

Distúrbios do Eixo Cálcio-PTH-Vitamina D nas Doenças Hepáticas Crônicas

revisão

RESUMO

Distúrbios no eixo cálcio-PTH-vitamina D são freqüentemente associados às doenças hepáticas crônicas (DHC). Já foi demonstrado que pacientes com DHC apresentam uma tendência à diminuição do cálcio e vitamina D, com aumento compensatório do PTH. Embora a diminuição da hidroxilação da vitamina D em 25 (OH) vitamina D fosse considerada o mecanismo principal destas alterações, estudos recentes vêm demonstrando que, mesmo nos estágios avançados de doença, o fígado ainda consegue manter níveis adequados de 25 (OH) vitamina D. Desta forma, outros fatores (ex: dieta inadequada, diminuição da exposição à luz solar) seriam os responsáveis pelas alterações no eixo cálcio-PTH-vitamina D. Além disso, o tratamento das DHC com glicocorticóides (fibrose cística) e ribavirina (Hepatite C) parece contribuir como agravante destes distúrbios. Por outro lado, parece ser a osteoporose, e não a osteomalácia ou o hiperparatireoidismo secundário, a principal alteração nas DHC. Assim, continua objeto de discussão o papel das alterações do eixo cálcio-PTH-vitamina D na osteodistrofia hepática. **(Arq Bras Endocrinol Metab 2004;48/4:443-450)**

Descritores: Doenças hepáticas crônicas; Cálcio; Vitamina D; PTH; Osteodistrofia hepática

ABSTRACT

Disturbances of Calcium-PTH-Vitamin D Axis in Chronic Liver Diseases.

Disturbances in Calcium-PTH-Vitamin D axis are frequently associated with chronic liver diseases (CLD). In patients with CLD, a trend toward decreased serum calcium and vitamin D has already been demonstrated with compensatory increases in PTH levels. Even though reduced vitamin D hydroxylation has been considered the most important mechanism for these alterations, recent studies demonstrates an adequate production of 25(OH) Vitamin D even in end-stage liver disease. Therefore, other factors (i.e. inadequate diet, reduced exposure to sun light) would be responsible for the disturbances in calcium-PTH-vitamin D axis. Furthermore, antiviral drugs (such as ribavirin for hepatitis C) and glucocorticoids (cystic fibrosis) may also contribute to the worsening of these disturbances. On the other hand, osteoporosis, but not osteomalacia or secondary hyperparathyroidism, seems to be the main alteration in CLD. Thus, the clinical relevance of calcium-PTH-vitamin D disturbances in hepatic osteodystrophy is still under discussion. **(Arq Bras Endocrinol Metab 2004;48/4:443-450)**

Keywords: Chronic liver diseases; Calcium; Vitamin D; Parathyroid hormone; Hepatic osteodystrophy

*Rodrigo O. Moreira
Mônica P.C. Duarte
Maria Lucia F. Farias*

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

*Recebido em 07/10/03
Revisado em 12/02/04 e 16/04/04
Aceito em 23/04/04*

OSTEODISTROFIA HEPÁTICA (OH) é um termo genérico usado para caracterizar a doença metabólica óssea que ocorre nos pacientes com doença hepática crônica (DHC). Dois processos distintos, osteoporose e osteomalácia, estão combinados em várias proporções (1-3).

A prevalência de OH parece diretamente relacionada à gravidade da doença de base, acometendo até 83% dos pacientes com doença colestatia (4). Nas hepatites virais, ela é reconhecida em 15% a 53% dos casos (5,6). Vale ressaltar que a osteoporose é mais prevalente em mulheres pós-menopausa e nos alcoólatras, sugerindo que estes fatores concorreriam para a doença óssea (7,8). Da mesma forma, o uso prolongado de corticosteróides parece o maior determinante da osteoporose na hepatite auto-imune (3). Por outro lado, doenças hepáticas crônicas que acarretam dano profundo na síntese endógena de vitamina D e de seus metabólitos podem resultar em doença óssea e em alterações no metabolismo do cálcio.

O objetivo deste estudo é fazer uma breve revisão da fisiologia do eixo cálcio-PTH-vitamina D, do papel do fígado no metabolismo da vitamina D e do cálcio e das principais alterações encontradas nas doenças hepáticas crônicas mais frequentes.

FISIOLOGIA DO EIXO CÁLCIO-PTH-VITAMINA D

O cálcio existe no organismo quase que completamente na matrix óssea, dentro de cristais integrados à molécula de colágeno. Apenas 1% do cálcio orgânico encontra-se no intra e no extracelular, estando a maior parte ligado a proteínas carreadoras (principalmente albumina) (9). Suas ações relacionam-se à formação óssea, à coagulação e à função neuromuscular.

A absorção do cálcio se faz no intestino sob influência da vitamina D. A fração não absorvida é eliminada nas fezes junto com o cálcio secretado na bile e nos sucos digestivos. A maior parte da vitamina D existente no organismo humano é proveniente da conversão cutânea do 7-deidrocolesterol (pró-vitamina D) à pré-vitamina D. O restante da vitamina D é obtido através da ingestão de alimentos contendo tal vitamina ou com ela enriquecidos.

O fígado constitui um dos principais responsáveis pela regulação da vitamina D. O processo de 25-hidroxilação ocorre no sistema microsomal hepático poucas horas após os hepatócitos receberem a vitamina D. A formação da 25(OH)D é um processo importante, já que a vitamina D possui meia vida curta

e, em quantidades fisiológicas, é pouco ativa. Ao menos em pacientes com função hepática normal, aceita-se que a concentração sérica de 25(OH)D reflete a quantidade de vitamina D do organismo (10). Sua principal função é servir de substrato para a 1 α -hidroxilase, enzima existente nas mitocôndrias do túbulo distal, dando origem a 1,25(OH)₂D, metabólito este responsável por quase todas as ações da vitamina D. A formação da 1 α -hidroxilase é estimulada diretamente pelo PTH e pela hipofosfatemia.

A 1,25(OH)₂D é o fator primordial na regulação da homeostase do cálcio e do fósforo. Os níveis séricos de cálcio ionizado devem ser mantidos dentro de uma estreita faixa de variação, e qualquer tendência à queda é percebida pelas paratireóides, provocando a liberação imediata de PTH e o desencadeamento de uma cascata de reações com o objetivo de elevar a calcemia. Nos rins, o PTH atua aumentando a síntese de 1,25(OH)₂D através do estímulo da 1 α hidroxilase, reduzindo a excreção urinária de cálcio e favorecendo a eliminação do fósforo. O efeito fosfatúrico é importante, já que o fósforo leva à formação de complexos cálcio-fósforo, diminuindo a disponibilidade de cálcio livre. No osso, a 1,25(OH)₂D age em sinergismo com o PTH, mobilizando cálcio e fósforo, mediante a indução da diferenciação de células precursoras em osteoclastos, responsáveis pela reabsorção óssea. Além disso, a 1,25(OH)₂D parece atuar também nos osteoblastos maduros, aumentando a expressão da fosfatase alcalina, da osteocalcina e da osteopontina (11). No intestino, a 1,25(OH)₂D favorece a absorção de cálcio no duodeno e de fósforo no jejuno e íleo. A normalização da calcemia e a própria 1,25(OH)₂D, agindo em seus receptores nas paratireóides, inibem a secreção de PTH.

ALTERAÇÕES NO EIXO CÁLCIO-PTH-VITAMINA D NAS DOENÇAS HEPÁTICAS CRÔNICAS

Doença Hepática Crônica Alcoólica

A doença óssea mais comumente relacionada à hepatopatia alcoólica é a osteopenia/osteoporose. Diversos mecanismos parecem correlacionar-se com a perda de massa óssea induzida pelo álcool (figura 1). Gonzalez Calvin e cols. (12) já demonstraram a presença de osteopenia em pacientes etilistas, independente da existência de cirrose hepática. Os autores também demonstraram uma relação direta entre o tempo de ingestão do etanol e a diminuição da massa óssea. Nestes pacientes, foi evidenciada uma redução nos níveis séricos de osteocalcina (marcador de for-

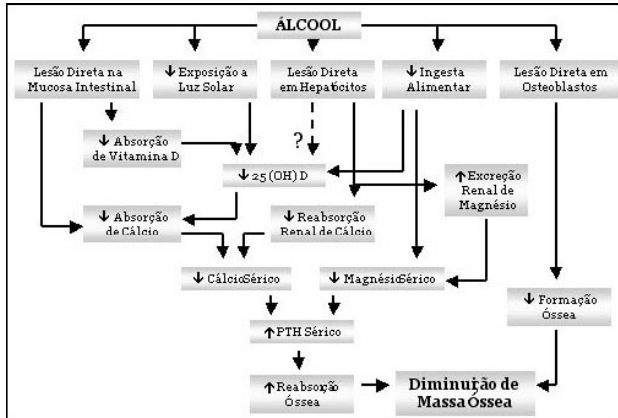


Figura 1. Principais alterações no eixo cálcio-PTH-vitamina D em pacientes com doença hepática crônica associada a abuso de álcool.

mação óssea), que reverteram a valores normais após 7 dias de abstinência. Desta forma, os etilistas ativos parecem apresentar atividade osteoblástica diminuída em relação aos abstêmios (13), o que resulta em diminuição da formação e da mineralização óssea.

A lesão hepática secundária ao álcool também está associada a níveis baixos de 25(OH)D sérica (14,15), e a carência desta vitamina parece estar envolvida na diminuição da massa óssea (16,17). Como o sítio primário da 25-hidroxição é o sistema microsomal hepático, a própria doença justificaria a menor produção de 25(OH)D. Entretanto, esta deficiência parece não ser atribuída apenas a um defeito na 25-hidroxição, já que, mesmo na cirrose alcoólica severa, o fígado ainda é capaz de sintetizar quantidades suficientes de 25(OH)D para manter a atividade metabólica no osso (14). Outros fatores, como a ingestão nutricional inadequada, a má absorção intestinal e a pouca exposição à luz solar, também contribuem para a diminuição da 25(OH)D (14).

A diminuição nos níveis séricos de 25(OH)D em pacientes cirróticos também já mostrou-se relacionada à hipomagnesemia (14,15). Os níveis reduzidos de magnésio parecem ser atribuídos a uma ingestão alimentar inadequada e a um aumento da excreção urinária (14). Parece que a hipomagnesemia estaria associada ao desenvolvimento de uma resistência renal ao PTH liberado. Desta forma, haveria maior estímulo à produção de PTH pelas paratireóides (17) e maior reabsorção óssea.

As alterações no metabolismo do cálcio induzidas pelo álcool parecem exercer importante papel na regulação da massa óssea. Os níveis séricos de cálcio encontram-se dentro da normalidade após correção

pela albumina (18), porém o cálcio iônico parece diminuir conforme a gravidade do dano hepático. Em pacientes com lesão hepática já estabelecida, foi evidenciado aumento na excreção urinária do cálcio, sobretudo em pacientes cirróticos com massa óssea reduzida. A perda de massa óssea nos pacientes cirróticos, desta forma, seria causada tanto por um aumento da reabsorção como por diminuição na formação óssea. Além disso, a ingestão crônica de etanol parece ter também efeito direto no intestino, inibindo a absorção de cálcio (18). Já os níveis mais baixos de calcemia são encontrados nos cirróticos descompensados, contribuindo para a desmineralização óssea vista nestes pacientes (19).

Cirrose Biliar Primária

A cirrose biliar primária (CBP) é uma doença autoimune caracterizada pela destruição dos ductos biliares intra-hepáticos. Sua expressão clínica mais evidente é a colestatase. A CBP afeta predominantemente mulheres entre 55-60 anos, com um percentual importante de casos evoluindo para cirrose hepática (20). Na CBP, é comum encontrarmos evidências de osteoporose e de osteomalácia, sendo a primeira de maior importância clínica do que a segunda (21).

Existem controvérsias a respeito da etiopatogenia da perda óssea na CBP. Mitchison e cols. (20) demonstraram que, no momento do diagnóstico da CBP, os pacientes sem tratamento prévio apresentam pouca evidência de doença osteometabólica. Algumas anormalidades, entretanto, como diminuição na absorção cálcio, poderiam predispor à doença óssea no futuro (20,21). Ao longo da progressão natural da doença, alguns autores sugerem haver diminuição da massa óssea relacionada à gravidade da lesão histológica e/ou da lesão hepática (21-23). Esta hipótese, entretanto, não foi confirmada em diversos estudos (24-26). Um fator que parece correlacionar-se à perda óssea é a idade mais avançada, principalmente se as mulheres menopausadas não fazem reposição hormonal. Desta forma, alguns autores sugerem que a osteoporose/osteopenia não seria um achado específico da CBP, e sim conseqüente à idade avançada dos pacientes (21,22). Além disso, parece que os níveis elevados de bilirrubina correlacionam-se à diminuição da formação óssea, de maneira semelhante à descrita em outras doenças colestatáticas crônicas (25,26).

As alterações evidenciadas na vitamina D na CBP parecem ser mais discretas que nas outras doenças hepáticas que comprometem a massa óssea. Já foram demonstrados baixos níveis de 25(OH)D (21,28,29), principalmente devido à diminuição na absorção intestinal de vitamina D. Outras causas de carência de

25(OH)D na cirrose biliar primária são a diminuição da exposição ao sol e o aumento das perdas urinárias de 25(OH)D (21). Embora frequentes, esses distúrbios parecem exercer pouca influência na massa óssea destes pacientes.

Doenças Colestáticas Crônicas

Na doença colestática crônica (DCC) de etiologia tumoral ou calculosa, observa-se diminuição na absorção de cálcio no intestino. Esta diminuição correlaciona-se positivamente com a diminuição dos níveis séricos de 25(OH)D (30). Pacientes com colestase leve (valores normais de bilirrubina e excreção de gordura fecal) absorvem a vitamina D normalmente. No entanto, pacientes com colestase severa (presença de icterícia e esteatorréia) apresentam absorção mínima de colecalciferol, embora a absorção de 25-hidroxicolecalciferol permaneça relativamente preservada (31). A diminuição dos níveis séricos de vitamina D levaria à menor absorção de cálcio, aumento do PTH e conseqüente maior reabsorção óssea. Esta hipótese, entretanto, ainda não foi confirmada.

Na infância, a DCC acarreta diminuição da densidade mineral óssea, porém não se evidencia a presença de raquitismo (32). A origem parece mais uma diminuição de formação do que um aumento da reabsorção óssea. Klein e cols. (33) demonstraram que pacientes com DCC apresentam níveis reduzidos de 25(OH)D e de 1,25(OH)D, associados à diminuição de marcadores de formação óssea e a níveis normais de marcadores de reabsorção óssea. Além disso, parece que a inibição direta da bilirrubina sobre os osteoblastos seja um dos fatores relacionados à diminuição da formação óssea. Níveis normais de cálcio e fósforo séricos também sugerem esta hipótese (33).

Fibrose Cística

A fibrose cística (FC) é a doença autossômica recessiva de maior mortalidade no mundo. Extensos progressos vêm sendo feitos quanto a seu tratamento, mas o aumento da sobrevida tem aumentado a morbidade relacionada à doença. Uma das complicações mais significativas é a perda de massa óssea, aumentando o risco de fraturas tanto de vértebras como de colo de fêmur (34). Entre os fatores relacionados à diminuição de massa óssea, estão baixo índice de massa corporal (35), menor prática de atividade física (34), uso de glicocorticóides devido à lesão pulmonar (34,36,37), menor formação da massa óssea na infância e adolescência (38), gravidade da doença (37), hipogonadismo (34,35), aumento de citocinas inflamatórias (34) e distúrbios no metabolismo do cálcio.

Pacientes com FC tendem a apresentar valores

séricos de cálcio e 25(OH)D diminuídos ou no limite inferior da normalidade (35,36), mesmo em reposição de suplementos com cálcio e ergocalciferol. A deficiência de 25(OH)D parece afetar até 50% dos pacientes e está relacionada à má absorção intestinal de vitamina D, à menor exposição solar (38) e à lesão hepática. A diminuição na absorção intestinal de cálcio (35) está relacionada à diminuição da 25(OH)D, à insuficiência pancreática exócrina (mesmo em uso de suplementos) (35) e à possível atividade inflamatória leve nas células da mucosa intestinal. Além disso, a FC parece também estar associada à diminuição na reabsorção tubular renal do cálcio. O papel da 1,25(OH)D, entretanto, permanece indeterminado; existem estudos evidenciando tanto níveis normais como valores reduzidos da 1,25(OH)D. Por outro lado, a hipocalcemia justifica o surgimento de hiperparatireoidismo secundário (35,36). O aumento da reabsorção óssea (34,36) associado à diminuição de formação (36) induziria perda óssea (figura 2).

Doenças Hepáticas Crônicas Virais

Poucos estudos foram realizados até o momento para avaliar o eixo endócrino cálcio-PTH-vitamina D nas doenças hepáticas crônicas de etiologia viral, sendo que a maioria inclui pacientes já com doença avançada. Desta forma, torna-se difícil definir se a perda de massa óssea ocorreria em decorrência da infecção viral ou estaria relacionada ao estágio da lesão hepática (principalmente na cirrose). Além disso, o impacto do tratamento da hepatite C e da terapia pós-transplante no metabolismo do cálcio e do osso também dificultam a interpretação dos dados publicados até o momento.

As alterações no eixo cálcio-PTH-vitamina D nos pacientes com hepatite C ainda são controversas.

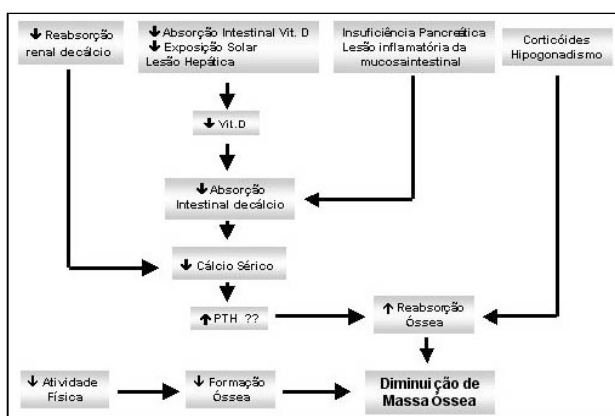


Figura 2. Principais alterações no eixo cálcio-PTH-vitamina D em pacientes com cirrose biliar primária.

Alguns autores evidenciaram diminuição nos níveis séricos de 25(OH)D e de 1,25(OH)₂D, sem correlação com a presença ou não de colestase, com a gravidade da doença (39) ou com os níveis séricos da proteína ligante ou carreadora de vitamina D (27,39). A gravidade da diminuição dos níveis de 25(OH)D parece correlacionar-se com o risco de desenvolver doença osteometabólica. Dibble e cols. (39) demonstraram que a deficiência leve de 25(OH)D causou pouco efeito na homeostase do cálcio, enquanto a deficiência severa correlacionou-se com o aumento do risco de desenvolver osteomalácia. Estudando 100 pacientes com hepatite viral crônica, não observamos deficiência de 25(OH)D, nem mesmo no grupo cirrótico (5). Entretanto, encontramos osteoporose densitométrica em 16,7% dos casos na coluna lombar e em 2,4% no colo femural; mesmo quando comparados com população pareada por sexo e idade, 25% dos pacientes mostrava redução da massa óssea na coluna lombar, 15,5% no colo do fêmur e 20,2% na região do trocânter, sem diferença entre cirróticos e não cirróticos. Assim, outros fatores estariam envolvidos.

O tratamento da hepatite C com ribavirina e interferon α -2b parece induzir alterações no eixo cálcio-PTH-vitamina D. Mais especificamente, a ribavirina parece diminuir a absorção intestinal de cálcio e, desta forma, levar à diminuição do cálcio sérico e ao aumento do PTH (40-42). Além disso, a ribavirina parece promover alterações diretas nos osteoblastos (43), levando à diminuição dos marcadores de formação óssea e à diminuição da expressão de receptores para o PTH, o que também estaria relacionado ao quadro de hiperparatireoidismo leve. Finalmente, o aumento do PTH aumentaria a reabsorção tubular de cálcio nos rins, ocasionando hipocalciúria (40). O impacto destas alterações na indução de perda óssea, entretanto, permanece indeterminado. Enquanto Solis-Herruzo e cols. (40) sugerem que a terapia combinada levaria à perda de massa óssea, estudos posteriores não confirmaram este achado (41,42).

A infecção pelo vírus da hepatite C também parece relacionar-se a um aumento de massa óssea em alguns pacientes. A osteosclerose relacionada a hepatite C é uma doença rara, com apenas alguns casos documentados na literatura, caracterizada por um grande aumento da densidade óssea (44-51). As principais características da doença incluem dor óssea generalizada, aumento da captação do radioisótopo à cintilografia óssea e parâmetros bioquímicos compatíveis com alto *turnover* ósseo (tabela 1) em pacientes infectados com o vírus HCV.

O aumento da massa óssea na osteosclerose rela-

Tabela 1. Alterações no eixo Cálcio-PTH-Vitamina D encontrados em pacientes com osteosclerose relacionada à hepatite C.

	Alteração
PLASMA	
Cálcio	Normal
Fósforo	Normal
25(OH) Vitamina D	Normal ou ↑
1,25 (OH) Vitamina D	Normal ou ↑
PTH	Normal ou ↑
Fosfatase Alcalina	Normal ou ↑
Fosfatase Alcalina Óssea	Normal ou ↑
Osteocalcina	Normal ou ↑
URINA (24 horas)	
Cálcio	Normal
Piridinolina	Normal ou ↑
Deoxipiridinolina	Normal ou ↑

cionada à hepatite C parece decorrer do aumento nos níveis plasmáticos do complexo IGF-II/IGFBP-2 (52,53). Embora o IGF-II não possua uma ação determinada isoladamente, sua combinação com a IGFBP-2 possui uma elevada afinidade com a matriz extracelular dos osteoblastos. A descoberta de um complexo capaz de estimular a formação óssea poderá ter um grande papel no tratamento da osteoporose. Já foi demonstrado que a infusão do complexo IGF-II/IGFBP-2 parece relacionar-se a um ganho importante de massa óssea em camundongos (54). Desta forma, estudos investigando a etiopatogenia da osteosclerose relacionada à hepatite C também estariam, de uma forma indireta, proporcionando uma futura medicação para o combate à osteoporose.

O PAPEL CONTROVERSO DO PTH NA PERDA DE MASSA ÓSSEA NAS HEPATOPATIAS CRÔNICAS

Em todas as doenças listadas acima, evidencia-se tendência à diminuição nos níveis de vitamina D com conseqüente redução da absorção intestinal de cálcio. Desta forma, seria esperado que ocorresse aumento da secreção de PTH pelas paratireóides, induzindo maior reabsorção óssea. Poucos trabalhos, entretanto, conseguiram associar o aumento da reabsorção óssea à etiopatogenia da perda óssea nas hepatopatias crônicas. O papel do PTH na perda óssea, desta forma, permanece ainda objeto de estudo.

Níveis séricos elevados de PTH podem ser encontrados nas formas mais graves das doenças hepáticas crônicas, sobretudo na presença de doença óssea (18). Até recentemente, esse aumento era atribuído a hiperparatireoidismo compensatório, secundário à hipovitaminose D (28). No entanto, não se conseguiu

demonstrar evidência radiológica e histológica de excesso de atividade do PTH no osso (18). Além disso, Long e cols. (18), Duarte e cols. (5) e Klein e cols. (55) descreveram níveis normais de PTH mesmo na vigência de doença óssea. O tratamento destes pacientes com doença óssea e PTH elevado utilizando cálcio e calcitriol normalizou diversos parâmetros bioquímicos (cálcio, fósforo, 25(OH)D e 1,25(OH)₂ D), porém o PTH permaneceu elevado (27). Tais fatos vieram a levantar a hipótese de ser o fígado, e não as paratireóides, um dos responsáveis pelo aumento dos níveis séricos do PTH.

O fígado é responsável pelo metabolismo dos fragmentos do PTH, os quais supostamente são desprovidos de atividade hormonal. Os estudos iniciais que sugeriram a existência de hiperparatireoidismo secundário dosaram apenas o fragmento mediano do PTH (27), talvez não refletindo reais alterações no eixo cálcio-PTH-vitamina D. Kirsh e cols. (29), medindo a porção mediana do PTH humano, correlacionaram os níveis elevados deste fragmento ao prejuízo da função hepática. Desta forma, o hiperparatireoidismo detectado inicialmente seria resultado de um erro na avaliação laboratorial (aumento de fragmentos de PTH) e não uma real alteração dos níveis de PTH. Estudos posteriores medindo o PTH intacto descrevem níveis normais (5,18,55) ou níveis elevados, não necessariamente relacionados à carência de 25(OH)D ou à densidade mineral óssea (5).

O IMPACTO DAS ALTERAÇÕES DA MASSA ÓSSEA DOS PACIENTES COM HEPATOPATIAS CRÔNICAS

Conforme descrito anteriormente, a maioria das DHC parece levar a alterações no eixo cálcio-PTH-vitamina D e à redução da densidade óssea. Embora as alterações descritas sugiram que a osteomalácia predomine nestes pacientes, isto realmente não acontece. A osteoporose é a alteração óssea mais comum nos pacientes com doenças hepáticas crônicas e está relacionada a um aumento na morbidade e na mortalidade já relacionadas a estas doenças.

A presença de osteoporose nos pacientes com doenças hepáticas crônicas parece associar-se a um aumento na prevalência de deformidades ósseas e fraturas. Deformidades vertebrais são encontradas em 17 a 51% (34,56) dos pacientes com FC, assim como também é evidenciado um aumento na prevalência de pacientes com fraturas de colo de fêmur (8%) (34). Nos pacientes com CBP em estágio avançado, parece existir um aumento significativo na fraturas com mínimo trauma ou

espontâneas (22). O aumento da incidência de fraturas, desta forma, também contribuiria para a mortalidade das doenças hepáticas crônicas (57).

A prevenção da perda da massa óssea deve basear-se em orientações gerais, como aumento da exposição à luz solar, aumento da atividade física e, principalmente, em um controle adequado da doença de base. Além disso, é cada vez mais indicado o uso de suplementação de cálcio e vitamina D em pacientes com DHC, principalmente em fase avançada, de modo a minimizar a perda óssea relacionada às alterações no eixo cálcio-PTH-vitamina D. O uso de outros agentes para prevenir ou tratar a osteoporose instalada, como os esteróides gonadais e os bifosfonatos, deve ser considerado principalmente nos pacientes com indicação de transplante de fígado (58-60).

CONCLUSÃO

A presença de doença osteometabólica é um achado relativamente freqüente nas doenças hepáticas crônicas, e sua etiologia é multifatorial. As alterações no metabolismo da vitamina D parecem constituir um fator importante na gênese dos distúrbios no metabolismo do cálcio e podem contribuir para a perda de massa óssea encontrada nesses pacientes.

REFERÊNCIAS

1. Diamond T, Stiel D, Lunzer M, McDowall D, Eckstein RP, Posen S. Hepatic osteodystrophy. **Gastroenterology** 1989; 96:213-21.
2. Dibble JB, Sheridan P, Hampshire R, Hardy GJ, Losowsky MS. Osteomalacia, vitamin D deficiency and cholestasis in chronic liver disease. **Q J Med** 1982;201:89-103.
3. Idilman R, Maria ND, Uzunlimoglu O, van Thiel DH. Hepatic osteodystrophy: a review. **Hepatogastroenterology** 1997; 44:574-81.
4. Herlong HF, Recker RR, Maddrey WC. Bone disease in primary biliary cirrhosis: histologic features and responses to 25-Hydroxyvitamin D. **Gastroenterology** 1982; 83:103-8.
5. Duarte MPC, Farias MLF, Coelho HSM, Mendonça MLC, Stabnov LMD, Oliveira MCD, et al. Calcium-parathyroid hormone-vitamin D axis and metabolic bone disease in chronic viral liver disease. **J Gastroenterol Hepatol** 2001; 16:1022-7.
6. Tsuneoka K, Tameda Y, Takase K, Nakano T. Osteodystrophy in patients with chronic hepatitis and liver cirrhosis. **J Gastroenterol** 1996;31:669-78.
7. Diamond T, Stiel D, Lunzer M, Wilkinson M, Roche J, Posen S. Osteoporosis and skeletal fractures in chronic liver disease. **Gut** 1990;31:82-7.

8. Monegal A, Navasa M, Guañabens N, Peris P, Pons F, Martínez de Osaba MJ, et al. Osteoporosis and bone mineral metabolism disorders in cirrhotic patients referred for orthotopic liver transplantation. **Calcif Tissue Int** 1997;60:148-54.
9. Bringhurst FR. Calcium and phosphate distribution, turnover, and metabolic actions. In DeGroot LJ, editor. **Endocrinology**. 3rd ed. Philadelphia:Williams & Wilkins, 1995. p.1015-43.
10. Wills MR, Savory J. Vitamin D metabolism and chronic liver disease. **Ann Clin Lab Sci** 1984;14:189-97.
11. Holick MF. Vitamin D: photobiology, metabolism, and clinical applications. In: DeGroot LJ, editor. **Endocrinology**. 3rd ed. Philadelphia:Williams & Wilkins, 1995. p.990-1014.
12. Gonzalez Calvin JL, Garcia Sanches A, Bellot V, Muñoz Torres M, Raysa Alvarez E, Salvatirre Rios D. Mineral metabolism, osteoblastic function and bone mass in chronic alcoholism. **Alcohol Alcohol** 1993;28:571-9.
13. Diamond T, Stiel D, Lunzer M, Wilkinson M, Posen S. Ethanol reduces bone formation and may cause osteoporosis. **Am J Med** 1989;86:282-8.
14. Postner DB. Effective 25 hydroxylation of vitamin D₂ in alcoholic cirrhosis. **Gastroenterology** 1978;74:866-70.
15. Lalor BC, France MW, Powell D, Adams PH, Counihan TB. Bone and mineral metabolism and chronic alcohol abuse. **Q J Med** 1986;59:497-511.
16. Ponnappa BC, Waring AI, Hock JB, Rottenberg H, Rubin E. Chronic ethanol ingestion increases calcium uptake and resistance to molecular disordering by ethanol in liver microsomes. **J Biol Chem** 1982;257:141-6.
17. Dibble JB, Sheridom P, Hampshire R, Hardy GJ, Losowsky MS. Evidence for secondary hyperparathyroidism in the osteomalacia associated with chronic liver disease. **Clin Endocrinol** 1981;15:373-83.
18. Long RG, Mcinhard EA, Skinner RK, Varghese Z, Wills MR, Sherlock S. Clinical, biochemical and histological studies of osteomalacia, osteoporosis, and parathyroid function in chronic liver disease. **Gut** 1978;19:85-90.
19. Larboutin JY, Feuillu A, Bansard JY, Brissot P, Pawlotsky Y, Bourel M. Chronic alcoholic liver disease: ionized blood calcium measurements in 24 patients. **Nouv Presse Med** 1980;9:1689-90.
20. Mitchison MC, Malcolm AJ, Bassendine MF, James OFW. Metabolic bone disease in primary biliary cirrhosis at presentation. **Gastroenterology** 1988;94:463-70.
21. Guanabens N, Pares A, Marinoso L, Brancos MA, Piera C, Serrano S, et al. Factors influencing the development of metabolic bone disease in primary biliary cirrhosis. **Am J Gastroenterol** 1990;85:1356-62.
22. Menon KV, Ângulo P, Weston S, Dickson ER, Lindor KD. Bone disease in primary biliary cirrhosis: independent indicators and rate of progression. **J Hepatol** 2001;35:316-23.
23. Solerio E, Isaia G, Innarella R, Di Stefano M, Farina M, Borghesio E, et al. Osteoporosis: still a typical complication of primary biliary cirrhosis? **Dig Liver Dis** 2003;35:339-46.
24. Le Gars L, Grandpierre C, Chazouilleres O, Berenbaum F, Poupon R. Bone loss in primary biliary cirrhosis: absence of association with severity of liver disease. **Joint Bone Spine** 2002;69:195-200.
25. Newton J, Francis R, Prince M, James O, Bassendine M, Rawlings D, et al. Osteoporosis in primary biliary cirrhosis revisited. **Gut** 2001;49:282-7.
26. Almdal T, Schaadt O, Vesterdad Jorgensen J, Lindgreen P, Ranek L. Vitamin D, parathyroid hormones, and bone mineral content of lumbar spine and femur in primary biliary cirrhosis. **J Intern Med** 1989;225:207-13.
27. Fonseca V, Epstein O, Gill DS, Menen RK, Thomas M, McIntyre N, et al. Hyperparathyroidism and low serum osteocalcin despite vitamin D replacement in primary biliary cirrhosis. **J Clin Endocrinol Metab** 1987;64:873-7.
28. Danielsson A, Lorentzon R, Larsson SE. Intestinal absorption and 25-hydroxylation of vitamin D in patients with primary biliary cirrhosis. **Scand J Gastroenterol** 1982;17:349-55.
29. Kirch W, Höfig M, Ledindicker T, Schmidt-Gayk H. Parathyroid hormone and cirrhosis of the liver. **J Clin Endocrinol Metab** 1990;71:1561-6.
30. Bengoa JM, Sitrin MD, Meredith S, Kelly SE, Shan N, Baker AL, et al. Intestinal calcium absorption and vitamin D status in chronic cholestatic liver disease. **Hepatology** 1984;4:261-5.
31. Sitrin MD, Bengoa JM. Intestinal absorption of cholecalciferol and 25hydroxycholecalciferol in chronic cholestatic liver disease. **Am J Clin Nutr** 1987;46:1011-5.
32. Bucuvalas JC, Heubi JE, Spacker BL, Gregg DJ, Yergey AL, Vieira NE. Calcium absorption in bone disease associated with chronic cholestasis during childhood. **Hepatology** 1990;12:1200-5.
33. Klein GL, Soriano H, Shulman RJ, Levy M, Jones G, Langman CB. Hepatic osteodystrophy in chronic cholestasis: evidence for a multifactorial etiology. **Pediatr Transplant** 2002;6:136-40.
34. Elkin SL, Fairney A, Burnett S, Kemp M, Kyd P, Burgess J, et al. Vertebral deformities and low bone mineral density in adults with cystic fibrosis: a cross-sectional study. **Osteoporos Int** 2001;12:366-72.
35. Aris RM, Lester GE, Dingman S, Ontjes DA. Altered calcium homeostasis in adults with cystic fibrosis. **Osteoporos Int** 1999;10:102-8.
36. Aris RM, Ontjes DA, Buell HE, Blackwood AD, Lark RK, Caminiti M, et al. Abnormal bone turnover in cystic fibrosis adults. **Osteoporos Int** 2002;13:151-7.
37. Flohr F, Lutz A, App EM, Matthys H, Reincke M. Bone mineral density and quantitative ultrasound in adults with cystic fibrosis. **Eur J Endocrinol** 2002;146:531-6.
38. Thompson GN. Determinants of serum vitamin D levels in preadolescent cystic fibrosis children. **Acta Paediatr Scand** 1987;76:962-5.
39. Dibble JB, Sheridon P, Losowsky MS. A survey of vitamin D deficiency in gastrointestinal and liver disorders. **Q J Med** 1984;53:119-34.

40. Solis-Herruzo JA, Castellano G, Fernández I, Muñoz R, Hawkins F. Decreased bone mineral density after therapy with alpha interferon in combination with ribavirin for chronic hepatitis C. **J Hepatol** 2000;33:812-7.
41. Trombetti A, Giostra E, Mentha G, Negro F, Rizzoli R. Lack of evidence for ribavirin-induced bone loss. **Hepatology** 2002;36:255-7.
42. Fonteles FJS, Paixão JBA, Coelho HSM, Duarte ME, Farias MLF. Effects of ribavirin in combination with either interferon alpha or peginterferon alpha-2b on calcium and bone metabolism in patients with chronic hepatitis C. **J Bone Miner Res** 2002;17(Suppl 1):S336.
43. Moreira RO, Balduino A, Nobre JSN, Martins HMS, Duarte MEL, Farias MLF, et al. Ribavirin, but not Interferon- α , is associated with impaired osteoblast proliferation and differentiation *in vitro*. **Calcif Tissue Int** 2004 (in press).
44. Villareal DT, Murphy WA, Teitelbaum SL, Arens MQ, Whyte MP. Painful diffuse osteosclerosis after intravenous drug abuse. **Am J Med** 1992;93:371-81.
45. Beyer SH, Parfitt AM, Shih MS, Anderson Q, Heath H. Idiopathic acquired diffuse osteosclerosis in a young woman. **J Bone Miner Res** 1990;5:1257-63.
46. Whyte MP, Teitelbaum SL, Reinus WR. Doubling skeletal mass during adult life: the syndrome of diffuse osteosclerosis after intravenous drug abuse. **J Bone Miner Res** 1996;11:554-8.
47. Whyte MP, Reasner CA. Hepatitis-C associated osteosclerosis after blood transfusion. **Am J Med** 1997;102:219-20.
48. Hassoun A, Nippoldt TB, Tiegs RD, Khosla S. Hepatitis C-associated osteosclerosis: an unusual syndrome of acquired osteosclerosis in adults. **Am J Med** 1997;103:70-3.
49. Diamond T, Depczynski B. Acquired osteosclerosis associated with intravenous drug use and hepatitis C infection. **Bone** 1996;19:679-83.
50. Bergman D, Einhorn TL, Forster G. Stone bone syndrome-diffuse sclerosis of bone: a newly described clinical disorder. **Endocr Prac** 1996;2:296.
51. Shaker JL, Reinus WR, Whyte MP. Hepatitis C-associated osteosclerosis: late onset after blood transfusion in an elderly woman. **J Clin Endocrinol Metab** 1998;83:93-8.
52. Khosla S, Ballard FJ, Conover CA. Use of site-specific antibodies to characterize the circulating form of big insulin-like growth factor II in patients with hepatitis C-associated osteosclerosis. **J Clin Endocrinol Metab** 2002;87:3867-70.
53. Khosla S, Hassouin AAK, Baker BK, Liu F, Zein NN, Whyte MP, et al. Insulin-like growth factor system abnormalities in hepatitis C-associated osteosclerosis. Potential insights into increasing bone mass in adults. **J Clin Invest** 1998;101:2165-73.
54. Conover CA, Johnstone EW, Turner RT, Evans GL, Jonh Ballard FJ, Doran PM, et al. Subcutaneous administration of insulin-like growth factor (IGF)-II/OGF binding protein-2 complex stimulates bone formation and prevent loss of bone mineral density in a rat model of diffuse osteoporosis. **Growth Horm IGF Res** 2002;12:178-83.
55. Klein GL, Endres DB, Colona JD, Berquist WE, Goldstein LI, Busuitti RW, et al. Absence of hyperparathyroidism in severe liver disease. **Calcif Tissue Int** 1989;44:330-4.
56. Aris RM, Neuringer IP, Weiner MA, Buell HE, Riggs DB, Lester GE, et al. Increased rate of fractures and severe kyphosis: sequelae of living into adulthood with cystic fibrosis. **Ann Intern Med** 1998;128:186-93.
57. van der Klift M, Pols HAP, Geleijne JM, van der Kuip DAM, Hofman A, de Laet CEDH. Bone mineral density and mortality in elderly men and women: the Rotterdam Study. **Bone** 2002;30:643-8.
58. Cohen A, Ebeling P, Sprague S, Shane E. Transplantation osteoporosis. In: Favus MJ, ed. **Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism**. Philadelphia:Lippincott Williams & Wilkins, 2003. p.370-9.
59. Neuhaus R, Kubo A, Lohmann R, Rayes N, Hierholzer J, Neuhaus P. Calcitriol in prevention and therapy of osteoporosis after liver transplantation. **Transplantation Proc** 1999;31:472-3.
60. Hommann M, Abendroth K, Lehmann G, Patzer N, Kornberg A, Voigt R, et al. Effect of transplantation on bone: Osteoporosis after liver and multivisceral transplantation. **Transplant Proc** 2002;34:2296-8.

Endereço para correspondência:

Rodrigo O. Moreira
Rua Miguel José Mansur 300/401
36033-250 Juiz de Fora, MG
Fax: (21) 2224-9562
e-mail: rom_br@yahoo.com