismo.

Os bisfosfonatos são as principais drogas no tratamento da osteoporose, e Cohen e cols., em revisão recente, recomendam que todos os pacientes recebam este agente anti-reabsortivo venoso ou oral tão logo seja possível (55). Fan SL e cols. demonstraram que o pamidronato intravenoso (0,5mg/kg), administrado no momento do transplante renal e três meses após, evita a perda óssea acelerada que segue o transplante (58). Neste mesmo estudo, a DMO não mudou em relação à massa óssea pré-transplante, enquanto que no grupo placebo o T-score médio diminuiu em 6,4%. De modo semelhante, a administração de 30mg de pamidronato intravenoso nas primeiras semanas após o transplante de pulmão reduziu significativamente a perda óssea (59). Reeves HL e cols. administraram pamidronato (60mg) a receptores de fígado, sendo a primeira dose 3 meses antes do transplante e a última 9 meses depois, e constataram diminuição significativa no risco de fratura vertebral. Entretanto, como essa pesquisa incluiu apenas 13 pacientes no grupo de tratamento, não houve como tirar conclusões sobre a eficácia do pamidronato (60). Por outro lado, Dodidou P e cols. acompanharam pacientes pós-transplante de fígado e de coração nos quais foram utilizados pamidronato 30mg intravenoso a cada 3 meses, 1g de cálcio e 1000U de vitamina D. Neste estudo, os autores mostraram ganho de massa óssea na coluna lombar de $8,6 \pm 4,0\%$ após 1 ano e de $10,4 \pm 6,1\%$ após 2 anos; no colo do fêmur o ganho foi de $3,2 \pm 6,1\%$ após 1 ano e de $7,0 \pm 6,1\%$ após 2 anos (61). Portanto, há evidências de que o uso do pamidronato pode evitar a perda óssea na coluna e no quadril após transplante de coração, pulmão, rim e fígado.

Em um estudo não randomizado, Neuhaus R e cols. estudaram os efeitos do calcitriol isolado, associado a cálcio + fluoreto, ou a apenas um deles, iniciados 6 meses após o transplante. Todos os grupos apresentaram ganho de massa óssea na coluna, e o

maior ganho ocorreu no grupo que recebeu doses diárias de calcitriol 0,5µg, cálcio 1g e fluoreto de sódio 25mg (62).

Em publicação recente, Shane E e cols. compararam alendronato de sódio com calcitriol na prevenção da perda óssea durante o primeiro ano após transplante cardíaco. A extensão da perda óssea e a incidência de fraturas não foram significativamente diferentes entre os grupos. O calcitriol foi associado à elevação dos níveis de cálcio sérico e urinário, o que tornou mais atraente o uso de alendronato de sódio na prevenção da perda óssea após transplante (63).

O uso de calcitonina é relativamente ineficaz para evitar a perda óssea que ocorre imediatamente após transplante, mas pode ser benéfico tardiamente. Valero e cols. compararam calcitonina intramuscular associada a cálcio com etidronato cíclico associado a cálcio em receptores de fígado após 18 meses do transplante. No final do estudo, verificaram aumento da DMO na coluna lombar em ambos os grupos (6,4% com calcitonina e 8,2% com etidronato), enquanto que o grupo não tratado apresentou declínio de 3,4% (64). A terapia de reposição hormonal (TRH) protege o esqueleto da mulher tratada com glicocorticóides e também as mulheres transplantadas de fígado e pulmão. Como a amenorréia é comum após o transplante, as mulheres deveriam receber TRH, de preferência por via transdérmica ou percutânea, sempre que possível (65).

Comentários Finais

Os pacientes transplantados são expostos a doses elevadas de imunossupressores que têm efeitos nocivos sobre o esqueleto, principalmente nos primeiros meses do transplante. Como a doença óssea muitas vezes antecede o transplante, todos os candidatos a transplante deveriam ser rastreados com densitometria óssea, radiografia de coluna lombar e exames bioquímicos. Uma vez diagnosticada osteoporose, o tratamento deveria ser imediato e as causas reversíveis corrigidas imediatamente. Após o transplante, todos os pacientes deveriam ser submetidos a terapia para prevenir perda óssea e, mesmo não havendo consenso, o tratamento anti-reabsortivo com bisfosfonatos parece ser a melhor opção.

REFERÊNCIAS

1. <http://dtr2001.saude.gov.br/transplantes>
2. Janet RM. Lung transplantation. In: Fauci AS, Braunwald E, Isselbacher KJ, Wilson JD, Martin JB, Kasper DL, editors. **Harrison online**, 15th ed. McGraw-Hill, 2002. chapter 267.

3. Charles CB, Edgar LM, Mohamed HS. Transplantation in the treatment of renal failure. In: Fauci AS, Braunwald E, Isselbacher KJ, Wilson JD, Martin JB, Kasper DL, editors. **Harrison online**. 15th ed. McGraw-Hill, 2002. chapter 272.
4. Negri AL, Plantalech LC, Russo Picasso MF, Otero A, Sarli M. Post-transplantation osteoporosis. **Medicina (B. Aires)** 1999;59:777-86.
5. Boling EP. Secondary osteoporosis: underlying disease and the risk for glucocorticoid-induced osteoporosis. **Clin Ther** 2004;26:1-14.
6. Van Staa TP, Leufkens HG, Abenham L, Zhang B, Cooper C. Use of oral corticosteroids and risk of fractures. **J Bone Miner Res** 2000;15:993-1000.
7. Adinoff AD, Hollister JR. Steroid-induced fractures and bone loss in patients with asthma. **N Engl J Med** 1983;309:265-8.
8. Tannirandorn P, Epstein S. Drug-induced bone loss. **Osteoporos Int** 2000;11:637-59.
9. Urena P, Iida-Klein A, Kong XF. Regulation of parathyroid hormone (PTH)/PTH-related peptide receptor messenger ribonucleic acid by glucocorticoids and PTH in ROS17/2.8 and OK cells. **Endocrinology** 1994;134:451-6.
10. Canalis E, Giustina A. Glucocorticoid-induced osteoporosis: summary of a workshop. **J Clin Endocrinol Metab** 2001;86:5681-5.
11. Lafage-Proust MH, Boudignon B, Thomas T. Glucocorticoid-induced osteoporosis: pathophysiological data and recent treatments. **Joint Bone Spine** 2003;70:109-18.
12. Hofbauer LC, Gori F, Riggs BL, Lacey DL, Dunstan CR, Spelsberg TC, et al. Stimulation of osteoprotegerin ligand and inhibition of osteoprotegerin production by glucocorticoids in human osteoblastic lineage cells: potential paracrine mechanisms of glucocorticoid-induced osteoporosis. **Endocrinology** 1999;140:4382-9.
13. Weinstein RS, Jilka RL, Parfitt AM, Manolagas SC. Inhibition of osteoblastogenesis and promotion of apoptosis of osteoblasts and osteocytes by glucocorticoids. **J Clin Invest** 1998;102:274-82.
14. O'Brien CA, Jia D, Plotkin LI, Bellido T, Powers CC, Stewart SA, et al. Glucocorticoids act directly on osteoblasts and osteocytes to induce their apoptosis and reduce bone formation and strength. **Endocrinology** 2004;145:1835-41.
15. Canalis E. Mechanisms of glucocorticoid action in bone: implications to glucocorticoid-induced osteoporosis. **J Clin Endocrinol Metab** 1996;81:3441-7.
16. Kirino S, Fukunaga J, Ikegami S, Tsuboi H, Kimata M, Nakata N, et al. Regulation of bone metabolism in immunosuppressant (FK506)-treated rats. **J Bone Miner Metab** 2004;22:554-60.
17. Epstein S. Post-transplantation bone disease: The role of immunosuppressive agents on the skeleton. **J Bone Miner Res** 1996;11:1-7.
18. Bowman AR, Sass DA, Dissanayake IR, Ma YF, Liang H, Yuan Z, et al. The role of testosterone in cyclosporine-induced osteopenia. **J Bone Miner Res** 1997;12:607-15.
19. Ponticelli C, Aroldi A. Osteoporosis after organ transplantation. **Lancet** 2001;357:1623.

20. Goffin E, Devogelaer JP, Lalaoui A, Depresseux G, De Naeyer P, Squifflet JP, et al. Tacrolimus and low-dose steroid immunosuppression preserves bone mass after renal transplantation. **Transpl Int** 2002;15:73-80.
21. Bryer HP, Isserow JA, Armstrong EC, Mann GN, Rucinski B, Buchinsky FJ, et al. Azathioprine alone is bone sparing and does not alter cyclosporin A-induced osteopenia in the rat. **J Bone Miner Res** 1995;10:132-48.
22. Joffe I, Katz I, Sehgal S, Bex F, Kharode Y, Tamasi J, et al. Lack of change of cancellous bone volume with short-term use of the new immunosuppressant rapamycin in rats. **Calcif Tissue Int** 1993;53:45-52.
23. Dissanayake IR, Goodman GR, Bowman AR, Ma Y, Pun S, Jee WS, et al. Mycophenolate mofetil: a promising new immunosuppressant that does not cause bone loss in the rat. **Transplantation** 1998;65:275-8.
24. Goodman GR, Dissanayake IR, Sodam BR, Gorodetsky E, Lu J, Ma YF, et al. Immunosuppressant use without bone loss – implications for bone loss after transplantation. **J Bone Miner Res** 2001;16:72-8.
25. Goodman WG, Coburn JW, Slatopolsky E, Salusky I. Renal osteodystrophy in adults and children. In: Favus MI, ed. **Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism**, 3rd ed. Philadelphia: Lip-pincott-Raven, 1996. p.341-60.
26. Julian BA, Laskow DA, Dubovsky J, Dubovsky EV, Curtis JJ, Quarles LD. Rapid loss of vertebral mineral density after renal transplantation. **N Engl J Med** 1991;325:544-50.
27. Horber FF, Casez JP, Steiger U, Czerniak A, Montandon A, Jaeger P. Changes in bone mass early after kidney transplantation. **J Bone Miner Res** 1994;9:1-9.
28. Pichette V, Bonnardeaux A, Prudhomme L, et al. Long-term bone loss in kidney transplant recipients: a cross-sectional and longitudinal study. **Am J Kidney Dis** 1996;28:105-14.
29. Nisbeth U, Lindh E, Ljunghall S, Backman U, Fellstrom B. Fracture frequency after kidney transplantation. **Transplant Proc** 1994;26:1764.
30. Rodino MA, Shane E. Osteoporosis after organ transplantation. **Am J Med** 1998;104:459-69.
31. Patel S, Kwan JT, McCloskey E, McGee G, Thomas G, Johnson D, et al. Prevalence and causes of low bone density and fractures in kidney transplant patients. **J Bone Miner Res** 2001;16:1863-70.
32. Vautour LM, Melton LJ, Clarke BL, Achenbach SJ, Oberg AL, McCarthy JT. Long-term fracture risk following renal transplantation: a population-based study. **Osteoporos Int** 2004;15:160-7.
33. Lindsay R. Bone loss after cardiac transplantation. **N Engl J Med** 2004;350:751-4.
34. Shane E, Mancini D, Aaronson K, Silverberg SJ, Seibel MJ, Addesso V, et al. Bone mass, vitamin D deficiency, and hyperparathyroidism in congestive heart failure. **Am J Med** 1997;103:197-207.
35. Shane E, Rivas M, Staron RB, Silverberg SJ, Seibel MJ, Kuiper J, et al. Fracture after cardiac transplantation: a prospective longitudinal study. **J Clin Endocrinol Metab** 1996;81:1740-6.
36. Sambrook PN, Kelly PJ, Fontana D, Nguyen T, Keogh A, Macdonald P, et al. Mechanisms of rapid bone loss following cardiac transplantation. **Osteoporos Int** 1994;4:273-6.
37. Hodgson SF, Dickson ER, Wahner HW, Johnson KA, Mann KG, Riggs BL. Bone loss and reduced osteoblast function in primary biliary cirrhosis. **Ann Intern Med** 1985;103:855-60.
38. Friday KE, Howard GA. Ethanol inhibits human bone cell proliferation and function *in vitro*. **Metabolism** 1991;40:562-5.
39. Diamond T, Stiel D, Posen S. Osteoporosis in hemochromatosis: iron excess, gonadal deficiency, or other factors? **Ann Intern Med** 1989;110:430-6.
40. Stellan AJ, Davies A, Compston J, Williams R. Bone loss in autoimmune chronic active hepatitis on maintenance corticosteroid therapy. **Gastroenterology** 1985;89:1078-83.
41. Duarte MP, Farias ML, Coelho HS, Mendonça LM, Stabnov LM, Oliveira MC, et al. Calcium – parathormone – vitamin D axis and metabolic bone disease in viral liver disease. **J Gastroenterol Hepatol** 2001;2561-6.
42. Ninkovic M, Skingle SJ, Bearcroft PW, Bishop N, Alexander GJ, Compston JE. Incidence of vertebral fractures in the first three months after orthotopic liver transplantation. **Eur J Gastroenterol Hepatol** 2000;12:931-5.
43. Leidig-Bruckner G, Hosch S, Dodidou P, Ritschel D, Conradt C, Klose C, et al. Frequency and predictors of osteoporotic fractures after cardiac or liver transplantation: a follow-up study. **Lancet** 2001;357:342-7.
44. Ninkovic M, Love SA, Tom B, Alexander GJ, Compston JE. High prevalence of osteoporosis in patients with chronic liver disease prior to liver transplantation. **Calcif Tissue Int** 2001;69:321-6.
45. Monegal A, Navasa M, Guanabens N, Peris P, Pons F, Martinez de Osaba MJ, et al. Bone disease after liver transplantation: a long-term prospective study of bone mass changes, hormonal status and histomorphometric characteristics. **Osteoporos Int** 2001;12:484-92.
46. Hussaini SH, Oldroyd B, Stewart SP, Roman F, Smith MA, Pollard S, et al. Regional bone mineral density after orthotopic liver transplantation. **Eur J Gastroenterol Hepatol** 1999;11:157-63.
47. Meys E, Fontanges E, Fourcade N, Thomasson A, Pouyet M, Delmas PD. Bone loss after orthotopic liver transplantation. **Am J Med** 1994;97:445-50.
48. Giannini S, Nobile M, Ciuffreda M, Iemmolo RM, Dalle Carbonare L, Minicuci N, et al. Long-term persistence of low bone density in orthotopic liver transplantation. **Osteoporos Int** 2000;11:417-24.
49. Guichelaar M, Hay J, Porayko M, Regan K, Therneau TM, Wiesner R. The long-term influence of liver transplantation on bone mineral density of cholestatic patients. **Gastroenterology** 1999;30:171.
50. Feller RB, McDonald JA, Sherbon KJ, McCaughan GW. Evidence of continuing bone recovery at a mean of 7 years after liver transplantation. **Liver Transpl Surg** 1999;5:407-13.

51. Hamberg SM, Piers DA, van den Berg AP, Slooff MJH, Haagsma EB. Bone mineral density in the long term after liver transplantation. **Osteoporosis Int** 2000;11:600-6.
52. Aris RM, Neuringer IP, Weiner MA, Egan TM, Ontjes D. Severe osteoporosis before and after lung transplantation. **Chest** 1996;109:1176-83.
53. Shane E, Silverberg SJ, Donovan D, Papadopoulos A, Staron RB, Adesso V, et al. Osteoporosis in lung transplantation candidates with end-stage pulmonary disease. **Am J Med** 1996;101:262-9.
54. Spira A, Gutierrez C, Chaparro C, Hutcheon MA, Chan CK. Osteoporosis and lung transplantation: a prospective study. **Chest** 2000;117:476-81.
55. Cohen A, Sambrook P, Shane E. Management of bone loss after organ transplantation. **J Bone Miner Res** 2004;19:1919-32.
56. Ross PD, Davis JW, Epstein RS, Wasnich RD. Pre-existing fractures and bone mass predict vertebral fracture incidence in women. **Ann Intern Med** 1991;114:919-23.
57. Lippuner K, Casez JP, Horber FF, Jaeger P. Effects of deflazacort versus prednisone on bone mass, body composition, and lipid profile: a randomized, double blind study in kidney transplant patients. **J Clin Endocrinol Metab** 1998;83:3795-802.
58. Fan SL, Almond MK, Ball E, Evans K, Cunningham J. Pamidronate therapy as prevention of bone loss following renal transplantation. **Kidney Int** 2000;57:684-90.
59. Trombelli A, Gerbase MW. Bone mineral density in lung-transplant recipients before and after graft: prevention of lumbar spine post-transplantation – accelerated bone loss by pamidronate. **J Heart Lung Transplant** 2000;19:736-43.
60. 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;4:404-9.
61. Dodidou P, Bruckner T, Hosch S, Haass M, Klar E, Sauer P, et al. Better late than never? Experience with intravenous pamidronate treatment in patients with low bone mass or fractures following cardiac or liver transplantation. **Osteoporosis Int** 2003;14:82-9.
62. Neuhaus R, Lohmann R, Platz KP, Guckelberger O, Schon M, Lang M, et al. Treatment of osteoporosis after liver transplantation. **Transplant Proc** 1995;27:1226-7.
63. Shane E, Adesso V, Namerow PB, McMahon DJ, Lo SH, Staron RB, et al. Alendronate versus calcitriol for the prevention of bone loss after cardiac transplantation. **N Engl J Med** 2004;350:767-76.
64. Valero MA, Loinaz C, Larródera L, Leon M, Moreno E, Hawkins F. Calcitonin and bisphosphonates treatment in bone loss after liver transplantation. **Calcif Tissue Int** 1995;57:15-9.
65. Isoniemi H, Appelberg GL, Nilsson CG, Makela P, Risteli J, Hockerstedt K. Transdermal oestrogen therapy protects postmenopausal liver transplant women from osteoporosis. A 2 year follow-up study. **J Hepatol** 2001;34:299-305.

Endereço para correspondência:

Rogério Cipriani
Rua Fábio Luz 424, bloco 01, apto. 401
20720-350 Rio de Janeiro, RJ
E-mail: rcipra@ig.com.br