

## Glicocorticoides e osteoporose – artigo de revisão

### *Glucocorticoids and osteoporosis – a review*

Mady Crusóe de Souza<sup>1</sup>, Faez Sobral Assemany<sup>2</sup>, Ana Tereza Cerqueira Lima<sup>2</sup>, Rodrigo Fernandes Souza<sup>2</sup>  
<sup>1</sup>Mestre em Saúde, Morfologia-Histologia e Biologia estrutural (UNIFESP-EPM) e Doutoranda do Programa de Pós-Graduação em Radiologia Odontológica – FOP – UNICAMP; <sup>2</sup>Mestranda do Programa de Pós-graduação em Processos Interativos dos Órgãos e Sistemas - ICS-UFBA

#### Resumo

A osteoporose caracteriza-se como uma patologia de redução da densidade óssea mediada por maior atividade dos osteoclastos e diminuição ou alterações nas funções dos osteoblastos e osteócitos, comprometendo a homeostasia do tecido ósseo e favorecendo o risco de fraturas. Altas doses de glicocorticoides em conjunto ao seu uso prolongado no tratamento de diversas patologias, por sua ação antiinflamatória, induzirão a ocorrência da osteoporose secundária, ou osteoporose induzida por glicocorticoides. Métodos diagnósticos de imagem, a exemplo dos radiológicos, e métodos de diagnóstico laboratoriais, como os bioquímicos e hormonais, são ferramentas no acompanhamento e prevenção da terapêutica com glicocorticoides, visando atenuar os efeitos catabólicos desta patologia. A terapia com vitamina D associada ao cálcio tem apresentado bons resultados no tratamento da osteoporose induzida por glicocorticoides, por diminuir a reabsorção e aumentar a formação óssea. Bifosfanatos tem apresentado maior efeito na inibição do processo de reabsorção óssea do que a vitamina D, porém, ambos devem ser ministrados juntamente com a suplementação de cálcio. Calcitonina, estrógenos e flúor são paliativos no tratamento. Palavras-chave: Glicocorticoides – Osteoporose Induzida – Fisiopatologia da Osteoporose.

#### Abstract

*Osteoporosis is characterized as a bone density reduction disease mediated by the osteoclasts' activity's augmentation and a fall or change in the osteoblasts' and osteocytes' functions, compromising the bone's homeostasis and promoting risk the of fractures. High doses of glucocorticoids associated to its extended use in various disorders' treatment, because of its antiinflammatory action, will incite secondary osteoporosis, or glucocorticoids-induced osteoporosis. Imaging diagnosis methods, such as the radiological ones, and the laboratory examinations, such as the biochemical and the hormonal ones, are tools in the follow up work and in the prevention of glucocorticoids' treatment, in order to diminish catabolic effects from glucocorticoids-induced osteoporosis. Vitamin D and calcium treatment has presented good results in the glucocorticoids-induced osteoporosis's treatment by reducing bone reabsorption and increasing the bone's formation. Biphosphonates have presented more effect in the inhibition of the bone reabsorption's process when compared to the vitamin D's treatment. Nevertheless, both treatments must be administered along with the calcium's supplement. Calcitonin, estrogen and fluoride intake are palliative treatments. Keywords: Glucocorticoids – Induced Osteoporosis – Osteoporosis's Pathophysiology.*

## INTRODUÇÃO

Os glicocorticoides são medicamentos amplamente utilizados pelos seus efeitos antiinflamatórios e imunossupressores (PATRÍCIO et al., 2006). Eles tem uma relação complexa com o metabolismo ósseo. Em condições normais, participam da diferenciação e ativação dos osteoblastos, células responsáveis pela formação da matriz óssea no tecido. Porém, em excesso, os glicocorticoides interferem diretamente, via receptores, na proliferação, diferenciação e apoptose destas células (COOPER, 2008).

A ação combinada e coordenada entre osteoblastos e osteoclastos é responsável pelo processo de remodelação óssea, o qual garante a homeostase do tecido ósseo (SODEK; MCKEE, 2000; KATCHBURIAN; CERRI, 2002). Os efeitos dos glicocorticoides por longos períodos promovem a redução

do número de osteoblastos, diminuindo, dessa maneira, a formação da matriz óssea. Dessa forma, os glicocorticoides induzem um desequilíbrio no processo de remodelação óssea que garante a homeostasia do tecido, provocando, assim, a osteoporose.

A osteoporose induzida por glicocorticoides, portanto, é uma doença sistêmica secundária, desenvolvida em indivíduos que fazem uso prolongado destes medicamentos, gerando um maior risco de fraturas ósseas. Nesta condição patológica, há redução da massa óssea provocada pela ação dos glicocorticoides de redução dos osteoblastos ativos, promovendo uma diminuição da formação óssea. Os glicocorticoides também regulam os efeitos de muitos dos fatores que controlam a diferenciação, proliferação, ativação e apoptose celular. Dentre estes fatores, são citados o fator de crescimento tumoral beta (TGF- $\beta$ ) e a interleucina-6 (IL-6) (CAPLAN; SAAG, 2009).

Desse modo, temos o propósito neste trabalho de fazer uma breve revisão de literatura, abordando as propriedades e características da osteoporose induzida

Recebido em 28 de janeiro de 2010; revisado em 26 de maio de 2010.

Correspondência / Correspondence: Universidade Federal da Bahia. Av. Reitor Miguel Calmon, s/n, Vale do Canela. 40.110-100 Salvador Bahia Brasil.

por glicocorticoides, patologia bastante comum em pacientes que necessitam do uso prolongado destes medicamentos.

### GLICOCORTICOIDES

A glândula supra-renal, na sua porção cortical (zona fasciculada) é a responsável pela síntese dos glicocorticoides (GC) e está sob o comando adeno-hipofisário do ACTH (hormônio adeno-córtico-trófico) que, por sua vez, é controlado pelo hormônio liberador de corticotrofina hipotalâmica (CRH) (WADE, 1988). O GC produzido no organismo humano (cortisol) está envolvido na regulação de várias funções orgânicas, como as funções cardiovasculares, metabólicas e homeostáticas (DAMIANI, 2001).

Os GCs pertencem à classe dos hormônios esteroides. Eles possuem um núcleo básico derivado do colesterol-ciclopentano perhidrofenantreno, e o seu representante natural é o cortisol ou hidrocortisona, um composto formado por 21 átomos de carbono (Figura 1).

Existem muitos GCs sintetizados no córtex adrenal que foram introduzidos como medicamentos pela indústria farmacêutica (BUTTGEREIT; BRAND; BRUTMESTER, 1999) e que são de ampla utilização na Medicina (WADE, 1988). A razão desse uso tão difundido é a capacidade antiinflamatória dos GC. Dentre estes medicamentos, podem ser citados a Hidrocortisona, Betametasona, Cortisona, Prednisona, Metilprednisona e Dexametasona (BUTTGEREIT; BRAND; BRUTMESTER, 1999).

Os efeitos fisiológicos e farmacológicos do cortisol e outros GCs apresentam como característica atravessarem a membrana lipoprotéica das células, ligando-se a receptores citosólicos e exercendo sua ação no interior do núcleo, onde interagem com o DNA (ação genômica) ou com outras proteínas implicadas no processo de transcrição (ação não genômica) onde neste mecanismo envolvido não depende da ação do genoma, isto é, não dependente de uma ação intranuclear, não há ligação com os elementos de reposta de glicocorticoides (GREs). Os glicocorticoides ativam a proteína ativadora-

1 (AP-1), um fator de transcrição composto de dímeros da família de proteínas Jun e Fos (pode haver interação com outros fatores nucleares, como por exemplo, Kapa/ $\beta$ ). Isto leva, mais frequentemente, à inibição da transcrição de vários genes envolvidos nas respostas inflamatórias e/ou imune como citoquinas, sintetase do óxido nítrico, ciclo-oxigenase, fosfolipase A-2, elastase, colagenase, ativador de plasminogênio compreendendo desta forma uma ação específica ou inespecífica. Este mecanismo de ação foi observado através dos efeitos *in vitro* na respiração, na síntese de proteínas e na ação da  $\text{Na}^+ - \text{K}^+$  ATPase e  $\text{Ca}^{2+}$ - ATPase em tímócitos. Este mecanismo de ação tem importância clínica, pois pode explicar a ação rápida de alguns glicocorticoides, justificando seu uso em corticoterapia “de pulso” (BUTTGEREIT; BRAND; BRUTMESTER, 1999; BAMBERGER; SCHULTE; CHROUSOS, 1996).

A partir dessas vias, os GCs desempenham sua ação podendo ser tanto antiinflamatória quanto imunossupresora, promovendo apoptose das células linfóides; inibindo a síntese de determinadas citoquinas; modulam direta e indiretamente a função das células B; inibem a proliferação e diferenciação de monócitos e atividade de macrófagos; inibem o movimento de células e fluidos a partir do compartimento intravascular; inibem a ação da histamina, a síntese das prostaglandinas e a ação dos ativadores do plasminogênio. Os GCs interferem na circulação de células imunes, diminuindo o número de linfócitos periféricos, principalmente linfócitos T, e inibem o acúmulo de neutrófilos no local da inflamação (BAMBERGER; SCHULTE; CHROUSOS, 1996; BAXTER, 1990; BAXTER, 1992; BARNES, 1998).

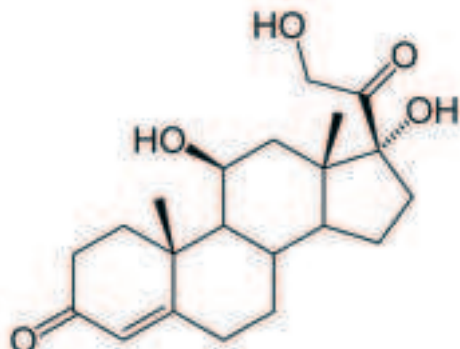
### OSTEOPOROSE

Tecido ósseo

O osso é um tecido dinâmico e que se remodela por toda a vida do indivíduo (SIMON, 2005). A função mecânica deste órgão inclui a proteção de estruturas vitais e suporte para os tecidos moles (BARON, 2002). Entretanto, o osso contém uma matriz mineralizada, a matriz óssea, que funciona como reserva de íons, principalmente cálcio e fosfato, para a manutenção da homeostase sérica (BARON, 2002; SIMON, 2005). É em consequência desta função orgânica que o osso precisa ser continuamente remodelado (PHAN; XU; ZHENG, 2004; LERNER, 2006). A remodelação óssea é, portanto, o mecanismo de manutenção do metabolismo ósseo, apresentado por um equilíbrio entre os processos de reabsorção e formação óssea, realizados por células ósseas especializadas (SIMON, 2005; NAKAMURA *et al.*, 2007). Porém, na osteoporose, condição patológica caracterizada por progressiva perda de massa óssea, ocorre um relativo aumento da reabsorção em relação à formação óssea (OURSLETER *et al.*, 1993; SIMON, 2005; NAKAMURA *et al.*, 2007).

A matriz de tecido ósseo é constituída por uma porção

**Figura 1.** Desenho esquemático representando a estrutura química do Cortisol (Glicocorticoide).



Fonte: (BUTTGEREIT *et al.*, 1999).

inorgânica, que corresponde a 50% do seu peso. Esta porção inorgânica é formada por íons cálcio e fosfato, em sua maioria, formando um cristal que tem a estrutura semelhante à hidroxiapatita, envolto por uma capa de hidratação que facilita a troca de íons entre o cristal e o líquido intersticial. Assim, o tecido ósseo funciona como reserva destes íons, controlando a liberação dos mesmos nos líquidos corporais (SODEK; MCKEE, 2000; KATCHBURIAN; ARANA, 2004).

A matriz óssea também é composta por proteínas colágenas e por proteoglicanas e glicoproteínas (proteínas não colágenas) (SODEK; MCKEE, 2000; KATCHBURIAN; CERRI, 2002; SIMON, 2005). O colágeno do tipo I, que constitui cerca de 90% dos componentes da matriz orgânica, além dos colágenos dos tipos III, X e XI constitui as proteínas colágenas da matriz (KATCHBURIAN; CERRI, 2002). A maioria das proteínas não colágenas é produzida pelos osteoblastos, ainda que algumas sejam proteínas plasmáticas incorporadas à matriz óssea, tal como a glicoproteína-a2-HS, sintetizada no fígado. A proteína mais abundante é a osteocalcina (proteína óssea GLA) que está envolvida na estabilização da hidroxiapatita, na absorção de cálcio e regulação da formação óssea; mas podem ser citadas também: a osteonectina, osteopontina (sialoproteína óssea I), sialoproteína óssea II, fibronectina, fatores de crescimento e proteínas ósseas morfogenéticas (BMP) (BARON, 2002; SIMON, 2005).

O conteúdo celular do osso é constituído por células com função específica e a ação combinada e coordenada que ocorre entre estas células é responsável pela homeostase do tecido ósseo. Uma destas células é o osteoclasto, responsável pela reabsorção óssea, e a outra é o osteoblasto, responsável pela formação da matriz óssea (SODEK; MCKEE, 2000; KATCHBURIAN; CERRI, 2002). Ambas as células compreendem a unidade básica multicelular que realiza funções opostas e complementares no processo de remodelação óssea, processo pelo qual o osso é substituído por tecido ósseo neoformado (JILKA, 1998; MANOLAGAS; KOUSTENI; JILKA, 2002; NOTELOVITZ, 2002).

A remodelação óssea é constante na vida do indivíduo (LERNER, 2006) e inicia-se na vida fetal (RAISZ, 1999). Enquanto jovem, o indivíduo necessita deste processo para manter a forma durante o crescimento e, enquanto adulto, apesar de tornar-se um processo fisiológico e lento, é essencial para manutenção da integridade estrutural (QUINN; GILLESPIE, 2005; VÄÄNÄNEN, 2005) e para o metabolismo do tecido ósseo (RAISZ, 1999). A remodelação óssea é regulada por fatores locais (citocinas, prostaglandinas e proteínas) e sistêmicos (hormônios como estrógeno e PTH - hormônio da paratireoide) (RAISZ, 1999; SIMON, 2005).

Os eventos ocorridos no ciclo de remodelação são etapas reguladas e que tem a seguinte sequência: ativação, reabsorção e formação (ROBLING; CASTILLO; TURNER, 2006). A etapa inicial envolve a interação de

células precursoras de osteoblastos e osteoclastos, que induz à diferenciação, migração e fusão de um grupo de pré-osteoclastos, promovendo a ativação destas células. Estes osteoclastos, recém diferenciados, iniciam a reabsorção de uma área da superfície óssea. Entretanto, antes de começar a etapa de formação, existe uma fase de "inversão", ainda não totalmente compreendida. Durante esta fase, ocorre a degradação de colágeno e deposição de proteoglicanas, formando uma "linha cimentante". Ocorre também a liberação de fatores de crescimento para iniciar a fase de formação. Em seguida, pré-osteoblastos são ativados, proliferam-se, diferenciam-se em osteoblastos e começam a formar matriz óssea na área previamente reabsorvida (RAISZ, 1999; BARON, 2002).

Fatores locais e hormônios sistêmicos controlam o recrutamento, replicação e atividade dos osteoblastos e osteoclastos. Os hormônios agem direta ou indiretamente nestas células alterando síntese, atividade e ativação de receptores de fatores locais ou ativação de proteínas específicas que modulam os efeitos destes fatores. Fatores de crescimento, citocinas, prostaglandinas e leucotrienos, por sua vez, fazem parte dos fatores produzidos localmente que regulam estas células (SIMON, 2005).

O hormônio da paratireoide (PTH), por exemplo, estimula a reabsorção óssea pelo aumento da atividade osteoclástica. Ele estimula a produção de RANKL (ligante do receptor ativador do fator nuclear  $\kappa$ ) que interage com o seu receptor RANK (receptor ativador do fator nuclear  $\kappa$ ), presente nos osteoclastos maduros ativando a reabsorção óssea (RIGGS, 2000; MIYAZAKI ., 2004) e nas células precursoras de osteoclastos, ativando a diferenciação celular (AUBIN; BONNELLYE, 2000; HOFBAUER; HEUFELDER, 2001; LIANG et al., 2008). O PTH também inibe diretamente a síntese de colágeno via osteoblasto, contudo, estimula a produção local de fator de crescimento de insulina (IGF), que, paradoxalmente, diminui a síntese de matriz (SIMON, 2005).

A calcitonina é outro hormônio que via receptores em osteoclastos inibe a reabsorção óssea (SIMON, 2005). O estrógeno, por sua vez, também inibe a diferenciação, a atividade destas células (AUBIN; BONNELLYE, 2000; RIGGS, 2000) e induz diretamente apoptose via receptores em osteoclastos (CRUSOÉ-SOUZA, 2009). Este hormônio estimula a produção de OPG (osteoprotegerina) pelos osteoblastos, uma glicoproteína com alta afinidade a RANKL, que funciona como um "decoy receptor" para a ligação RANK/RANKL (AUBIN; BONNELLYE, 2000; RIGGS, 2000; QUINN; GILLESPIE, 2005), inibindo, assim, a reabsorção óssea (RIGGS, 2000). A formação, ativação e sobrevivência dos osteoclastos, portanto, são potenciais alvos da regulação da atividade de reabsorção óssea. O PTH, a vitamina D<sub>3</sub>, IL-1, IL-6, TGF- $\alpha$  e o TNF- $\alpha$  estimulam a atividade de reabsorção dos osteoclastos, enquanto que a calcitonina, TGF- $\beta$ , estrógeno e interferon- $\gamma$  inibem a

atividade destas células (SODEK; MCKEE, 2000).

A osteoporose é uma doença óssea sistêmica caracterizada por alterações da quantidade e qualidade do osso, que resultam na diminuição da resistência e aumento da fragilidade ósseas, levando o indivíduo a um maior risco de fratura (PATRÍCIO *et al.*, 2006; CAPLAN; SAAG, 2009). A osteoporose é uma doença comum no processo de envelhecimento, ocorrendo com maior frequência nas mulheres após a menopausa, processo biológico normal do organismo feminino, caracterizado pela interrupção do ciclo menstrual (BALASH, 2003). Nesta condição, a mulher adulta apresenta uma diminuição do nível de estrógeno (RIGGS, 2000; MANOLAGAS; KOSTENI; JILKA, 2002; QUINN; GILLESPIE, 2005; LIANG *et al.*, 2008), observação que propiciou o uso da terapia de reposição de estrógeno para prevenção da osteoporose na menopausa (COMPSTON, 2001; BALASCH, 2003). No entanto, indivíduos submetidos a tratamento com glicocorticoide por longo período de tempo desenvolvem osteoporose secundária. Esta osteoporose induzida por glicocorticoides é causada por uma redução da massa óssea provocada por diversos fatores que levam a um aumento da reabsorção em relação à formação óssea (PATRÍCIO *et al.*, 2006; CAPLAN; SAAG, 2009). Entretanto, em geral, se aceita que a diminuição da formação óssea seja o evento mais importante da osteoporose induzida por glicocorticoide. A exposição crônica do tecido ósseo a glicocorticoides determina a diminuição do número de osteoblastos tanto pela redução da osteoblastogênese quanto pelo aumento da apoptose de osteoblastos (MINISOLA *et al.*, 2008).

#### **FISIOPATOLOGIA DA OSTEOPOROSE INDUZIDA POR GLICOCORTICOIDE**

Apesar de seu potente efeito antiinflamatório, o uso sistêmico dos GCs está associado a muitos efeitos colaterais e reações adversas relacionadas à sua gama de atividades metabólicas. Dentre estas atividades, estes fármacos agem sobre o metabolismo dos açúcares, lipídios, proteínas, tem ação sobre o equilíbrio eletrolítico, o sistema hematopoético, atua sobre mecanismos psiquiátricos (comportamentais) e sobre o sistema músculo-esquelético. Os GCs aumentam a atividade dos osteoclastos, células ósseas responsáveis pela reabsorção óssea, promovendo um aumento da perda de massa óssea e diminuindo a função dos osteoblastos, células ósseas responsáveis pela formação da matriz óssea. Além disso, os GCs diminuem a absorção de cálcio, antagonizando os efeitos da vitamina D, promovem calciúria e um hiperparatireoidismo secundário pelo aumento do nível sérico de paratormônio. O efeito final desta série de eventos é uma pronunciada osteopenia e osteoporose, tanto mais intensa quanto mais acelerado for o período de crescimento (SCHIMMER; PARKER, 1996; ANDERSON, 1987; RIMSZA, 1974; STREETEN, 1975; SULLIVAN, 1982).

Os efeitos adversos dos GCs sobre o tecido ósseo foram descritos há mais de meio século atrás por Harvey Cushing. Atualmente, o problema atinge uma dimensão maior pelo diagnóstico de osteoporose ser mais frequente e pelo amplo uso, muitas vezes indiscriminado, dos análogos dos GCs para o controle de diversas doenças. Isto levou ao aparecimento marcante das fraturas, principalmente no esqueleto axial. O grau de perda óssea é mais acentuado em áreas com predominância de osso trabecular, tais como a coluna vertebral e costelas. A perda é menor nas diáfises dos ossos longos, que consistem primariamente de osso cortical compacto (CUSHING, 1932; EASTELL *et al.* 1998; LUKERT, 1996).

Estudos apontam que, aproximadamente, 30 a 50 % das pessoas que usam GCs por mais de 6 meses apresentam algum tipo de fratura, decorrente do efeito maléfico sobre o osso. Sendo este efeito mais comum entre mulheres na pós-menopausa e em crianças (MANOLAGAS; WEINSTEIN, 1999).

Os mecanismos pelos quais os GCs provocam osteoporose tem sido elucidados lentamente, principalmente devido à dificuldade de desvendar se o seu efeito sobre o sistema músculo-esquelético é dose dependente, se a duração do uso está diretamente associada ao aparecimento da doença e dos próprios fatores envolvidos na doença. Apesar destas dificuldades, alguns avanços na biologia celular puderam estabelecer formas de prevenir e tratar a osteoporose e consequentes fraturas induzidas por GCs (ZEGHBI; LAZARETTI-CASTRO, 1999).

Abu *et al.* (2000) demonstraram pela primeira vez a presença de receptores de glicocorticoides (GR $\alpha$ ) no osso humano *in situ*, o que sugere que algumas das ações dos GCs no osso sejam mediadas por tais receptores. Duas formas de atuação dos GCs sobre o tecido ósseo foram citadas, uma forma direta e outra indireta: os efeitos diretos estão relacionados à ação desta droga sobre as células ósseas e suas funções, como efeito final tem-se as já citadas osteopenia e osteoporose. Os efeitos indiretos devem-se à ação dos GCs sobre o metabolismo do cálcio e vitamina D, sobre a secreção dos hormônios sexuais e seus efeitos no tecido e sobre a produção de prostaglandinas e citocinas (RACKOFF; ROSEN, 1998; HAHN; MAZZAFERRI, 1995).

As ações diretas estão relacionadas à diminuição da atividade osteoblástica de formação óssea e síntese de colágeno e à diminuição da proliferação e diferenciação dessas células. Estudos recentes em camundongos e em seres humanos tem demonstrado que a diminuição da formação óssea e ósseo-necrose ocorrem devido à diminuição da osteoblastogênese, bem como pela promoção de apoptose dos osteoblastos e osteócitos, sendo esta última mais proeminente (WEINSTEIN *et al.*, 1998).

Os GCs tem efeitos sobre a transcrição de osteocalcina, a proteína não colágena mais abundante

no osso, e a expressão do colágeno tipo I (maior proteína estrutural da matriz óssea). Além de aumentar a degradação de colágeno, os GCs também reduzem a expressão do inibidor tecidual das metaloproteinases (WEINSTEIN et al., 1998).

Os GCs também são capazes de aumentar a aderência dos macrófagos ao osso por alterarem a superfície dos oligossacarídeos, facilitando a ação osteoclástica (EASTELL et al., 1998; LUKERT, 1996; CANALIS, 1996; DELANY; GABBITAS; CANALIS, 1995).

Um dos mecanismos indiretos que estão envolvidos na indução da osteoporose pelos GCs pode ser: a diminuição da absorção de cálcio a nível intestinal. Os GCs inibem a secreção hipofisária das gonadotrofinas, a secreção ovariana e testicular de estrógenos e testosterona e a secreção adrenal de androstenediona e dehidroepiandrosterona. A deficiência dos hormônios esteroides sexuais é uma causa estabelecida de osteoporose, e na osteoporose induzida por GC, este é um fator que pode agravar a perda óssea, somado a tantos outros fatores. Outros relatos na literatura indicam que os GCs inibem a produção de prostaglandina E2 no tecido ósseo, estando essa relacionada à síntese de proteínas colágenas e não-colágenas. Possuem também efeitos antagônicos aos dos fatores de crescimento semelhantes à insulina (IGF), já que envolve a síntese, liberação, ligação ao receptor ou a proteínas de ligação dos fatores de crescimento produzidos pelas células ósseas. Os IGF são importantes na manutenção da matriz óssea, portanto, mudanças em seu eixo são importantes na osteoporose induzida por GCs tanto *in vivo* como *in vitro* (LUKERT, 1996; CANALIS, 1996).

Os GCs agem sobre a síntese de TGF- $\beta$ , tendo esta citocina função de estímulo na produção de colágeno ósseo. Os CG impedem que a TGF- $\beta$  ligue-se ao seu receptor (LUKERT, 1996; CANALIS, 1996; RUSSEL, 1993).

GCs atuam aumentando a expressão do RANK-L e diminuindo a expressão da osteoprotegerina. Esta situação promoverá o início de uma rápida perda de massa óssea, a depender da dosagem e duração do tratamento. Há também aumento da expressão do fator estimulador de colônia CSF-1 e dos receptores de citocinas osteoclastogênicas do grupo das gp130. Portanto, ao mesmo passo que haverá estímulo da reabsorção óssea, haverá também redução na formação de massa óssea, pois GCs impedem a diferenciação de células medulares em osteoblastos, direcionando-as para a linhagem de adipócitos, bem como prejudicam a função dos osteoblastos já diferenciados (RAISZ, 1999; MAZZIOTI et al., 2007; GOURLAY; FRANCESCHINI; SHEYN, 2007; SILVERMAN, 2009; CAPLAN, 2009).

A formação de colágeno tipo I, principal componente da matriz extracelular celular também é inibida por GC, impedindo a atuação dos osteoblastos e inibindo a transcrição gênica do IGF-1 (fator de crescimento semelhante à insulina tipo 1), responsável pela indução

da síntese do colágeno tipo I, e por impedir a degradação do colágeno, o que reduz a matéria que seria posteriormente mineralizada. GCs favorecem a apoptose induzida de osteoblastos e osteócitos (MAZZIOTI et al., 2007; SILVERMAN, 2009).

Os GCs atuam no intestino reduzindo a absorção de cálcio; nos rins aumentando a excreção o que eleva a secreção de PTH; nas gônadas reduzindo a secreção de hormônios sexuais e nos músculos promovendo atrofia e diminuição da força muscular (ZIEGLER; KASPERK, 1998).

## DIAGNÓSTICO

### Radiológico

A medida de massa óssea é o método mais utilizado para diagnóstico de osteoporose, na radiologia observada, a desmineralização óssea evidente nos ossos da bacia e coluna vertebral com achatamento das vértebras; densidade óssea difusamente diminuída com deformidades esqueléticas (MILLER; GONÇALVES, 1999; HENRY, 2008).

### Bioquímico

Cálcio, fosfato e magnésio mensurados no plasma são marcadores de reabsorção e deposição óssea. PTH, calcitonina e 1,25-diidroxi-vitamina D são os hormônios relacionados a estes processos (HENRY, 2008). A reabsorção óssea promovida por osteoclastos promoverá elevação dos níveis séricos de fosfatase ácida tartarato-resistente banda 5 (HENRY, 2008; VIEIRA, 2007).

O cálcio sérico encontra-se nas formas ionizada e ligada a proteínas. A hipercalcemia sinaliza a necessidade de se dosar PTH. A hipercalcemia PTH não dependente auxilia no diagnóstico de osteoporose induzida por glicocorticoides (SARAIVA; LAZARETTI-CASTRO, 2002).

Um marcador inespecífico, mas auxiliar no diagnóstico de reabsorção óssea é a relação cálcio/creatinina na urina, corrigida pela excreção da creatinina. Hipercalcúria com relação maior que 0,11 Ca/mg de creatinina compromete o teste. A dosagem do cálcio urinário de 24 horas avalia excreção renal de cálcio. O valor de referência se aproxima de 4mg/kg de peso/24h. Variáveis como dieta, dosagem de hormônios reguladores de cálcio e função renal, devem ser observadas de modo a evitar interferentes (SARAIVA; LAZARETTI-CASTRO, 2002).

Moléculas ligadoras do colágeno tipo I possuem boa correlação com estudos histomorfométricos. Piridinolina e deoxipiridinolina formam ligações na entre moléculas de colágeno, e pela ação de proteases da reabsorção óssea, são liberadas na corrente sanguínea em sua forma livre e em porções ligadas a fragmentos terminais, que serão metabolizados nos rins, elevando a quantidade de formas livres na urina (SARAIVA; LAZARETTI-CASTRO, 2002).

## PREVENÇÃO E TRATAMENTO

O objetivo da prevenção e tratamento é impedir a ocorrência de futuras fraturas e estabilizar a massa óssea. Isso inclui uma dieta saudável e adequada (que proporcione ingestão de cálcio e vitamina D), atividade física regular, evitar o tabagismo, o consumo excessivo de álcool (CHRISTODOULOU; COOPER, 2003; MAZZIOTTI *et al.*, 2007) e cafeína (ADACHI; PAPAIOANNOU, 2005). As medidas farmacológicas no tratamento da osteoporose induzida por glicocorticoide envolvem a utilização de bifosfanatos, calcitonina, terapia de reposição de PTH (CHRISTODOULOU; COOPER, 2003; GOURLAY; FRANCESCHINI; SHEYN, 2007; CAPLAN; SAAG, 2009).

A ingestão de cálcio como suplemento alimentar por si só não tem maiores efeitos no aumento da densidade óssea mineral (GOURLAY; FRANCESCHINI; SHEYN, 2007). No entanto, a ingestão da vitamina D e do cálcio proporciona o aumento da densidade (ADACHI; PAPAIOANNOU, 2005; GOURLAY; FRANCESCHINI; SHEYN, 2007). A vitamina D tem papel coadjuvante no tratamento, ela aumenta a absorção intestinal de cálcio e a reabsorção renal do mesmo (MAZZIOTTI *et al.*, 2007; CANALIS *et al.*, 2007). O alfacalcidol, por exemplo, um análogo da vitamina D, é conhecido por este efeito duplo que, conseqüentemente, leva ao aumento da formação óssea e diminuição da reabsorção (MAZZIOTTI *et al.*, 2007). Além desse papel na homeostase cálcica, a vitamina D participa da manutenção da força e equilíbrio musculares (MAZZIOTTI *et al.*, 2007; CANALIS *et al.*, 2007). Os benefícios dos bifosfanatos para a osteoporose induzida por glicocorticoide tem sido descritos pelos seus efeitos anti-reabsortivos (ADACHI; PAPAIOANNOU, 2005; MINISOLA *et al.*, 2008). Eles são mais efetivos que a vitamina D na prevenção de perda óssea e fratura na osteoporose induzida por glicocorticoide, porém, devem ser suplementados com vitamina D e cálcio. O efeito primário do bifosfanato é a estabilização ou aumento da densidade óssea mineral. É recomendado, portanto, a utilização de bifosfanatos durante o tratamento com glicocorticoide (ADACHI; PAPAIOANNOU, 2005; MAZZIOTTI *et al.*, 2007; CANALIS *et al.*, 2007). Os mais estudados são: risedronato, alendronato, etidronato, clodronato e pamidronato. *In vitro*, os bifosfanatos tiveram efeito reverso ao efeito apoptótico dos glicocorticoides sobre os osteoblastos (ADACHI; PAPAIOANNOU, 2005). Além de seus efeitos antireabsortivos, sabe-se que os bifosfanatos inibem a apoptose de osteoblastos e osteócitos prolongando a sobrevivência destas células ósseas (MINISOLA *et al.*, 2008).

O estrógeno preserva massa óssea em mulheres pós-menopausa, mas nos casos de exposição à glicocorticoide, ele é um tratamento opcional. Tem sido um uso cuidadoso nestas condições pelos seus efeitos adversos (MAZZIOTTI *et al.*, 2007; CANALIS *et al.*, 2007). O efeito do PTH como indutor de IGF I (CANALIS *et al.*, 2007) e inibidor de apoptose de osteoblastos aumenta o número de osteoblastos no tecido. Nas condições de osteoporose induzida por glicocorticoide, portanto, ele

tem sido testado para ser utilizado como um indutor da função osteoblástica de formação óssea (MAZZIOTTI *et al.*, 2007; CANALIS *et al.*, 2007). Entretanto, a terapia hormonal ainda é pouco estudada no tratamento da osteoporose induzida por glicocorticoide e pouco se sabe sobre o seu efeito na redução da incidência de fraturas e aumento da massa óssea nestes pacientes (ADACHI; PAPAIOANNOU, 2005; PATRÍCIO *et al.*, 2006).

A calcitonina age na redução da reabsorção óssea via receptor específico em osteoclastos. Estudos avaliando a eficácia da calcitonina no tratamento de pacientes portadores de osteoporose induzida por glicocorticoide ainda são controversos (ADACHI; PAPAIOANNOU, 2005). Alguns demonstraram a prevenção da perda óssea em pacientes tratados com calcitonina (RIZZATO *et al.*, 1988; LUENG *et al.*, 1990). Outros observaram pouca eficácia do tratamento para massa óssea em relação ao uso de cálcio e vitamina D e bifosfanatos (SAMBROOK, 2005; HEALEY *et al.*, 1996). No entanto, foi demonstrado que o tratamento da calcitonina em pacientes com osteoporose induzida por glicocorticoide oferece um benefício adicional de alívio da dor associado a fraturas vertebrais (RINGE; WELZEL, 1987). Além disso, a calcitonina pode ser utilizada como terapia alternativa aos bifosfanatos em pacientes contra-indicados ou mal tolerados (PATRÍCIO *et al.*, 2006).

O íon flúor age como um potencial agente mitótico para osteoblastos (ADACHI; PAPAIOANNOU, 2005). Ele aumenta a massa mineral óssea na coluna vertebral, contudo, não oferece o mesmo efeito ao nível de quadril, por isso não reduz o risco de fratura (ADACHI; PAPAIOANNOU, 2005; PATRÍCIO *et al.*, 2006). Assim, o flúor é utilizado como terapia coadjuvante no tratamento da osteoporose induzida por glicocorticoide (ADACHI; PAPAIOANNOU, 2005).

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os efeitos dos GCs sobre o tecido ósseo é amplamente descrito na literatura, apesar de ainda não ser completamente elucidado. Os GCs agem sobre muitos mecanismos que induzem o desenvolvimento da osteoporose. Por outro lado, os GCs tem um espectro amplo para o tratamento de várias doenças, devido a suas propriedades imunossupressoras e antiinflamatórias. No entanto, a grande maioria das patologias tratáveis com GCs requerem tratamentos prolongados, levando assim aos efeitos colaterais. Analisando essas informações, o uso dos GCs pode tratar diversas patologias como também contribuir para as complicações provindas de doenças através da perda óssea. Faz-se necessário um controle mais rígido e cuidadoso sobre os pacientes que fazem uso desta medicação em especial os grupos de risco.

## REFERÊNCIAS

ABU, E. O. *et al.*. The localization of the functional glucocorticoid receptor á in human bone. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* v.85,n.2, p.883-889, 2000.

- ADACHI, J. D.; PAPAIOANNOU, A. In whom and how to prevent glucocorticoid-induced osteoporosis. **Best Pract. Res. Clin. Rheumatol.**, v.19, n.6, p. 1039-1064, 2005.
- ANDERSON P.O. Corticosteroid use by breast-feeding mothers. **Clin. Pharm.** v.6, n.6, p.445, 1987.
- AUBIN, J. E.; BONNELLY, E. Osteoprotegerin and its ligand: a new paradigm for regulation of osteoclastogenesis and bone resorption. **Osteoporos. Int.**, v. 11, n.11, p. 905-913, 2000.
- BALASCH, J. Sex steroids and bone: current perspectives. **Hum. Reprod. Update**, v. 9, n. 3, p. 207-222, 2003.
- BAMBERGER, C.M.; SCHULTE, H.M.; CHROUSOS, G.P. Molecular determinants of glucocorticoid receptor function and tissue sensitivity to glucocorticoids. **Endocr. Rev.** v.17, n.3, p.245-261, 1996.
- BARNES, P.J. Anti-inflammatory actions of glucocorticoids: molecular mechanisms. **Clin. Sci.** v.94, n.6, p.557-572, 1998.
- BARON, R. 2002. **Anatomy and ultrastructure of bone - histogenesis, growth and remodeling.** Clinical Relevance and Applications, 2006. Disponível em: <http://www.endotext.org/parathyroid/parathyroid1/index.html>
- BAXTER, J.D. Minimizing the side effects of glucocorticoids therapy. **Adv. Intern Med.** v.35, p.173-194, 1990.
- BAXTER, J.D. The effects of glucocorticoid therapy. **Hosp. Pract.**, v.15:27, n.9, p.111-114,115-118, 123, 1992.
- BUTTGEREIT, F. BRAND, M.D. BRUTMESTER, G-R. Equivalent doses and relative drug potencies for non-genomic glucocorticoid effects: a novel glucocorticoid hierarchy. **Biochem. Pharmacol.** v.58, n.2, p. 363-368, 1999.
- CANALIS, E. Mechanism of glucocorticoid action in bone: Implications to glucocorticoid-induced osteoporosis. **J. Clin. Endocrinol. Metab.** v.81, p.3441-3447, 1996.
- CANALIS, E. et al. Glucocorticoid-induced osteoporosis: pathophysiology and therapy. **Osteoporos. Int.**, v.18, p.1319-1328, 2007.
- CAPLAN, L.; SAAG, K.G. Glucocorticoids and the risk of osteoporosis. **Expert Opin. Drug Saf.**, v. 8, n.1, p. 33-47, 2009.
- CHRISTODOULOU, C.; COOPER, C. What is osteoporosis. **Postgrad. Med. J.**, v. 79, n.929, p.133-8, 2003.
- COMPSTON, J. E. Sex steroids and bone. **Physiol. Rev.**, v. 81, n.1, p. 419-447, 2001.
- COOPER, M.S. 11 $\beta$ -Hydroxysteroid dehydrogenase: a regulator of glucocorticoid response in osteoporosis. **J. Endocrinol. Invest.**, v.31, p. 16-21, 2008.
- CRUSOÉ-SOUZA, M. **Expressão de receptores de estrogênio beta e apoptose em osteoclastos de osso alveolar de ratas tratadas com estradiol.** 2009. 85f. (Mestrado em Ciências). Departamento de Morfologia, Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, 2009.
- CUSHING, H. The basophilic adenomas of the pituitary body and their clinical manifestation. **Bull Johns Hopkins Hosp.** v.50, p.137-195, 1932.
- DAMIANI, D. et al. Repercussions of corticotherapy: the cost-benefit ratio. **Pediatria (São Paulo)**, v.1, p.71-82, 2001.
- DELANY, A.; GABBITAS, B.; CANALIS, E. Cortisol down-regulates osteoblast alpha I procollagen mRNA by transcriptional and post-transcriptional mechanisms. **J. Cell. Biochem.**, v.57, n.3, p. 488-495, 1995.
- EASTELL, R. et al. An UK consensus group on management of glucocorticoid-induced osteoporosis: an update. **J. Intern. Med.** v.244, n.4, p.271-292, 1998.
- GOURLAY, M.; FRANCESCHINI, N.; SHEYN, Y. Prevention and treatment strategies for glucocorticoid-induced osteoporotic fractures. **Clin. Rheumatol.**, v.26, n. 2, p. 144-53, 2007.
- HAHN, B. H.; MAZZAFERRI, E. L. Glucocorticoid-induced osteoporosis. **Hosp. Pract.** v.15, n.8, p.45-56, 1995.
- HEALEY, J. H. et al. A randomized controlled trial of salmon calcitonin to prevent bone loss in corticosteroid-treated temporal arteritis and polymyalgia rheumatica. **Calcif. Tissue Int.** v.58, n.2, p.73-80, 1996.
- HENRY, J. B. **Diagnósticos clínicos e tratamento por métodos laboratoriais.** 20.ed. Barueri: Manole, 2008.
- HOFBAUER, L.C.; HEUFELDER, A. E. Role of receptor activator of nuclear factor- $\kappa$ B ligand and osteoprotegerin in bone cell biology. **J. Mol. Med.**, v.79, n.5-6, p.243-253, 2001.
- JILKA, R. L. Cytokines, bone remodeling, and estrogen deficiency: A 1998 Update. **Bone**, v. 23, n.2, p. 75-81, 1998.
- KATCHBURIAN, E.; ARANA, V. **Histologia e Embriologia Oral.** 2.ed. São Paulo: Guanabara Koogan, 2004.
- KATCHBURIAN, E.; CERRI, P. Formação e destruição óssea. In: Cardoso R, Gonçalves E. (Org). **Periodontia Cirurgia para Implantes.** 1.ed. São Paulo: Artes Médicas, 2002.
- LERNER, U. H. Bone remodeling in post-menopausal osteoporosis. **J. Dent. Res.**, v.85, n.7, p.584-595, 2006.
- LIANG, L. et al. Estrogen regulates expression of osteoprotegerin and RANKL in human periodontal ligament cells through estrogen receptor beta. **J. Periodontol.**, v.79, n.9, p.1745-1751, 2008.
- LUENG, M. et al. Treatment steroid-induced osteopenia with calcitonin in corticosteroid-dependent asthma. A one-year follow up study. **Am. Rev. Respir. Dis.** v.142, n.1, p.104-107, 1990.
- LUKERT, B. P. **Glucocorticoid and drugs-induced osteoporosis.** In: Favus MJ, editor. **Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism.** Lippincott- Raven Publishers, Philadelphia, 1996.
- MANOLAGAS, S.C.; KOUSTENI, S.; JILKA, R. L. Sex steroids and bone. **Recent Prog. Horm. Res.**, v.57, n.1, p.385-409, 2002.
- MANOLAGAS, S.C.; WEINSTEIN, R. S. New developments in the pathogenesis and treatment of steroid-induced osteoporosis. **J. Bone Miner. Res.**, v.14, n.7, p.1061-1066 1999.
- MAZZIOTTI, G. et al. Glucocorticoid-induced osteoporosis: clinical and therapeutic aspects. **Arq. Bras. Endocrinol. Metab.**, v.51, n.8, p.1404-1412, 2007.
- MILLER, O.; GONÇALVES, R. R. **Laboratório para o clínico.** 8. ed. São Paulo: Atheneu, 1999.
- MINISOLA, S. et al. Biochemical markers in glucocorticoid-induced osteoporosis. **J. Endocrinol. Invest.**, v.31, p.28-32, 2008. Suplemento.
- MIYAZAKI, T. et al. Changes in receptor activator of nuclear factor- $\kappa$ B, and its ligand, osteoprotegerin, bone-type alkaline phosphatase, and tartrate-resistant acid phosphatase in ovariectomized rats. **J. Cell. Biochem.**, v.93, n.3, p.503-512, 2004.
- NAKAMURA, T. et al. Estrogen prevents bone loss via estrogen receptor alpha and induction of fas ligand in osteoclasts. **Cell.**, v.130, n.5, p.811-823, 2007.
- NOTELOVITZ, M. Androgen effects on bone and muscle. **Fertil Steril.** v.4, p.34-41, 2002. Suplemento.
- OUSLER, M. J. et al. Estrogen modulation of avian osteoclast lysosomal gene expression. **J. Endocrinol.** v.132, n.3, p.1371-1380, 1993.
- PATRÍCIO, J. P. et al. Osteoporose induzida por corticoides. **ArqMed.** v.20, n.5-6, p.173-178, 2006.

- PHAN, T.C.; XU, J.; ZHENG, M. H. Interaction between osteoblast and osteoclast: impact in bone disease. **Histol. Histopathol.** V.19, n.4, p.1325-1344, 2004.
- QUINN, J. M.; GILLESPIE, M.T. Modulation of osteoclast formation. **Biochem. Biophys. Res. Commun.** v.328, n.3, p.739-745, 2005.
- RACKOFF, P. J.; ROSEN, C. J. Pathogenesis and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. **Drugs & Aging**, v. 12, p.477-484, 1998.
- RAISZ, L.G. Physiology and pathophysiology of bone remodeling. **Clin. Chem.** v.45, n.8B, p.1353-1358, 1999.
- RIGGS, B. L. The mechanism of estrogen regulation of bone resorption. **J. Clin. Invest.** v.106, n.10, p.1203-1204, 2000.
- RIMSZA M. H. Complications of corticosteroid therapy. **Am. J. Dis. Child.**, v.132, p.806-810, 1974.
- RINGE, J. D.; WELZEL, D. Salmon calcitonin in the therapy of corticoid-induced osteoporosis. **Eur. J. Clin. Pharmacol.**, v.33, n.1, p.35-39, 1987.
- RIZZATO, G. et al.. Prednisone-induced bone loss in sarcoidosis: a risk specially frequent in postmenopausal women. **Sarcoidosis**, v.5, n.2, p;93-98, 1988.
- ROBLING, A. G.; CASTILLO, A. B.; TURNER, C.H. Biomechanical and molecular regulation of bone remodeling. **Annu. Rev. Biomed. Eng.** v.8, p.455-498, 2006.
- RUSSELL, R.G.G. Cellular regulatory mechanisms that may underlie the effects of corticosteroids on bone. **Br. J. Rheumatol.** v.32, p.6-10, 1993. Suplemento.
- SAMBROOK, P.M. How to prevent steroid induced osteoporosis. **Ann. Rheum. Dis.**,v.64, p.176-178, 2005.
- SARAIVA, G..L.; LAZARETTI-CASTRO, M. Marcadores bioquímicos da remodelação óssea na prática clínica. **Arq. Bras. Endocrinol. Metab.** v.46, n.1 p.72-78, 2002.
- SCHIMMER, B. P. PARKER, K. L. **Adrenocorticotrophic hormone: adrenocortical steroids and their synthetic analogs; inhibitors of the synthesis and actions of adrenocortical hormones.** In: Hardman JG, Lembird LE, Molinoff PB, Rudden RW, Goodman AG, editors. The pharmacological basis of therapeutics. 9th ed. New York: McGraw Hill; 1996.
- SILVERMAN, S.T. Glucocorticoid-induced osteoporosis. **Curr. Osteoporos. Rep.** v. 7, n. 1, p. 23-26, 2009.
- SIMON, L. Osteoporosis. **Clin. Geriatr. Med.** v.21, p.603-629, 2005.
- SODEK, J.; MCKEE, M. D. Molecular and cellular biology of alveolar bone. **Periodontol.** 2000. v.24, p.99-126, 2000.
- STREETEN, D.H.V. Corticoesteroid therapy, complications and therapeutic indications. Part II. **J.A.M.A.**, v.232, p.1046-1051, 1975.
- SULLIVAN J.N. Saturday conference: steroid withdrawal syndromes. **South Med. J.**, v.75, p.726-733, 1982.
- VÄÄNÄNEN, K. Mechanism of osteoclast mediated bone resorption – rationale for the design of new therapeutics. **Adv. Drug Deliv. Rev.** v.57, n.7, p.959-971,2005.
- VIEIRA, J.G.H. Diagnóstico laboratorial e monitoramento das doenças osteometabólicas. **J.Bras. Patol. Med. Lab.**, v.43, n.2 , p.75-82, 2007.
- WADE, C.F. et al.. Upon-admission: adrenal steroidogenesis is adapted to the degree of illness in intensive care unit patients. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, v.67, n.2, p.223-227, 1998.
- WEINSTEIN, R. S. et al.. Inhibition of osteoblastogenesis and promotion of apoptosis of osteoblasts and osteoclasts by glucocorticoids: Potential mechanisms of their deleterious effects on bone. **J. Clin. Invest.** v.102, n.2, p.274-282, 1998.
- ZEGHBI, V.; LAZARETTI-CASTRO, M. Osteoporose induzida por Glicocorticoide. **Arq. Bras. Endocrinol. Metab.**, v.43, p.445-452, 1999.
- ZIEGLER, R.; KASPERK, C. Glucocorticoid-induced osteoporosis: prevention and treatment. **Steroids**, v. 63, n.5-6, p.344-348, 1998.