
Artigo de Revisão / Review Article

OSTEOPOROSE NA DOENÇA INFLAMATÓRIA INTESTINALC. LÉRIAS ⁽¹⁾, F. PORTELA ⁽²⁾, J. A. PEREIRA DA SILVA ⁽³⁾**Resumo**

Os doentes com doença inflamatória intestinal (DII) apresentam um aumento da prevalência de osteoporose e índices elevados de perda da massa óssea. A prevalência da osteoporose, em alguns estudos, é superior a 50%. Vários factores têm sido implicados na sua patogenia (tratamento com corticosteróides, má absorção intestinal, actividade da DII, défice de hormonas sexuais, vitamina D e cálcio), sugerindo uma origem multifactorial. O presente artigo faz uma revisão dos conhecimentos actuais sobre a etiologia, patogenia, bem como estratégias de prevenção e tratamento da osteoporose na DII.

Summary

Patients with inflammatory bowel disease (IBD) have a high risk of developing osteoporosis and consequent spinal bone loss. The prevalence of low bone mass has been reported to be more than 50%. Pathogenic factors as corticosteroid treatment, intestinal malabsorption, IBD activity, sex hormones along with vitamine D and calcium deficiency, suggest a multifactorial origin. The authors review the aetiology, pathogenesis, prevention and treatment of IBD - related bone disease.

GE - *Jornal Português de Gastreenterologia* 2000, 7: 203-214

INTRODUÇÃO

A osteoporose é a mais frequente das doenças ósseas metabólicas e representa uma causa importante de morbidade e mortalidade no idoso.

Os portadores de doença inflamatória intestinal (DII)

- (1) Interna complementar de Gastreenterologia, Serviço de Gastreenterologia dos Hospitais da Universidade de Coimbra, Coimbra
- (2) Assistente hospitalar, Serviço de Gastreenterologia dos Hospitais da Universidade de Coimbra, Coimbra.
- (3) Serviço de Reumatologia dos Hospitais da Universidade de Coimbra, Professor de Reumatologia da Faculdade de Medicina de Coimbra, Coimbra.

Recebido para publicação: 27/12/1999

Aceite para publicação: 06/10/2000

apresentam, com frequência, múltiplos factores reconhecidamente associados a risco aumentado de osteoporose, tais como actividade inflamatória crónica, corticoterapia prolongada, má absorção intestinal e perturbações dos níveis circulantes de hormonas sexuais.

Estes factores justificam que a detecção, prevenção e tratamento da osteoporose constituam preocupação crescente dos médicos empenhados numa abordagem global destes doentes, especialmente nos casos de doença de Crohn (DC) e em crianças (1,2).

O objectivo deste trabalho consiste numa revisão dos dados disponíveis na literatura quanto à patogenia, prevalência e abordagem terapêutica da osteoporose associada a DII.

REGULAÇÃO DA MASSA ÓSSEA

A osteoporose é uma doença sistémica caracterizada por uma diminuição da massa óssea por unidade de volume, sem redução significativa do quociente entre a fase mineral e orgânica, nem alterações qualitativas da matriz. Associa-se a alterações da microarquitECTURA óssea e resulta numa fragilidade aumentada do esqueleto, com risco acrescido de ocorrência de fracturas por traumatismo mínimo.

O tecido ósseo está em permanente processo de renovação sediada nas unidades de remodelação óssea. A formação de osso é mediada pelos osteoblastos, derivados de células pluripotenciais mesenquimatosas da medula óssea.

A evolução da massa óssea depende do equilíbrio entre as taxas de formação e reabsorção que, por sua vez, estão dependentes de um complexo mecanismo de controlo envolvendo uma ampla variedade de factores sistémicos e locais (Quadro I). Este equilíbrio é variável ao longo da vida.

A massa óssea aumenta exponencialmente ao longo da

Quadro I - Factores que controlam a remodelação óssea.

Factores sistémicos	Factores locais
Hormona paratiróide	Prostaglandinas
Vitamina D	Citocinas
Calcitonina	Óxido nítrico
Hormonas tiroideias	Hormona do crescimento
Hormona do crescimento	Factores de crescimento <i>insulina-like</i>
Hormonas sexuais	Factores estimuladores do crescimento de colónias
Corticosteróides	
Insulina	

infância e juventude até atingir, cerca dos 20 a 30 anos de idade, um máximo designado por "pico de massa óssea". Este valor mantém-se aproximadamente constante até à menopausa na mulher e aos 50 a 60 anos no homem.

No sexo masculino, inicia-se então uma perda paulatina de massa óssea à taxa aproximada de 0,5 a 1% por ano. Este decréscimo, cujos mecanismos estão incompletamente esclarecidos, tem sido associado com a senescência e consequente redução da absorção intestinal de cálcio e da produção de vitamina D, bem como com a diminuição da actividade física e diminuição progressiva dos níveis circulantes de hormonas sexuais.

No sexo feminino, a menopausa dá início a um período de perda acelerada de massa óssea, que pode atingir os 2 a 3% por ano e que se deve à perda súbita do efeito trófico essencial que os estrogénios exercem sobre o osso. Esta fase estende-se por cerca de dez anos, reduzindo-se então a taxa de perda óssea para níveis semelhantes aos observados em homens.

No idoso, e muito especialmente na mulher pós-menopáusicas, tanto a formação como a reabsorção óssea estão muito aumentadas em comparação com os indivíduos jovens. Prevalece, contudo, a reabsorção, o que resulta em perda progressiva da massa óssea e consequente aumento do risco de fractura.

Esta "evolução natural" pode, naturalmente ser perturbada por uma variedade de factores e circunstâncias patológicas que determinem alterações da regulação homeostática do metabolismo ósseo e do balanço fosfo-cálcico.

Estes factores poderão conduzir a perda acelerada de massa óssea quando ocorram no adulto, podendo resultar em osteoporose. Importa contudo sublinhar que o seu efeito é particularmente pernicioso quando actuam durante a fase de deposição óssea acelerada da juventude já que condicionarão, em definitivo, o pico de massa óssea atingido aquando da maturação esquelética. Naturalmente, quanto mais baixo for este valor, mais

exposto estará o indivíduo a atingir valores osteoporóticos de massa óssea com o avançar da idade. Na realidade, muitos doentes não chegam a atingir valores normais de massa óssea na juventude.

A actividade metabólica do osso é substancialmente mais elevada no osso trabecular (predominante na coluna e rádio distal) do que no cortical (predominante no colo do fémur e rádio proximal). Este facto justifica que a maior parte das circunstâncias patológicas favorecedoras de osteoporose, bem como a menopausa e o envelhecimento, resultem em perda predominantemente trabecular. O efeito das terapêuticas anti-osteoporóticas é também mais acentuado no osso trabecular. Estes aspectos foram alvo de boas revisões recentes (3,4).

Qualquer que seja o mecanismo, a osteoporose aumenta o risco de fracturas, especialmente na coluna, colo do fémur, e antebraço. Estas fracturas resultam em acentuado sofrimento e considerável mortalidade, bem como em custos económicos e sociais elevadíssimos.

Nos Hospitais da Universidade de Coimbra foram admitidos, de 1991 a 1995, 1573 vítimas de fractura osteoporótica do colo do fémur, justificando um número de admissões e um custo hospitalar directo superior ao da doença hepática crónica, doença pulmonar obstrutiva crónica ou enfarte do miocárdio (5).

De acordo com um relatório recente da Comunidade Europeia, no ano de 1995 ocorreram em Portugal 6040 fracturas do colo do fémur, estimando-se que este número mais do que duplicará ao longo dos próximos 50 anos (6).

A gravidade das consequências da osteoporose e a sua prevalência aumentada em muitas doenças gastroenterológicas, incluindo a DII, merecem a atenção do gastroenterologista.

Quadro II - Osteoporose idiopática, primária e secundária.

Osteoporose ideopática	Em crianças e adultos jovens de ambos os sexos
Osteoporose primária	Tipo I: osteoporose pós-menopáusicas, nas mulheres Tipo II: osteoporose senil, observada em homens e mulheres
Osteoporose secundária	Relacionada com doenças crónicas: hipogonadismo, hiperparatiroidismo primário, hipertireoidismo, síndrome de Cushing, diabetes, má absorção, desnutrição, artrite reumatóide, doença pulmonar obstrutiva crónica, insuficiência renal crónica, doença inflamatória intestinal, osteogénese imperfeita, síndrome de Ehlers-Danlos. Imobilização prolongada. Fármacos: corticosteróides, tiroxina, heparina, anticonvulsivantes, lítio, drogas citotóxicas.

Quadro III - Classificação da O.M.S. para osteopenia, osteoporose e osteoporose severa* (11).

Osteopenia†	Score - Tentre -1 e -2,5, medido em qualquer localização
Osteoporose†	Score - T inferior a -2,5, medido em qualquer localização
Osteoporose severa†	Osteoporose associada a uma ou mais fracturas

* Apenas definido para a mulher pós-menopáusia.

† O score-T é a densidade mineral óssea ou o conteúdo mineral ósseo comparado com o valor médio do adulto jovem em desvios-padrão (dp).

FACTORES DE RISCO PARA A OSTEOPOROSE

A osteoporose tem sido classificada em três tipos principais: idiopática, primária e secundária (Quadro II). A forma idiopática ocorre em crianças e adultos jovens de ambos os sexos com função gonádica normal e nos quais não é possível identificar qualquer factor etiológico.

A osteoporose primária integra dois subtipos. A osteoporose do tipo I, ou osteoporose pós-menopáusia, deve-se essencialmente à carência estrogénica, afecta mulheres de 50 a 75 anos e caracteriza-se por uma perda predominante de osso trabecular, com conseqüente predomínio de fracturas da coluna e antebraço distal. A osteoporose do tipo II, ou osteoporose senil, afecta homens e mulheres com mais de 70 anos. A perda dá-se igualmente em osso trabecular e cortical, resultando em fracturas do colo do fémur, úmero proximal, tibia e pélvis. Naturalmente, os dois tipos e mecanismos subjacentes tendem a associar-se em mulheres idosas.

A osteoporose secundária é observada em associação com uma variedade de doenças e condições crónicas que afectam o metabolismo fosfo-cálcio: síndrome de Cushing, hipogonadismo, diabetes de tipo I, hipertiroidismo primário, insuficiência renal crónica, doença hepática crónica, carência de vitamina D e síndrome de má absorção, entre outras.

A osteoporose está também associada à imobilização prolongada, alcoolismo, e uso prolongado de certos fármacos, com destaque para os corticosteróides, hormonas tiroideias, anti-epilépticos, heparina e antiácidos (3,4,7).

DIAGNÓSTICO DE OSTEOPOROSE

Em rigor, o diagnóstico formal de osteoporose exigiria a realização de biópsia óssea já que outras condições como a osteomalácia e a osteodistrofia renal determinam aspecto radiológico idêntico e diminuição da densidade mineral óssea (DMO). Contudo, o aspecto fundamental destas condições reside no risco de fractura e este está fortemente relacionado com a DMO que podemos medir de forma não invasiva. Com efeito, numerosos

estudos epidemiológicos demonstram que por cada diminuição de um desvio-padrão (dp) na densidade óssea, o risco de fractura aumenta de 1,5 a 3 vezes (8,9,10).

O desenvolvimento recente de métodos que permitem medir este parâmetro de forma rigorosa e reprodutível levou a que a Organização Mundial de Saúde (OMS) tenha proposto uma definição operacional de osteoporose baseada apenas na DMO (Quadro III). De acordo com esta definição, que tem recebido aceitação consensual, embora não isenta de críticas, considera-se normal uma DMO que não seja inferior em mais de 1 dp em comparação com a média do adulto jovem saudável do mesmo sexo (score T). Se a perda se situa entre -1 e -2,5 dp falamos de osteopenia. O termo “osteoporose” aplica-se quando a DMO observada é inferior em mais de 2,5 dp em score T (11).

Esta definição coloca assim o acento tónico no risco de fractura. A definição original da OMS apenas foi estabelecida para mulheres pós-menopáusicas mas o seu uso tem sido progressivamente estendido ao sexo masculino. A comparação com a média do adulto jovem e não com o que é próprio da idade do doente afasta-se da definição clássica de normalidade e merece um comentário. Como já referimos, a evolução natural da DMO resulta num declínio progressivo com a idade e menopausa, com conseqüente aumento do risco de fractura, em condições de “normalidade”. Desta forma, se a comparação se fizesse com o que é próprio do grupo etário, a prevalência de osteopose seria idêntica em todas as idades e não traduziria o aumento do risco de fractura que se observa efectivamente com o envelhecimento normal.

A comparação com a média do grupo etário (expressa em desvios-padrão: score Z) continua a ser útil na interpretação da densitometria: quanto mais baixo ele for, mais provável é que outros factores, para além dos normalmente associados com a idade, tenham influenciado a massa óssea. Isto é, um score Z baixo indica maior probabilidade de factores secundários de osteoporose que importa identificar e corrigir. O risco de fractura, contudo, é melhor apreciado pelo score T (12).

Dispomos hoje de uma variedade de métodos para determinação da DMO, incluindo absorciometria isotópica,

Quadro IV - Marcadores bioquímicos do metabolismo ósseo.

Marcadores de síntese	Marcadores de reabsorção
Fosfatasa alcalina óssea	Hidroxirolina
Osteocalcina	Hidroxiilisina
PCTP-1	TCTP-1

PCTP-1: Peptídeo carboxil terminal do procolagénio 1.

TCTP-1: Telo-peptídeo carboxil terminal do procolagénio 1.

Quadro V - Prevalência de doença óssea metabólica na DII. Adaptado de I. Bjanarson (26).

Autor	n DC/CU	Prevalência De osteopenia*	Aspectos importantes
Pigot (20)	27/34	60%	Corticosteróides como factor de risco
Abitol (22)	34/50	43%	Turnover baixo DC igual a CU
Silvennoinen (23)	78/67	30%	Corticosteróides como factor de risco Doentes de baixo risco
Bjarnason (24)	44/35	51-77%	Índices de reabsorção óssea altos Índices de reabsorção óssea altos
Pollak (30)	63/41	42%	Perda anual de massa óssea: 3-6%
Roux (33)	14/21		Corticosteróides como factor de risco Doentes com diagnóstico recente
Ghosh (34)	15/15	50%	Mais osteopenia na DC
Bernstein (56)	26/24	50-60%	Prevalência semelhante na DC e CU

* Definido como Z ou T score < -1.

TAC quantificada, ultrasons, absorciometria radiológica de energia simples e dupla. Está última, DEXA, tem sido utilizada na esmagadora maioria dos estudos clínicos, epidemiológicos e terapêuticos, pelo que constitui o método de referência (13).

Importa sublinhar que a radiologia simples do esqueleto, nomeadamente da coluna, é muito pouco sensível no diagnóstico da osteoporose. Para que as alterações radiológicas se tornem claras (perda de estriação trabecular, vértebras “de peixe”, achatamento vertebral) é necessária a perda de pelo menos 30% da massa óssea total, traduzindo já um aumento grosseiro do risco de fractura. Apesar disso, a sugestão radiográfica de osteoporose deve conduzir a estudo densitométrico.

ESTUDOS LABORATORIAIS

A suspeita ou demonstração de osteoporose justifica um conjunto sumário de exames laboratoriais que visam apreciar o metabolismo fósfo-cálcico e identificar factores corrigíveis de osteoporose.

Os estudos que realizamos de forma sistemática na nossa prática clínica, incluem duas determinações dos níveis séricos de cálcio, fósforo, fosfatase alcalina, transaminases e albumina, complementados por hemograma, VS, electroforese das proteínas séricas e avaliação da excreção urinária de cálcio, fósforo e creatinina em urina de 24 horas. Estes exames permitem um rastreio sumário de condições comuns que cursam com osteoporose e que podem ser assintomáticas, incluindo carência de vitamina D, hiperparatiroidismo, doença de Paget do osso, tubulopatias renais com perda excessiva de fós-

foro, doenças inflamatórias e mieloma múltiplo. Todos estes exames devem mostrar resultados normais na osteoporose primária que representa a vasta maioria dos casos observados em clínica corrente.

Circunstâncias clínicas sugestivas ou resultados anormais nos exames anteriores podem justificar estudos mais aprofundados e orientados, tais como determinação dos níveis de vitamina D, parathormona ou hormonas tiroideias, estudos de absorção intestinal, excreção urinária de cortisol, etc... (12).

Nos últimos anos tem-se assistido ao desenvolvimento de novos marcadores do metabolismo ósseo que permitem, consoante os casos, apreciar o índice de formação ou de reabsorção óssea (Quadro IV) (14). Na osteoporose ambos os tipos de marcadores estão elevados. A sua utilidade no diagnóstico de osteoporose é muito limitada já que não dão qualquer indicação quanto ao seu grau ou etiologia. Alguns estudos sugerem que a presença de valores muito elevados permitiria prever uma taxa acentuada de perda de massa óssea nos anos subsequentes (“fast losers”), reforçando a indicação para intervenção terapêutica. Esta interpretação não é, contudo, consensual. Outra utilidade potencial dos marcadores reside na apreciação da resposta à intervenção terapêutica, permitindo antecipar a avaliação de eficácia por densitometria que, em regra, só será possível depois de um a dois anos de tratamento. Os resultados relativos a esta aplicação têm sido contraditórios mesmo quando se consideram grandes grupos de doentes. Em muitos casos, a variação destes marcadores a curto prazo tem mostrado fraca correlação com a resposta densitométrica avaliada depois de um a dois anos de tratamento (15, 16,17). Por outro lado, os valores de cada um dos marcadores mostram extrema variabilidade inter e intraindividual, sendo necessárias diminuições muito marcadas para que possam considerar-se indicativas de resposta terapêutica favorável (17). Por este motivo, a sua utilidade clínica actual é muito limitada, sendo geralmente considerados instrumentos de investigação.

PREVALÊNCIA E INCIDÊNCIA DA OSTEOPOROSE NA DII

A redução da massa óssea na DII, tem sido descrita em vários estudos, os quais apresentam, no entanto, grupos heterogêneos em relação a diversas variáveis que afectam o metabolismo ósseo, bem como em relação à técnica e ao local de medição da massa óssea, dificultando assim a interpretação dos resultados (Quadro V).

Estudos transversais

Compston et al (18), estudaram 75 doentes com DII. A DMO foi medida por TAC quantitativa (lombar) e por absorciometria de energia simples (rádio). Como grupo controlo, utilizaram valores publicados na literatura para a população normal (19). Os autores utilizaram o *score Z* para definir osteoporose (< -2) e osteopenia (< -1). Neste estudo, 30,7% dos doentes apresentaram osteoporose (lombar e/ou rádio), não havendo diferenças entre colite ulcerosa (CU) e DC. A DMO (lombar e radial) mostrava correlação estatisticamente significativa com o peso corporal, o que poderá reflectir, em parte, a severidade da DII a nível do *status* nutricional.

Pigot et al (20), estudaram 61 doentes com DII (34 com CU e 27 com DC). A DMO foi medida por DEXA (coluna lombar e fémur). Os valores foram comparados com uma série de 397 mulheres saudáveis, previamente descrita (21) e no homem, com valores fornecidos pelo fabricante (Hologic). Globalmente, 60% dos doentes tinham *score Z* < -1 e a prevalência de osteoporose (definida por um *score Z* < -2) nos doentes estudados, foi de 27,8%. Foram estudados vários factores de risco para perda de massa óssea: idade, sexo, estado nutricional (peso corporal e índice de massa corporal), história menstrual nas mulheres, corticoterapia, índice de actividade e duração da DII. Os autores encontraram uma correlação positiva, estatisticamente significativa, entre a DMO no fémur e o peso e índice de massa corporal e uma correlação negativa entre o *score Z* lombar e a dose diária de corticosteróides.

Abitbol et al (22), estudaram 84 doentes com DII. Os valores de DMO foram comparados, na mulher, com valores publicados previamente (21) e no homem, foram fornecidos pelo fabricante (Hologic). Os valores de DMO foram convertidos em *score Z* (osteoporose: < -2 ; osteopenia: < -1). Neste estudo, 43% dos doentes apresentavam osteopenia (lombar ou fémur) e 13% satisfaziam critérios de osteoporose.

Silvennoinen et al (23), estudaram 152 doentes com DII (78 com CU e 67 com DC) e 73 controlos saudáveis. A DMO foi medida por DEXA. A prevalência de osteoporose (*score Z* < -2), foi de 5,3% a nível lombar e de 5,9% no fémur. A DMO nos doentes com DII, foi significativamente mais baixa que no grupo controlo. Não houve diferenças entre CU e DC.

Bjarnason et al (24), estudaram 79 doentes com DII (44 com DC e 35 com CU), comparando-os com dados fornecidos pelo fabricante (Norland). A DMO foi medi-

da por DEXA. A nível da região lombar, a prevalência de osteopenia (*score T* $< -1 - -2.5$) /osteoporose (*score T* < -2.5) foi de 54%/18%, e no fémur de 78%/29%. A prevalência de osteoporose/osteopenia, foi significativamente mais baixa a nível do fémur (osso cortical), do que na região lombar (osso trabecular), não existindo diferenças significativas entre CU e DC. Não houve correlações significativas entre a DMO e os factores de risco para perda de massa óssea estudados (idade, sexo, peso e índice de massa corporal, duração e localização da DII, ressecção intestinal prévia e amenorreia nas mulheres).

Martin et al (25), estudaram a DMO em 91 doentes com DII (48 com CU e 43 com DC), medida por DEXA a nível da coluna lombar e fémur. A prevalência de osteoporose/osteopenia foi de 42%/41% na coluna lombar e 27%/12% no fémur.

Globalmente, a literatura indica que 30 a 77% dos portadores de DII têm osteopenia (*score Z* < -1) e 10 a 25% satisfazem critérios de osteoporose (*score Z* $< -2,5$) (26, 27,28). É interessante notar que o fémur tende a ser mais afectado do que a coluna, à semelhança da artrite reumatóide e ao contrário da osteoporose ideopática (29, 30). É presumível que esta prevalência de osteoporose, resulte em aumento da incidência de fracturas. Embora estas não tenham sido directamente avaliadas na DII, estudos radiográficos de adultos com sintomas, sugerem que 7 a 27% dos doentes com DII tinham sofrido pelo menos uma fractura osteoporótica (22,31).

Esta variabilidade reflecte provavelmente, a heterogeneidade dos doentes e dos grupos controlo utilizados (nomeadamente a utilização de controlos adquiridos de modo não prospectivo), bem como variações geográficas (32).

Estudos longitudinais

O primeiro estudo longitudinal, sobre perda de massa óssea na DII, foi publicado em 1988 (31). Os autores seguiram 54 doentes com DII (34 com DC e 20 com CU) durante 1 ano. A DMO foi medida por TAC a nível da coluna lombar e comparada com valores normais previamente publicados (32). A perda anual média de massa óssea foi de 3%, não havendo diferenças entre CU e DC, nem correlação significativa com a duração da doença ou dose total de corticosteróides. Verificou-se, no entanto, uma correlação negativa entre o índice de massa corporal e a perda de massa óssea.

Roux et al (33), estudaram 35 doentes com DII, 21 com

CU (12 com anastomose ileoanal) e 14 com DC, durante um tempo médio de 19 meses. A DMO foi medida por DEXA (lombar e fémur). Os valores de DMO foram comparados, na mulher, com valores publicados previamente (21) e no homem, com os fornecidos pelo fabricante (Hologic). A prevalência de osteopenia (*score Z* < -1) e osteoporose (*score Z* < -2) era, à admissão, respectivamente, de 43% e 20%. A variação anual média da massa óssea (percentagem/ano), na coluna vertebral lombar, foi de -3,1% nos doentes com DC, -6,4% com CU sem anastomose ileoanal e +2% com CU e anastomose ileoanal. No fémur observou-se uma variação anual de -6,9%, -5,6% e +1%, respectivamente, nos doentes com DC e CU sem e com anastomose ileoanal. A DMO lombar, diminuiu significativamente (>2,8%), em 12 (34%) doentes (7 com DC e 5 com CU sem anastomose). Comparando estes doentes com os restantes, os autores não encontraram diferenças significativas em relação à idade, sexo, índice de massa corporal e corticoterapia.

Ghosh et al (34), seguiram 30 doentes (idade média: 26 anos) com o diagnóstico recente de DII (15 com DC e 15 com CU), durante 1 ano. Os valores normais de DMO foram fornecidos pelo fabricante (Hologic). A DMO inicial (medida por DEXA), foi significativamente mais baixa, nos doentes com DC, não havendo diferenças em relação ao local de medição (lombar ou fémur). A DMO, após um ano de seguimento, não foi significativamente diferente, em relação à inicial. Os autores não encontraram correlações significativas, quer entre a DMO e a actividade da DII (avaliada pelo CDAI, nos portadores de DC e o índice de Powell-Tuck na CU), quer entre a DMO e a corticoterapia.

Staub et al (35), estudaram 108 doentes com DC, durante um tempo médio de 5,5 anos. Os doentes foram divididos em dois grupos: grupo A, doentes sem ressecção do cólon e grupo B, doentes com ressecção (23 doentes com anastomose ileo-rectal e 45 doentes com ileostomia). A DMO foi medida por DEXA na coluna vertebral lombar e no colo do fémur. Os valores de DMO foram comparados com voluntários saudáveis (113 mulheres e 47 homens). Em ambos os grupos, os *score Z* a nível do fémur foram significativamente mais baixos, do que na região lombar, verificando-se a esse nível (fémur) uma perda anual de massa óssea estatisticamente significativa, nos doentes com e sem ressecção do cólon.

Em suma, existem poucos estudos longitudinais, sendo necessário prolongar o tempo de seguimento e melhorar

a estratificação dos doentes, recorrendo eventualmente à nova classificação de Viena, a qual permite identificar, entre outros, subgrupos pela idade de início da doença, localização e comportamento (36). Só desta forma será possível conhecer melhor o desenvolvimento de osteoporose na DII e avaliar a influência dos diferentes factores de risco de perda de massa óssea na sua ocorrência.

ETIOPATOGENESE

A etiopatogenia da osteoporose secundária na DII não está bem esclarecida. No entanto, vários factores podem estar implicados: má absorção de cálcio e vitamina D, desnutrição, redução da actividade física, défice de estrogénios e androgénios, ressecção do intestino delgado e terapêutica com corticosteróides, sugerindo uma origem multifactorial.

a) Corticosteróides

O efeito dos corticosteróides a nível da massa óssea é bem conhecido, sendo particularmente importante a nível do osso trabecular. O seu uso provoca uma diminuição da formação óssea, por inibição da actividade dos osteoblastos. Os mecanismos subjacentes são, entre outros, a diminuição da proliferação destas células e sua ligação à matriz, redução da síntese de colagénio de tipo I e de outras proteínas não colagénicas, além de efeitos indirectos mediados por alterações do metabolismo do fósforo e cálcio e produção de calcitonina.

Para além disso, determinam ainda uma marcada diminuição da absorção intestinal de cálcio e fósforo, por mecanismo directo, independente da vitamina D. A eliminação urinária de cálcio aumenta, devido a um efeito directo na reabsorção tubular, dando origem a uma diminuição dos níveis séricos de cálcio. O hiperparatiroidismo secundário, resultante, determina um aumento da reabsorção óssea, potenciando os efeitos dos corticosteróides a este nível (7).

Por outro lado, os corticosteróides diminuem a produção de hormonas sexuais, quer a nível das gónadas (directamente), quer a nível da hipófise e glândulas supra-renais (indirectamente). Tanto os estrogénios como os androgénios têm efeito anabolizante sobre o osso e diminuem a produção de citocinas com acção catabólica, pelos osteoclastos e monócitos, favorecendo assim a formação óssea e inibindo a sua reabsorção. O défice hormonal, resultante do tratamento com corticosteróides, poderá

ter um papel importante na patogenia da osteoporose, especialmente nas mulheres pós-menopáusicas e nos homens com hipogonadismo.

Apesar disso, a relação entre a dose de corticosteróides e a diminuição da DMO em DII, não é uniformemente observada em todos os estudos.

No estudo de Compston et al (18), envolvendo 75 doentes com DII, a dose acumulada de corticosteróides, era significativamente mais alta nos doentes com osteoporose. A DMO lombar, mas não a femural, mostrava correlação negativa, estatisticamente significativa, com a dose acumulada de corticosteróides. Abitbol et al (22), encontraram osteopenia ($score\ Z < -1$) em 52% dos doentes tratados com corticosteróides e em 28% dos doentes sem corticosteróides. A análise de regressão múltipla, mostrou uma correlação significativa do $score\ Z$ com a dose acumulada de corticosteróides, VS, osteocalcina e a idade. Também Silvennoinen et al (23), encontraram uma correlação negativa entre a DMO lombar e a dose acumulada de corticosteróides. Pelo contrário, Roux et al (33), não encontraram alterações significativas da DMO, quer em relação com a dose média, quer em relação com a dose acumulada de corticosteróides. Neste estudo os parâmetros bioquímicos doseados (cálcio sérico, fósforo, fosfatase alcalina, PTH, 25(OH)D e osteocalcina), foram normais e não mostravam relação significativa com a DMO ou uso de corticosteróides. Bjarnason et al (24), também não observaram correlação significativa, entre a DMO e corticosteróides.

O papel dos corticosteróides na etiopatogenia da osteoporose associada à DII, segundo os dados disponíveis na literatura, é controverso. A maioria dos estudos são retrospectivos e os dados obtidos dos processos clínicos tornam difícil o cálculo das doses e a duração do tratamento. Por outro lado, a dose de corticosteróides tem relação intrínseca mais complexa com outros factores capazes de afectar a massa óssea, como a actividade da doença e a mal-absorção, tornando difícil a sua análise como factor isolado.

b) Ressecção Intestinal

Embora tenham sido descritos fenómenos de má absorção nos doentes com DII submetidos a cirurgia (37,38), a sua associação com a osteoporose não está esclarecida. Nos vários estudos publicados as amostras são geralmente pequenas, não seleccionadas e mal estruturadas, o que torna difícil a interpretação dos resultados e o esta-

belecimento de uma associação causa-efeito. Para além disso, a má absorção na DII é multifactorial, existindo outros parâmetros (localização e extensão da doença, capacidade de adaptação da mucosa sã) que associados à área ressecada, também são importantes.

Silvennoinen et al (23), não encontraram correlação entre a DMO e ressecção intestinal ou colectomia prévia, nos 152 doentes estudados. No estudo prospectivo de Staun et al (35), a ressecção do cólon não pareceu influenciar significativamente a massa óssea (inicial e no *follow-up*). Em nenhum dos grupos (DC e CU), se encontrou correlação entre a ressecção do intestino delgado e a perda de massa óssea.

No trabalho de Roux et al (33), nenhum doente com ressecção intestinal (n:12) apresentou alterações da DMO inicial e ao fim de 19 meses de seguimento.

Pigot et al (20), encontraram mesmo uma correlação positiva, entre a DMO e o tempo desde a coloproctomia, quer a nível lombar, quer a nível do colo do fémur. Estes resultados sugerem que a osteopenia pode ser reversível após a cura da DII, reflectindo provavelmente, o desaparecimento do processo inflamatório e a suspensão do tratamento com corticosteróides.

Em suma, embora este seja um aspecto particularmente importante neste grupo de doentes, são necessários mais estudos para que possa ser correctamente avaliada a importância da ressecção intestinal na génese da osteoporose.

c) Défice de Estrogénios ou Androgénios

O papel do défice de estrogénios na patogenia da osteoporose está bem estabelecido e explica a acentuada perda de massa óssea que caracteriza o período pós menopausa. Este efeito é mediado, entre outros, pela inibição da transcrição do gene da IL6 (39) e consequente diminuição da produção local desta citocina a qual estimula a formação dos osteoclastos e a reabsorção óssea (40).

No entanto, a sua prevalência e contribuição para o desenvolvimento de doença óssea metabólica no âmbito específico da DII tem sido pouco estudada.

O défice de androgénios, tanto no homem como na mulher, está associado a diminuição da DMO (41,42). Na DII, parece ser um factor importante no desenvolvimento de osteopenia no sexo masculino (43).

Em conclusão poder-se-à afirmar que até à data pouco se sabe sobre o papel do défice das hormonas sexuais na etiopatogenia da osteoporose associada à DII.

d) Vitamina D

A maioria dos estudos sobre DII e vitamina D, incluem apenas doentes com DC, visto ser neste grupo em que o défice vitamínico atinge maiores proporções. De acordo com estes trabalhos, 56 a 65% dos doentes com DC, apresentam valores séricos de 25(OH)D abaixo dos valores normais de referência (44,45,46). Apesar do défice de vitamina D ser um factor de risco para o desenvolvimento de doença óssea metabólica, os sintomas de osteomalácia estão presentes em apenas 1 a 5% dos doentes com DC. No entanto, as biópsias ósseas mostram que doentes assintomáticos e com valores séricos de 25 (OH) D normais, apresentam osteomalácia e osteoporose em 7 e 13%, respectivamente (46).

Em 20% dos doentes, a concentração sérica de 1,25 (OH) 2D, está abaixo dos valores de referência. No entanto, estes valores apresentam grande variabilidade no tempo, contrariamente aos níveis de 25(OH)D, não sendo bons indicadores do défice de vitamina D (44).

Vários factores podem contribuir para o défice de vitamina D, nos doentes com DII:

1. Má Absorção de Vitamina D

A relação entre ressecção intestinal e os níveis séricos de 25 (OH) D não está estabelecida, embora alguns estudos apresentem níveis baixos (atribuídos a má absorção grave ou interrupção da circulação entero-hepática) (45). Outros trabalhos, igualmente bem desenhados, mostram valores normais de 25 (OH) D em doentes com DC submetidos a ressecção extensa (47);

2. Défice de Vitamina D na Dieta

Até à data, apenas Vogelsang et al (44) estudaram o défice de vitamina D na dieta nos doentes com DII. Os autores encontraram uma correlação positiva entre a actividade da DII e o défice de ingestão de vitamina D, sendo a sua média diária inferior a 2,5 µgr/dia (valor recomendado);

3. Exposição Solar

A exposição solar é também um factor importante, correlacionando-se positivamente com as concentrações séricas de 25 (OH) D (33). Assim, os níveis séricos de vitamina D são mais altos no Verão, recomendando-se que as determinações para detectar o défice de 25 (OH) D, sejam

feitas durante o Inverno. A exposição solar depende dos hábitos pessoais e das condições climatéricas, mas poderá ser também influenciada pela actividade da DII (46).

Os efeitos dos corticosteróides, sobre o metabolismo fosfocálcico, não incluem alteração directa da síntese ou absorção de vitamina D, mas potenciam significativamente os efeitos deletérios da carência vitamínica sobre o osso.

e) Citocinas

Os dados previamente apresentados sugerem uma origem multifactorial para a osteoporose na DII. Contudo, a fragilidade das associações apontadas e a observação de prevalência aumentada de osteoporose em doentes recentes (21,23,24,34), não tratados, sugerem que a DII por si mesma, pode representar o factor dominante na determinação da doença óssea.

O mecanismo causal poderá relacionar-se com as alterações sistémicas de mediadores inflamatórios, originados na mucosa intestinal afectada. Na DII existe, provavelmente, uma resposta imune inadequada. O papel dos factores imunológicos na etiopatogenia da DII é sugerido pelas lesões histológicas na mucosa intestinal (predomínio do infiltrado linfoplasmocitário, associado a neutrófilos na lâmina própria e à presença de granulomas), a existência de manifestações extra-intestinais e a boa resposta ao tratamento com corticosteróides e imunossuppressores. O facto de existirem doentes mais susceptíveis ao desenvolvimento de doença óssea metabólica não explicada pelo uso de corticosteróides, factores nutricionais ou hormonais, levanta a possibilidade de que a actividade inflamatória da DII, *per se*, possa modular o metabolismo ósseo (15,48). Os osteoclastos são regulados por numerosas citocinas: interleucina-1 (IL-1), IL-3, IL-6, IL-11, factor de necrose tumoral (TNF) e factor estimulador de colónias dos granulócitos-macrófagos, entre outros. A IL-1 e o TNF- α , inibem a formação e diferenciação dos osteoblastos e estimulam a produção de factores activadores dos osteoclastos. A IL-6, estimula a osteoclastogénese e a reabsorção óssea, tanto *in vitro* como *in vivo* (49).

Várias citocinas (IL-1, IL-6 e TNF- α), estão elevadas nos portadores de DII (45,50,51,52), não só na mucosa intestinal, mas também na circulação periférica, embora o tipo de citocinas primordialmente elevadas pareça diferir na DC e CU. Estas alterações nos níveis circulantes de citocinas, poderão ter um papel importante na etiopatogenia da osteoporose associada à DII.

Contudo, os estudos existentes na literatura (52,53), apresentam resultados divergentes. Tragnone et al (52), encontraram correlação entre os níveis séricos de IL-6 e a existência de osteoporose, ao contrário de Hyams et al (53), em cujo trabalho esta relação é inexistente.

RECOMENDAÇÕES: PREVENÇÃO E TRATAMENTO

Os doentes com DII apresentam, provavelmente, um aumento da prevalência da osteoporose, com um risco acrescido de fractura. Actualmente dispomos de vários métodos não invasivos para a medição da densidade mineral óssea, estando pois indicado o rastreio dos doentes com DII, no sentido de determinar atempadamente a diminuição da DMO e o risco de fractura. A medição da DMO por DEXA (ou por outro método na sua ausência), deverá ser efectuada na altura do diagnóstico e posteriormente a intervalos regulares (anual ou cada 2 anos), para avaliar a resposta ao tratamento e a evolução. Este aspecto será particularmente importante, nos doentes que apresentam associação de factores de risco para perda de massa óssea. Contudo, pelos dados de que dispomos actualmente na literatura, é difícil definir precisamente os doentes que pertencem a este grupo. Ainda assim, sugerimos que nele sejam incluídos os portadores de DC, os que apresentem diminuição da DMO na altura do diagnóstico, bem como doentes submetidos a corticoterapia ou que apresentam DII com elevados "index" de actividade.

Em relação à corticoterapia, não existem dados na literatura sobre a dose a partir da qual o risco de diminuição da DMO está elevado, devendo por isso utilizar-se sempre a dose mínima efectiva. Os esquemas em dias alternados, não parecem oferecer vantagem apreciável no que respeita à prevenção da perda de massa óssea (54). Ainda que empiricamente, várias medidas higiénico-dietéticas, devem merecer atenção. O consumo de álcool e tabaco, devem ser evitados. A exposição solar, assim como o exercício físico regular, devem ser promovidos. Todos os doentes devem manter um aporte dietético adequado de vitamina D (2,5 µgr/dia) e cálcio (1000 a 1500 mg/dia).

A administração oral de suplementos de cálcio e vitamina D, está indicada em todos os doentes que vão iniciar tratamento com corticosteróides ou com tratamento já em curso (15,54). A administração de suplementos de vitamina D (1.000 UI/dia), parece aumentar significativamente a DMO em doentes com DC (55). Pelo con-

trário, Bernstein et al (56), não encontrou benefícios na administração de suplementos de vitamina D (250 UI/dia) e cálcio (1000 mg/dia), em doentes com DII a fazer tratamento com corticosteróides. No entanto, o estudo incluiu poucos doentes, doses baixas de vitamina D e os doentes estavam medicados com doses altas de corticosteróides.

Actualmente, as doses recomendadas de vitamina D são as seguintes: 800 UI/dia para o calcifediol e 0,25 µgr/dia de calcitriol. Ocasionalmente, os doentes tratados com calcitriol, poderão apresentar hipercalcémia e agravação da hipercalcúria, durante o tratamento, sendo necessário um controle regular do cálcio sérico (54). Dado o elevado risco de osteoporose nos doentes com DII e a associação frequente de corticoterapia, recomenda-se que todos os doentes com *score-Z* inferior a -2, mesmo sem fractura ou osteomalácia, ou sem satisfazer os critérios de osteoporose da OMS, devem ser tratados como se tivessem osteoporose estabelecida (54).

Nas mulheres pós-menopáusicas, a THS deve ser sempre ponderada, dado que é dotada de valiosos benefícios sistémicos, especialmente cardiovasculares, para além da sua eficácia no osso. Existem poucos estudos na literatura sobre o efeito da THS nos doentes com DII (57, 58). Clements et al (58), estudaram prospectivamente, 47 mulheres pós-menopáusicas (22 com DC e 25 com CU), submetidas a THS durante 2 anos. A DMO foi medida anualmente, com absorciometria de energia simples a nível do rádio e TAC quantitativa na coluna lombar. Os resultados obtidos mostraram que a THS, não só previne a perda da massa óssea, como também produz um aumento significativo da DMO nas mulheres pós-menopausa, não havendo diferenças entre os doentes com DC ou CU. Os ganhos percentuais de DMO foram semelhantes no rádio e na região lombar. As doentes tratadas com corticosteróides, pareceram também beneficiar do tratamento. Contudo, este estudo não tinha grupo controlo. Resultados semelhantes foram confirmados pelo mesmo grupo em estudo subsequente (57). Caso haja contra-indicação para a THS ou em doentes do sexo masculino, teremos que optar pelos bifosfonatos ou pela calcitonina (200 UI/dia intra-nasal) embora a eficácia desta última nunca tenha sido avaliada em doentes com DII. Contudo, em doses adequadas, ambos parecem eficazes na população em geral. O Alendronato (10 mg/dia, oral), poderá merecer preferência na presença de osteoporose do colo do fémur, por ter maior eficácia a esse nível do que as alternativas. A administração de alendronato (10mg/dia), em doentes com DII e osteo-

porose ou osteopenia grave, parece aumentar significativamente a DMO (59).

As mulheres pré-menopáusicas, com irregularidades menstruais ou déficit de hormonas sexuais, podem beneficiar com contraceptivos orais. Caso existam contraindicações, a calcitonina poderá constituir alternativa válida. Os homens com hipogonadismo demonstrado, têm indicação para terapêutica de reposição com testosterona. Se houver contraindicação, podemos administrar os bifosfonatos ou a calcitonina.

A avaliação científica destes esquemas terapêuticos, foi objecto de revisão profunda recente (54). Todos eles se têm também mostrado eficazes na prevenção da osteoporose induzida pelos corticosteróides (60). Estas opções não devem permitir descuidar o controlo da DII em si mesma. De facto, se a redução da DMO na DII estiver efectivamente relacionada com o aumento das citocinas circulantes, o tratamento agressivo e continuado da inflamação intestinal, pode revelar-se como a medida crucial na prevenção e tratamento da osteoporose que lhe está associada.

Importa notar que estas recomendações se baseiam essencialmente, na experiência acumulada na população em geral, o que acarreta risco de erro, dadas as diferenças nos mecanismos patogénicos envolvidos. O estabelecimento de orientações bem fundamentadas para o caso particular da osteoporose associada à DII, exigirá estudos adicionais com dimensão e metodologia que permitam esclarecer adequadamente os mecanismos patogénicos e avaliar a eficácia das diferentes modalidades terapêuticas.

Correspondência:

D^a Clotilde de Jesus Lopes Lérias
 Serviço de Gastrenterologia
 Hospitais da Universidade de Coimbra
 Praceta Prof. Mota Pinto
 3030 Coimbra
 e.mail: gastro@huc.min-saude.pt
 Telef.: +239701517
 Fax: +239701517

BIBLIOGRAFIA

1. Boot A M, Bouquet J, Krenning E P et al. Bone mineral density and nutritional status in children with chronic inflammatory bowel disease. *Gut* 1998; 42: 188-94.
2. Ranjana G, Murray J F, Theodore K et al. Bone mineral density assessment in children with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 1998; 114: 902-11.
3. National Osteoporosis Foundation. Osteoporosis: Review of the evidence for prevention, diagnosis and treatment and cost-effectiveness analysis. *Osteoporosis International* 1998; 8 (suppl 4): S1-S88.
4. Viena de Queiróz M. *Reumatologia clínica*. Lisboa: Lidel edições técnicas lda, 1996; 173-179.
5. Sousa Inês L, Pereira da Silva JA, Canha N, Porto A. Epidemiologia e risco das fracturas osteoporóticas do colo do fémur nos Hospitais da Universidade de Coimbra. *Acta Reumatologia Portuguesa* 1998; 23(84): 7-18.
6. Comissão Europeia. Relatório sobre osteoporose na Comunidade Europeia. 1988
7. Krane SM, Holick MF. Metabolic bone disease. Fauci AS, Braunwald E Isselbaker KJ, Wilson JD, Martin JD, Kasper DL, Hauser S, Longo D. *Harrison Principles of Internal Medicine*, New York, McGraw-HILL, 14th edition, 1998; 355: 2247-59.
8. Cummings ST, Black MB, Nevitt MC et al. Bone density at various sites for prediction of hip fractures. *Lancet* 1993; 341: 72-75.
9. Cummings ST, Black MB, Nevitt MC et al. Appendicular bone density and age predict hip fracture in women. The study of Osteoporotic Fractures Research Group. *JAMA* 1990; 263(5): 665-8.
10. Hui SL, Slemenda CW and Johnston CC. Baseline measurement of bone mass predicts fracture in white women. *Ann Intern Med* 1989; 111(1): 355-61.
11. Report of a WHO study Group WHO technical report series 843. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. Geneva: WHO; 1994.
12. Kanis JA, Delmas P, Burckhardt P et al. Guidelines for diagnosis and management of osteoporosis. *Osteoporosis International* 1997; 7: 390-406.
13. Genant HK, Lang TF, Engelke K et al. Advances in noninvasive assessment of bone density, quality and structure. *Calcified Tissue*

- International 1996; 59 (suppl 1): S10-S15.
14. Garnero P, Delmas PD. New developments in biochemical markers of osteoporosis. *Calcified Tissue International* 1996; 59 (suppl 1): S10-S15.
 15. Andreassen H, Rungby J, Dahlerup JF et al. Inflammatory bowel disease and osteoporosis. *Scand J Gastroenterol* 1997; 32(12): 1247-55.
 16. Hannon R, Blumsshon A, Naylor K et al. Response of biochemical markers of bone turnover to hormone replacement therapy: impact of biological variability. *Journal of Bone and Mineral Research* 1998; 13: 1124-33.
 17. Melkko J, Niemi S, Ristell L et al. Radioimmunoassay of the Carboxyterminal Propeptide of Human Type I Procollagen. *Clin Chem* 1990; 36(7): 1328-32.
 18. Compston JE, Judd D, Crawley EO et al. Osteoporosis in patients with inflammatory bowel disease. *Gut* 1987; 28: 410-15.
 19. Genant HK, Cann CE, Boyd DP et al. Quantitative computed tomography and vertebral mineral determination. In: Frame B, Potts H, eds. *Proceedings of Henry Ford Hospital symposium and clinical disorders of bone and mineral metabolism*. Amsterdam: Excerpta Medica: 1983; 40-70.
 20. Pigot F, Roux MD, Chaussade MD et al. Low bone mineral density in patients with inflammatory bowel disease. *Dig Dis Sci* 1992; 37(9): 1396-1403.
 21. Roux C, Listrat V, Fechtenbaum J et al. Bone mineral density of the proximal femur measured by energy X-ray absorptiometry. In: Christiansen C, Overgaard K, eds. *Osteoporosis*. Copenhagen: Osteopress 1990; 2: 906-908.
 22. Abitbol V, Roux C, Chaussade S et al. Metabolic Bone Assessment in Patients with Inflammatory Bowel disease. *Gastroenterology* 1995; 108: 417-22.
 23. Silvennoinen JA, Karttunen TJ, Niemela SE et al. A controlled study of bone mineral density in patients with inflammatory bowel disease. *Gut* 1995; 37: 71-6.
 24. Bjarnason I, Machperson A, MacKintosh et al. Reduced bone density in patients with inflammatory bowel disease. *Gut* 1997; 40: 228-33.
 25. Martin JP, Tongue KA, Bhonsle U et al. Bone mineral density in patients with inflammatory bowel disease. *Eur Journal of Gastroenterol and Hepatol* 1999; 11(5): 537-541.
 26. Bjarnason I. Metabolic bone disease. *British Society for Rheumatology*, editorial. *Rheumatology* 1999; 38: 801-806.
 27. Tavela Veloso F. Manifestações sistêmicas – manifestações nutricionais e metabólicas. Carneiro Chaves F e Tavela Veloso F. *Doença Inflamatória Intestinal: Doença de Crohn – Colite Ulcerosa*, Lisboa, Permanyer Portugal, 1996; 51-54.
 28. Pimentel dos Santos FM, Gonçalves P, Freitas J et al. Manifestações reumáticas e densidade mineral óssea na Doença Intestinal Inflamatória. *Boletim C.I.A.R.* 1998, Vol VIII (3): 82-87.
 29. Dequeker J, Maenaut K, Verwilghen J, Westhovens R. Osteoporosis in rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 1995 Sep-Oct; 13 Suppl 12: S21-6.
 30. Pollak RD, Karmeli F, Eliakim R, Ackerman Z, Tabb K, Rachmilewitz D. Femoral neck osteopenia in patients with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 1998 Sep; 93(9): 1483-90.
 31. Motley RJ, Crawley EO, Evans C et al. Increased rate of trabecular bone loss in patients with inflammatory bowel disease. *Gut* 1988; 29: 1332-1336.
 32. Cann CE, Genant HK. Precise measurement of vertebral mineral content using computed tomography. *J Comput Ass Tomogr* 1983: 40-7.
 33. Roux C, Abitbol V, Chaussade S et al. Bone loss in patients with inflammatory bowel disease. A prospective study. *Osteoporosis Int* 1995; 5: 156-160.
 34. Ghosh S, Cowen S, Hannan JW et al. Low Bone Mineral Density in Crohn's Disease, but not in Ulcerative Colitis, at diagnosis. *Gastroenterology* 1994; 107: 1031-39.
 35. Staun M, Tjelleesen L, Thale M, et al. Bone mineral content in patients with Crohn's, a longitudinal study in patients with bowel resections. *Scand J Gastroenterol* 1997; 32(3): 226-32.
 36. Classificação de Viena para a doença de Crohn. Consensus of the international working party for the World Congresses of Gastroenterology 1998.
 37. Dyer NH and Dawson AM. Malnutrition and malabsorption in

- Crohn's disease with reference to the effect of surgery. *Br J Surg* 1973; 60(2): 134-40.
38. Filipsson S, Hultén L, Lindstedt G et al. The metabolic consequences of surgery in Crohn's disease. *Scand J Gastroenterol* 1978; 13(4): 471-9.
39. Girasole G, Jilka RL, Passeri G, Boswell S, Boder G, Williams DC, Manolagas SC. 17 beta-estradiol inhibits interleukin-6 production by bone marrow-derived stromal cells and osteoblasts in vitro: a potential mechanism for the antiosteoporotic effect of estrogens. *J Clin Invest* 1992; 89: 883-91.
40. Ishimi Y, Miyaura C, Jin CH et al. IL-6 is produced by osteoblasts and induces bone resorption. *J Immunol* 1990; 145: 3297-303.
41. Murphy S, Khaw KT, Cassidy A et al. Sex hormones and bone mineral density in elderly men. *Bone* 1993; 20: 133-40.
42. Wild RA, Buchanan JR, Myers C et al. Declining adrenal androgens: an association with bone loss in aging women. *Proc Soc Exp Biol Med* 1987; 186: 355-60.
43. Robinson RJ, Iqbal SJ, Al-Azzawi F et al. Sex hormone status and bone metabolism in men with Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 1998; 12(1): 21-5.
44. Vogelsang H, Ferenci P, Schilling R et al. Vitamin D status in outpatients with Crohn's disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1994; 6: 513-17.
45. Driscoll RH, Meredith SC, Sitrin M et al. Vitamin D deficiency and bone disease in patients with Crohn's disease. *Gastroenterology* 1982; 83: 1252-8.
46. Vogelsang H, Ferenci P, Woloszczuk W et al. Bone disease in vitamin D-deficient patients with Crohn's disease. *Dig Dis Sci* 1989; 34(7): 1094-9.
47. Hessov I, Mosekilde L, Melsen F et al. Osteopenia with normal Vitamin D metabolites after small bowel resection for Crohn's disease. *Scand J Gastroenterol* 1984; 19(5): 691-6.
48. Levine JB, Lukawski DL, Trubish MD et al. Extraintestinal considerations in inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Clin North Amer* 1995; 24(3): 633-46.
49. Stavros C, Manolagas MD, PH D et al. Bone marrow, cytokines, and bone remodelling. *N Engl J Med* 1995; 332(5): 305-11.
50. Mueller C, Knoflach P, Zielinski CC et al. T-cell activation in Crohn's disease. Increased levels of soluble interleukin-2 receptor in serum and in supernatants of stimulated peripheral blood mononuclear cells. *Gastroenterology* 1990; 98: 639-46.
51. Volker G, Andus T, Caesar I et al. Evidence for continuous stimulation of interleukin-6 production in Crohn's disease. *Gastroenterology* 1992; 102: 514-19.
52. Tragnone A, Mercuriali B, Caesar I et al. Bone mineral density and serum interleukin-6 concentration in patients with Crohn's disease. *Gastroenterol* 1996; 110(4): A 1030.
53. Hyams JS, Wyzga N, Kreutzer DL et al. Alterations in bone metabolism in children with inflammatory bowel disease: an in vitro study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1999; 24(3): 289-95.
54. Treatment of Steroid-Induced Osteoporosis ACR Task Force on Osteoporosis Guidelines: Recommendations for The Prevention and Treatment of Glucocorticoid-Induced Osteoporosis. American College of Rheumatology Task Force on Osteoporosis Guidelines. *Arthritis & Rheumatism* 1996; 39(11): 1791-1801.
55. Vogelsang H, Ferenci P, resch H et al. Prevention of bone mineral loss in patients with crohn's disease by long-term oral vitamin D supplementation. *Eur J gastroenterol & hepatol* 1995; 7: 609-614.
56. Bernstein CN, Seeger LL, Anton PA et al. A randomized, placebo-controlled trial of calcium supplementation for increased bone density in corticosteroid-using patients with inflammatory bowel disease: a pilot study. *Aliment Pharmacol Ther* 1996; 10: 777-786.
57. Clements D, Evans WD, Ryde JS et al. Total body calcium in women with inflammatory disease treated with hormone replacement therapy. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1994; 6: 21-6.
58. Clements D, Compston JE, Evans WD et al. Hormone replacement therapy prevents bone loss in patients with inflammatory bowel disease. *Gut* 1993; 34: 1543-6.
59. Deauseault DL. Osteopenia and osteoporosis in patients with inflammatory bowel disease: evaluation by disease type and response to alendronate therapy. *Gastroenterol* 1999; 116(4): A 697.
60. National Osteoporosis Foundation. Status report. Osteoporosis: review of the evidence of the incidence for prevention, diagnosis and treatment and cost-effectiveness analysis. *Osteop Int* 1998; 8 (suppl 4): 1-86.