

*Ana Flávia de C. Ribeiro
Rogéria Serakides
Vera Alvarenga Nunes
Cristiana Moreira da Silva
Natália de Melo Ocarino*

*Setor de Patologia do
Departamento de Clínica e
Cirurgia Veterinárias da
Universidade Federal de Minas
Gerais, Belo Horizonte, MG.*

*Recebido em 20/08/02
Revisado em 23/01/03 e 28/05/03
Aceito em 30/05/03*

RESUMO

Apesar da dedicação incessante dos pesquisadores no estudo da osteoporose, muito ainda necessita ser elucidado. A deficiência dos esteróides sexuais, principalmente a de estrógeno, é considerada a principal causa de osteoporose, embora existam inúmeros outros fatores envolvidos. O hipertireoidismo, por exemplo, é considerado um dos fatores de risco para indução ou agravamento da osteoporose e tem despertado o interesse para o estudo dos efeitos de T3 e T4 sobre o metabolismo ósseo. Embora o hipotireoidismo e a afuncionalidade das gônadas seja uma associação freqüente na mulher, a hipofunção da tireóide não é considerada fator de risco para a osteoporose da menopausa. Assim, o estudo da inter-relação entre os distúrbios endócrinos, tão comuns na idade avançada, e a osteoporose é fundamental, pois deste conhecimento poderão advir meios de controle e tratamento adequados, bem como a definição da real natureza do distúrbio ósseo. O objetivo desta revisão é apresentar e discutir alguns aspectos da osteoporose e sua inter-relação com os distúrbios endócrinos da tireóide e das gônadas. **(Arq Bras Endocrinol Metab 2003;47/3:228-236)**

Descritores: Osteoporose; Hipotireoidismo; Hipertireoidismo; Hipogonadismo

ABSTRACT

Osteoporosis and the Endocrine Disturbances of Thyroid and Gonads.

Despite the incessant dedication of the researchers to the study of osteoporosis, a lot still needs to be elucidated. The deficiency of sexual steroids, mainly of estrogen, is considered the main cause of osteoporosis, although a number of other factors are involved. Hyperthyroidism, for instance, is considered a risk factor for induction or aggravation of osteoporosis and has risen the interest in the study of the effects of T3 and T4 on osseous metabolism. Although hypothyroidism and gonadic dysfunction are frequently associated in women, thyroid hypofunction is not considered as a risk factor for postmenopausal osteoporosis. Thus, the study of the inter-relationship between endocrine disturbances, so common in advanced age, and osteoporosis is fundamental. Adequate means of control and treatment may result from this knowledge, as well as a definition of the real nature of the bone disturbance. The aim of this review is to present and discuss some aspects of osteoporosis and its inter-relation with the endocrine dysfunctions of the thyroid and the gonads. **(Arq Bras Endocrinol Metab 2003;47/3:228-236)**

Keywords: Osteoporosis; Hypothyroidism; Hyperthyroidism; Hypogonadism

COM O AUMENTO DA EXPECTATIVA de vida do homem, as doenças crônico-degenerativas destacam-se como fator limitante de sua qualidade. Dentre essas doenças, a osteoporose, com sua elevada frequência, tem fundamental importância em saúde pública (1,2).

Num conceito morfopatogenético, a osteoporose é uma doença metabólica generalizada, caracterizada por menor aposição óssea decorrente de insuficiência osteoblástica (3). No entanto, o termo osteoporose tem sido aplicado com conceitos diferentes e, às vezes, inadequados. É comum considerar osteoporose e osteopenia como sendo a mesma coisa, ou afirmar que osteoporose é um estágio mais grave da osteopenia (4). O termo osteopenia (osteo = osso; penia = pouco) seria adequadamente empregado para caracterizar qualquer diminuição da massa óssea, seja decorrente da diminuição da aposição ou do aumento da reabsorção ou da mineralização deficiente da matriz ou da necrose óssea. Assim, além da osteoporose, a osteodistrofia fibrosa generalizada, o raquitismo, a osteomalacia e a osteonecrose metabólica são também doenças osteopênicas (3).

Grande atenção é dada à osteoporose da mulher por afetar aproximadamente um terço da população feminina após a menopausa (5), e por se constituir na desordem osteometabólica mais prevalente nos países desenvolvidos (2,6,7). Embora seja mais freqüente em mulheres, a osteoporose vem sendo diagnosticada cada vez mais em homens em todo o mundo, e isso tem sido também objeto de maiores investigações (8,9).

Fala-se muito do papel da deficiência dos esteróides sexuais na gênese da osteoporose humana (1,7), mas postula-se que a predisposição genética, inatividade física, deficiência de vitamina D e as disfunções tireoidianas constituem os fatores de risco para a osteoporose (10,11).

O Tecido Ósseo e a Osteoporose

O osso é um tecido metabolicamente ativo que está em constante renovação. Isso mantém sua integridade estrutural e a homeostasia mineral (1,12,13), ambas dependentes do equilíbrio entre os processos anabólico (aposição) e catabólico (reabsorção). A perda desse equilíbrio altera a matriz e a mineralização ósseas (14).

Apesar de sofrer a influência da dieta, dos estímulos físicos e de fatores genéticos, o controle do metabolismo ósseo é feito por hormônios, fatores de crescimento, citocinas e pela comunicação celular (12,14). O paratormônio (PTH), a calcitonina (CT) e a vitamina D são os principais reguladores da homeostasia mineral (15), enquanto o estrógeno, os

andrógenos, a tiroxina e a triiodotironina influenciam o metabolismo ósseo, controlando, de forma diferenciada, a reabsorção e a aposição ósseas (1,12-14).

Ao longo da vida vão sendo acumulados desequilíbrios entre os dois processos metabólicos, principalmente em função da manutenção da calcemia. Havendo aceleração do processo catabólico, a perda de osso acaba por se instalar, principalmente se fatores inibidores da aposição óssea, como os inerentes à senescência (síntese protéica deficiente, déficit hormonal, absorção deficiente de nutrientes etc.), estejam associados. A indubitável consequência disso é a osteoporose (1,4,12-14).

A Deficiência dos Hormônios Sexuais na Gênese da Osteoporose

Após cessar a produção dos hormônios sexuais, a massa óssea da mulher diminui rapidamente nos primeiros 10 anos e lentamente nos anos subseqüentes (16,17), havendo, a cada ciclo de remodelação óssea, menor quantidade de osso formado e maior quantidade de osso reabsorvido (1,4,16). Já no homem, a diminuição da massa óssea se dá de forma lenta e progressiva (17).

Os hormônios sexuais femininos atuam na remodelação óssea (1) por mecanismos ainda não totalmente elucidados (12). A presença de receptores para o estrógeno nos osteoblastos, osteócitos e nas células osteoprogenitoras da medula óssea sugere efeito direto desse hormônio sobre o osso (7,18). O estrógeno regula, nos osteoblastos, a expressão dos genes que codificam o colágeno tipo I, a fosfatase alcalina, osteopontina, osteocalcina e osteonectina. Ele aumenta a diferenciação dos osteoblastos (14,19) e exerce efeito estimulatório sobre a síntese e mineralização da matriz óssea (14,18,20). Além disso, o estrógeno estimula a apoptose dos osteoclastos (21) e mantém os osteócitos viáveis, havendo na sua deficiência aumento da taxa de apoptose dessas células (14,18). A síntese de interleucinas [IL-1 β , IL-6, fator de necrose tumoral alfa (TNF α)], prostaglandina (PGE2) e do fator estimulador de macrófagos, importantes agentes reabsortivos, é inibida pelo estrógeno. Já a síntese de antagonistas dos receptores para IL-1, de proteínas ligantes dos fatores de crescimento semelhante à insulina (IGFBP-4) e de proteínas ósseas morfogenéticas (MFP-2 e MFP-6) é estimulada pelo estrógeno e representam importantes mediadores da ação anabólica desse hormônio sobre o tecido ósseo (22,23).

A presença de receptores para os andrógenos nos osteoblastos e osteócitos (17,24) e a comprovada

conversão da testosterona em diidrotestosterona no osso apontam para a participação direta também dos esteróides sexuais masculinos no metabolismo do tecido ósseo (7,25). Mas parece que o principal mecanismo pelo qual a testosterona atua no osso é mediado por sua transformação em estrógeno, pela ação de uma aromatase (24,26). Os osteoblastos possuem uma série de enzimas, tais como a 20-alfa-hidroxiesteróide desidrogenase (HSD), a 7-alfa-hidroxilase e a 17-beta-HSD, que metabolizam os andrógenos e regulam a responsividade do osso à ação deles (27). Com o uso das técnicas de biologia molecular, uma variedade de efeitos diretos e indiretos dos andrógenos sobre as células ósseas foi identificada. Os andrógenos inibem a diferenciação dos osteoclastos, estimulam a aposição e a mineralização da matriz óssea (28), por promover a proliferação e diferenciação dos osteoblastos (26) e controlam a síntese de várias citocinas com ação parácrina e autócrina no osso, tais como as interleucinas (IL-1 β e IL-6), fatores de crescimento semelhantes à insulina (IGFs), prostaglandina (PGE₂) e o fator de crescimento tumoral beta (TGF- β) que podem, em parte, ser responsáveis pelo efeito anabólico e anti-reabsortivo dos andrógenos (29). Semelhante ao que ocorre na mulher, a perda da função endócrina dos testículos também resulta em desequilíbrio entre os processos anabólico e catabólico e no desenvolvimento de osteoporose no homem (7,25).

O estrógeno parece inibir indiretamente a reabsorção óssea, ao regular a síntese e a liberação de citocinas, prostaglandinas e de fatores de crescimento (1,12,30). A interleucina 6 (IL-6) é uma citocina produzida pelos osteoblastos e pelas células da medula óssea, importante no processo catabólico do osso e que tem sua expressão inibida pelo estrógeno. Ela é um dos fatores responsáveis pelo aumento da reabsorção óssea quando da deficiência desse esteróide. Acredita-se também que o estrógeno iniba a ação do PTH (30), sugerindo que o aumento da reabsorção óssea no hipogonadismo também seja mediado pelo PTH (20).

Na deficiência dos esteróides sexuais, a diminuição da massa óssea também parece ser decorrente da redução da absorção intestinal do cálcio. Há uma ação direta do estrógeno sobre a mucosa intestinal (30-34) e uma ação indireta, mediada pela vitamina D (20,30). Na deficiência de estrógeno, há diminuição dos receptores da vitamina D no intestino (4,20) e menor conversão renal do 25 hidroxicalciferol (25OHD₃) em 1,25 dihidroxicalciferol (1,25(OH)₂D₃), a forma ativa da vitamina D. Assim, no hipogonadismo, espera-se menor formação da pro-

teína ligante do cálcio, o que diminui sua absorção intestinal (35). O resultado disso é a hipocalcemia, pelo menos em algum momento da deficiência dos hormônios sexuais (36). Por ser o cálcio o principal regulador da atividade da paratireóide (37), na hipocalcemia há aumento da secreção de PTH e conseqüente aumento da reabsorção óssea para restabelecimento da isocalcemia (37,38). De fato é isso que parece ocorrer, pois algum tempo depois de instalada a hipocalcemia da castração há pronta compensação dos valores plasmáticos de cálcio (36). No entanto, a ação do PTH como mediador da perda óssea do hipogonadismo ainda é discutida (39).

O PTH é um dos principais reguladores da homeostasia do cálcio, estimulando no osso a osteólise osteocítica e a osteoclasia e inibindo a mineralização da matriz óssea (37,38). A maioria dos pesquisadores afirma que a osteopenia da castração não é mediada pelo PTH (40,41). Entretanto, existem suspeitas de que haja maior responsividade do osso ao PTH, e que por isso ele estaria envolvido na perda óssea da menopausa (25,39,42). A suspeita aumenta pela semelhança entre as alterações ósseas de ratas ovariectomizadas e de ratos tratados com PTH (43) e pela menor perda óssea em mulheres na menopausa e portadoras de hipoparatiroidismo (44).

A progesterona também é reconhecida como hormônio importante no metabolismo ósseo e mineral (14), mas sua ação sobre o osso ainda é pouco conhecida (14,17). Ela estimula a proliferação e diferenciação das células osteoprogenitoras e atua diretamente nos osteoblastos (45), estimulando a aposição e a mineralização ósseas (4,7,14). Assim, no hipoprogesteronismo, a osteopenia seria decorrente da diminuição da aposição óssea (14,16,46,47). O estrógeno também induz a expressão do gene que codifica a síntese dos receptores para progesterona nos osteoblastos e, mediado por esse mecanismo, postula-se que ele estimularia indiretamente a síntese de matriz óssea (48). Recentemente foi comprovado que a osteoprotegerina (OPG) é um membro da família de receptores para o fator de necrose tumoral (TNF) presente nos osteoblastos, que inibe a reabsorção óssea por impedir a diferenciação e a atividade dos osteoclastos (49). Ao contrário da progesterona, o estrógeno estimula a síntese de OPG. Postula-se que essa seja uma das explicações pela qual a ação principal do estrógeno sobre o osso seja a de inibir a reabsorção óssea, enquanto a progesterona parece ter sua ação mais centrada na síntese de matriz óssea (50).

Na osteoporose humana, além da redução do processo anabólico (17), parece haver aumento do

catabolismo ósseo (1,21,30) e grande importância é dada hoje à reabsorção óssea como fator indutor da osteoporose (25). De fato, o termo osteoporose parece ser insuficiente para denominar todas as alterações ósseas que ocorrem na menopausa. Segundo alguns autores, além da osteoporose há também alterações características da osteodistrofia fibrosa generalizada ou hiperparatireoidismo em ratas castradas (30,51).

As Disfunções Tireoidianas na Gênese da Osteoporose

Enquanto as conseqüências clínicas e bioquímicas das disfunções tireoidianas no metabolismo ósseo e mineral são bem elucidadas, a ação molecular dos hormônios da tireóide sobre as células ósseas é pouco estudada. A tiroxina (T4) e a triiodotironina (T3), exercem profunda influência no metabolismo ósseo (52-57) e na homeostasia do cálcio e fósforo (58). A presença de receptores nucleares nos osteoblastos, osteócitos (46,57,59) e osteoclastos (59-61) sugere que a ação dos hormônios tireoidianos sobre o osso é direta, embora eles possam agir indiretamente, já que estimulam a síntese de fatores de crescimento, citocinas e outros hormônios (58,59,62,63).

Assim, da mesma forma que os esteróides sexuais, T3 e T4 também estimulam a expressão de genes nos osteoblastos para a produção de colágeno, osteocalcina (14,46,64,65) e fatores de crescimento semelhantes à insulina (IGFs), importantes para a aposição óssea (46,59). Os genes que codificam a síntese de receptores para IGF-1 e para proteínas ligantes de IGF são os principais alvos da ação dos hormônios tireoidianos nos osteoblastos, o que pode explicar, em parte, o efeito anabólico desses hormônios sobre o osso (66). Além do mais, há receptores para os hormônios tireoidianos nas células da medula óssea, precursoras da linhagem osteoblástica (67), fato esse que talvez explique o porquê do aumento da celularidade da medula óssea e a hiperplasia osteoblástica no osso de ratas hipertireóideas (47). Os hormônios tireoidianos também estimulam a síntese e a atividade da fosfatase alcalina (68), mediadora da aposição e mineralização ósseas (69).

Apesar de haver receptores para os hormônios tireoidianos nos osteoclastos (60,61), a reabsorção óssea estimulada por T3 parece ser indireta e mediada por mecanismos que ainda não foram bem elucidados (46,70,71). Recentemente, verificou-se a possibilidade da IL-6 mediar o aumento da reabsorção óssea do hipertireoidismo, mas ficou comprovado que os valores séricos de IL-6 em pacientes hipertireóides não se

correlacionam com o dos marcadores da remodelação óssea (72). Postula-se que os hormônios tireoidianos estimulam a diferenciação dos osteoclastos mediada pela interação com os osteoblastos. Recentemente, as bases moleculares dessa interação foram elucidadas, e verificou-se que agentes reabsortivos, tais como o PTH, $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, TNF- α e as interleucinas, induzem a expressão de um receptor ativador do fator nuclear ligante κB (RANKL), molécula chave para a formação dos osteoclastos. T3 induz a expressão de RANKL *in vitro*, mas esse efeito somente é amplificado quando se adiciona $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ em meio de cultivo com osteoblastos, sugerindo interação dos hormônios tireoidianos com a vitamina D no mecanismo de reabsorção óssea (73). No entanto, ainda se conhece pouco sobre os mecanismos envolvidos na ação catabólica dos hormônios tireoidianos sobre o osso.

A deficiência dos hormônios tireoidianos reduz o metabolismo geral e afeta diretamente o recrutamento, a diferenciação, a maturação e o metabolismo das células responsáveis pela aposição, mineralização e reabsorção ósseas (52,53,68,74,75). A redução da aposição óssea, no hipotireoidismo, se dá por interferência direta (52), já que T3 e T4 estimulam a expressão de genes nos osteoblastos para a produção de colágeno e osteocalcina (14,46,64), importantes na aposição óssea (46,59). Mas a ação dos hormônios tireoidianos sobre a síntese de matriz óssea pode ser também indireta e resultante da manutenção da concentração plasmática do hormônio do crescimento (GH) e do aumento de IGF-1 (59,76). Os hormônios tireoidianos agem na síntese do GH (77), havendo, no hipotireoidismo, redução da sua concentração plasmática (59,76,77). Além disso, o GH e a T3 regulam a síntese hepática do IGF-1 e a T3 estimula sua produção nos osteoblastos (57,59). Assim, o IGF-1 é considerado como o principal mediador da ação anabólica dos hormônios tireoidianos, aumentando a proliferação e diferenciação dos osteoblastos, bem como a síntese de proteínas colagênicas e não colagênicas (57,59,78).

A diminuição da mineralização óssea na deficiência dos hormônios tireoidianos parece ser decorrente da redução dos valores plasmáticos de cálcio e fósforo (54,79). No hipotireoidismo, a absorção intestinal de cálcio é reduzida (80), já que os hormônios tireoidianos são necessários no transporte intestinal do cálcio e do fósforo mediado pelo $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ (81,82). T3 e T4 também aumentam a absorção intestinal do fósforo mediada por gradiente de concentração dependente do sódio (82) e, nos rins, os hormônios tireoidianos estimulam o co-transporte Na^+/Pi , proporcionando aumento da reabsorção tubular de fósforo (83,84).

Existe relação entre a ação da tireóide e das paratireóides sobre o osso no hipotireoidismo (85). Postula-se que o tecido ósseo, na deficiência dos hormônios tireoidianos, seja resistente ao PTH, pois, a despeito da hiperatividade das paratireóides, há diminuição da reabsorção óssea (86-88). No entanto, recentemente foi demonstrado que, no hipotireoidismo, o osso responde à hiperatividade das paratireóides com incremento da atividade reabsortiva dos osteócitos profundos (89). Mesmo assim, a participação do PTH como mediador das alterações ósseas no hipotireoidismo ainda é discutida.

No hipertireoidismo, as alterações ósseas já foram caracterizadas como similares àquelas da osteodistrofia fibrosa, osteoporose e osteomalacia (90-93), mas outros estudos demonstraram que elas diferem de todas essas doenças osteopênicas (47,92,93). No hipertireoidismo, há estímulo tanto da aposição quanto da reabsorção ósseas (53,59), mas a diminuição da massa óssea (59,71,87,94) advém da supremacia do processo catabólico frente ao anabólico (47,59). Além disso, foi demonstrado que a osteopenia em ratas hipertireóideas não é progressiva e que a responsividade do osso aos hormônios tireoidianos varia de acordo com o indivíduo, com o sítio ósseo e com o tempo de administração da tiroxina (47). A maioria dos autores considera a osteoclasia como o principal processo de reabsorção óssea (75,94,95), mas foi demonstrado que a reabsorção induzida pelo hipertireoidismo se dá muito mais pela atividade dos osteócitos profundos, ou seja, pela osteólise osteocítica, sendo a osteoclasia pouco atuante (47). Embora os osteócitos apresentem receptores para o PTH, sua participação como mediador da reabsorção óssea induzida pelo hipertireoidismo é controversa e não foi ainda elucidada (87,90,96,97).

O hipertireoidismo também altera o metabolismo mineral e conduz à hiperfosfatemia. Alguns autores afirmam que a hiperfosfatemia se dá pelo aumento da reabsorção óssea que causa hipercalcemia, hipoparatireoidismo e conseqüente aumento da reabsorção tubular de fósforo (92,93). No entanto, pelo que se sabe sobre a regulação do cálcio e do fósforo, é improvável que essa seja a razão da hiperfosfatemia, já que ratas hipertireóideas apresentam hiperfosfatemia sem a coexistência de hipercalcemia. Além disso, os valores de tiroxina livre apresentam correlação positiva com os níveis de fósforo, mas não com os de cálcio (36). A hiperfosfatemia advém da ação de T3 e T4 na absorção intestinal do fósforo (82) e, nos rins, os hormônios tireoidianos estimulam o co-transporte Na^+/Pi , proporcionando aumento da reabsor-

ção tubular de fósforo (83,84). Assim, o postulado de que o catabolismo acelerado do osso no hipertireoidismo poderia ser a causa da hiperfosfatemia (92,93) torna-se destituído de argumentação lógica. Outros resultados de pesquisa também comprovam que a hiperfosfatemia do hipertireoidismo não é antecedida por hipercalcemia (98). Apesar disso, o hipertireoidismo é incriminado como causa de hipercalcemia, mas que somente é presenciada em 2-5% dos pacientes com tireotoxicose. Nesses indivíduos, tem sido aventada a coexistência de hiperparatireoidismo primário, de forma que a hipercalcemia poderia ser gerada por uma resposta da ação incontrolada do paratormônio sobre o osso. De toda forma, é importante investigar as paratireóides de pacientes hipertireóideos que apresentem hipercalcemia (99).

Relação entre Tireóide e Gônadas na Gênese da Osteoporose

A inter-relação entre os hormônios tireoidianos e os sexuais e o metabolismo ósseo já foi estudada no hipertireoidismo. Vários são os relatos de que o hipertireoidismo quando associado à menopausa aumenta o risco para a osteoporose, pois potencializa a diminuição da massa óssea desencadeada pela deficiência dos esteróides sexuais (95,100-103). Foi comprovado, no entanto, que a tiroxina, quando administrada em pequenas doses ou por curto período, reverte a osteoporose de ratas castradas, mas quando administrada em doses elevadas e por longo período intensifica a osteopenia (103) ou a torna mais extensa. Isso reafirma que o hipertireoidismo é fator de risco para a indução ou o agravamento da osteopenia da castração, pelo menos em algum momento da associação (47). A despeito do aumento da reabsorção óssea, os níveis plasmáticos de fósforo mantêm-se elevados, os de cálcio, reduzidos e as paratireóides apresentam hipertrofia das células principais, demonstrando que osso e os rins provavelmente não estejam respondendo ao comando do PTH para manter a homeostasia mineral. Seriam os tecidos de animais hipertireóideos castrados resistentes ao PTH? (36). É uma questão ainda não respondida.

Hipotireoidismo e afuncionalidade das gônadas é uma associação freqüente na mulher (104,105), mas a hipofunção da tireóide não é considerada fator de risco para a osteoporose da menopausa. Se o hipotireoidismo reduz a aposição óssea e causa osteoporose em indivíduos com gônadas funcionais (69,74), seria esperado que a associação hipotireoidismo-hipogonadismo acelerasse a redução da massa

óssea, pelo sinergismo entre eles. Na pele e nos órgãos linfóides nem sempre os efeitos da ação isolada da deficiência dos hormônios sexuais ou tireoidianos se somam na associação (106,107). Entretanto, a resposta do osso à deficiência conjunta desses hormônios é pouco estudada. Recentemente, foi demonstrado que ratas hipotireóideas e castradas apresentam osteopenia intensa e extensa semelhante à osteopenia de ratas hipotireóideas com gônadas funcionais, e que em ambos os casos a redução da aposição óssea foi decorrente da hipoplasia e hipotrofia osteoblástica. No entanto, apesar de ter sido observada necrose dos ossos de maior metabolismo somente na associação hipotireoidismo-castração, a osteopenia não se agravou até os 120 dias de tratamento, em comparação à das ratas hipotireóideas não castradas. Postula-se que isso se deva ao fato da castração ter desacelerado o descenso da concentração plasmática de T4 livre (108) e minimizado a redução da celularidade da medula óssea induzidos pelo hipotireoidismo. Mas, é provável que, se a associação hipotireoidismo-castração se mantivesse por tempo mais prolongado, a osteoporose se agravasse (89).

CONCLUSÃO

Os mecanismos moleculares envolvidos na osteopenia decorrente da deficiência dos esteróides sexuais femininos têm sido bem estudados. Já nas disfunções tireoidianas, embora se conheça bem seus efeitos clínico e bioquímico no metabolismo ósseo e mineral, a ação molecular dos hormônios da tireóide sobre as células ósseas ainda é pouco estudada. Sabe-se que os hormônios tireoidianos direta ou indiretamente aceleram o *turnover* ósseo, encurtando o ciclo de remodelação, mas os mecanismos ainda não foram totalmente elucidados. Como os hormônios da tireóide regulam o metabolismo geral, tem sido difícil definir se as alterações ósseas nas disfunções tireoidianas são primárias ou secundárias.

O hipertireoidismo, por ser considerado fator de risco de osteoporose para a mulher, tem despertado grande interesse no estudo do efeito de T3 e T4 sobre o metabolismo ósseo, mas pesquisas em ratas indicam que o hipotireoidismo também deve ser incriminado como fator de risco para a osteoporose. Assim como a maior parte das respostas que se tem são em animais de laboratório, o efeito da associação das disfunções tireoidianas com a afunção das gônadas merece mais atenção e estudo na mulher.

REFERÊNCIAS

1. Hillard TC, Stevenson JC. Role of estrogen in the development of osteoporosis. **Calcif Tissue Int** 1991;49(suppl):S55-S59.
2. Jerome CP, Johnson CS, Vafai HT, Kaplan KC, Bailey J, Capwell B, et al. Effect of treatment for 6 months with human parathyroid hormone (1-34) peptide in ovariectomized cynomolgus monkeys (*Macaca fascicularis*). **Bone** 1999;25:301-9.
3. Nunes JI, Nunes VA. Doenças metabólicas do osso. **Cad Tec Esc Vet UFMG** 1988;3:1-66.
4. Riggs BL. Pathogenesis of osteoporosis. **Am J Obstet Gynecol** 1987;156:1342-6.
5. Gaumet N, Seibel MJ, Braillon P, Giry J, Lebecque P, Davicco MJ, et al. Influence of ovariectomy on bone metabolism in very old rats. **Calcif Tissue Int** 1996;58:256-62.
6. Tanaka M, Ejiri S, Nakajima M, Kohno S, Ozawa H. Changes of cancellous bone mass in rat mandibular condyle following ovariectomy. **Bone** 1999;25:339-47.
7. Gaumet-Meunier N, Coxam V, Robins S, Pastoureau P, Pointillart A, Davicco M-J, et al. Gonadal steroids and bone metabolism in young castrated male rats. **Calcif Tissue Int** 2000;66:470-5.
8. Kenny A, Taxel P. Osteoporosis in older men. **Clin Cornerstone** 2000;2:45-51.
9. Wang L, Banu J, McMahan CA, Kalu DN. Male rodent model for age-related bone loss in men. **Bone** 2001;29:141-8.
10. Ross PD. Prediction of fracture risk II: other risk factors. **Am J Med Sci** 1996;312:260-9.
11. Heaney RP. Pathophysiology of osteoporosis. **Am J Med Sci** 1996;312:251-6.
12. Raisz LG. Physiology and pathophysiology of bone remodeling. **Clin Chem** 1999;45:1353-8.
13. Gu WX, Stern PH, Madison LD, Du GG. Mutual up-regulation of thyroid hormone and parathyroid hormone receptors in rat osteoblastic osteosarcoma 17/2.8 cells. **Endocrinology** 2001;142:157-64.
14. Bland R. Steroid hormone receptor expression and action in bone. **Clin Sci (Lond)** 2000;98:217-40.
15. Avioli VL, Krane SM. **Metabolic bone disease**. 3 ed. San Diego: Academic Press, 1998. 811p.
16. Ishida Y, Tertinegg I, Heershe JNM. Progesterone and dexamethasone stimulate proliferation and differentiation of osteoprogenitors and progenitors for adipocytes and macrophages in cell populations derived from adult rat vertebrae. **J Bone Miner Res** 1996;11:921-30.
17. Compston JE. Sex steroids and bone. **Physiol Rev** 2001;81:419-47.
18. Tomkinson A, Gevers EF, Wit JM, Reeve J, Noble BS. The role of estrogen in the control of rat osteocyte apoptosis. **J Bone Miner Res** 1998;13:1243-50.
19. Okazaki R, Inoue D, Shibata M, Saika M, Kido S, Ooka H, et al. Estrogen promotes early osteoblast differentiation and inhibits adipocyte differentiation in mouse bone marrow stromal cell lines that express estrogen receptor (ER) alpha or beta. **Endocrinology** 2002;143:2349-56.

20. Liel Y, Shany S, Smirnoff P, Schwartz B. Estrogen increases 1,25-Dihydroxyvitamin D receptors expression and bioresponse in the rat duodenal mucosa. **Endocrinology** 1999;140:280-4.
21. Tomkinson A, Reeve J, Shaw RW, Noble BS. The death of osteocytes via apoptosis accompanies estrogen withdrawal in human bone. **J Clin Endocrinol Metab** 1997;82:3128-35.
22. Houfbaauer LC, Khosla S. Androgen effects on bone metabolism: recent progress and controversies. **Eur J Endocrinol** 1999;140:271-86.
23. Zhou S, Turgeman G, Harris SE, Leitman DC, Komm BS, Bodine PV, et al. Estrogens activate bone morphogenetic protein-2 gene transcription in mouse mesenchymal stem cells. **Mol Endocrinol** 2003;17:56-66.
24. Vanderschueren D, Boonen S, Bouillon R. Action of androgens versus estrogens in male skeletal homeostasis. **Bone** 1998;23:391-4.
25. Vanderschueren D, Van Herck E, Suiker AMH, Visser WJ, Schot LPC, Bouillon R. Bone and mineral metabolism in aged male rats: short and long term effects of androgen deficiency. **Endocrinology** 1992;130:2906-16.
26. Notelovitz M. Androgen effects on bone and muscle. **Fertil Steril** 2002;77:34-41.
27. Ishida Y, Killinger DW, Khalil MW, Yang K, Strutt B, Heersche JN. Expression of steroid-converting enzymes in osteoblasts derived from rat vertebrae. **Osteoporos Int** 2002;13:235-40.
28. Vanderschueren D, Vandenput L. Androgens and osteoporosis. **Andrologia** 2000;32:125-30.
29. Chiu KM, Arnaud CD, Ju J, Mayes D, Bacchetti P, Weitz S, et al. Correlation of estradiol, parathyroid hormone, interleukin-6 and soluble interleukin-6 receptor during the normal menstrual cycle. **Bone** 2000;26:79-85.
30. Orimo H, Fujita T, Yoshikawa M. Increased sensitivity of bone to parathyroid hormone in ovariectomized rats. **Endocrinology** 1972;90:760-3.
31. Arjmandi BH, Salih MA, Herbert DC, Sims SH, Kalu DN. Evidence for estrogen receptor-linked calcium transport in the intestine. **Bone Miner** 1993;21:63-74.
32. Chen C, Kalu DN. Modulation of intestinal estrogen receptor by ovariectomy, estrogen and growth hormone. **J Pharmacol Exp Ther** 1998;286:328-33.
33. Ten Bolscher M, Nefelenbos JC, Barto R, Van Buuren LM, Van Der Vijgh WJ. Estrogen regulation of intestinal calcium absorption in the intact and ovariectomized adult rat. **J Bone Miner Res** 1999;14:1197-202.
34. Colin EM, Van Den Bemd GH, Van Aken M, Christakos S, De Jonge HR, Deluca HF, et al. Evidence for involvement of 17 beta-estradiol in intestinal calcium absorption independent of 1,25-dihydroxyvitamin D3 level in the rat. **J Bone Miner Res** 1999;14:57-64.
35. Schwartz B, Smirnoff P, Shany S, Shany Y. Estrogen controls expression and bioresponse of 1,25-dihydroxyvitamin D receptors in the rat colon. **Mol Cell Biochem** 2000;203:87-93.
36. Serakides R, Nunes VA, Nascimento EF, Silva CM, Ribeiro AFC. Relação tireóide-gônadas e níveis plasmáticos de fósforo, cálcio e fosfatase alcalina em ratas. **Arq Bras Med Vet Zoot** 2000;52:579-85.
37. Habener JF, Rosenblatt M, Potts Jr JT. Parathyroid hormone: biochemical aspects of biosynthesis, secretion, action and metabolism. **Physiol Rev** 1984;64:985-1053.
38. Rasmussen H. Parathyroid hormone, calcitonin, and the calciferols. In: Norman AW, Litwack G, eds. **Hormones**, 2nd ed. San Diego: Academic Press, 1997:660-723.
39. Riggs BL, Arnaud CD, Jowsey J, Goldsmith RS, Kelly PJ. Parathyroid function in primary osteoporosis. **J Clin Invest** 1973;52:181-4.
40. Lindgren U, Deluca HF. Role of parathyroid hormone and 1,25 dihydroxyvitamin D3 in the development of osteopenia in oophorectomized rats. **Calcif Tissue Int** 1982;sv: 510-4.
41. Sims NA, Morris HA, Moore RJ, Durbridge TC. Parathyroidectomy does not prevent bone loss in the oophorectomized rat. **J Bone Miner Res** 1994;v.9:1859-63.
42. Leder BZ, Smith MR, Fallon MA, Lee MLT, Finkelstein JS. Effects of gonadal steroid suppression on skeletal sensitivity to parathyroid hormone in men. **J Clin Endocrinol Metab** 2001;86:511-6.
43. Wronski TJ, Walsh CC, Ignaszewski LA. Histologic evidence for osteopenia and increased bone turnover in ovariectomized rats. **Bone** 1986;7:119-23.
44. Atkins D, Zanelli JM, Peacock M, Nordin BEC. The effect of oestrogens on the response of bone to parathyroid hormone in vitro. **J Endocrinol** 1972;54:107-17.
45. Ishida Y, Heershe JNM. Progesterone stimulates proliferation and differentiation of osteoprogenitor cells in bone cell populations derived from adult female but not from adult male rats. **Bone** 1997;20:17-25.
46. Bilezikian JP, Raisz LG, Rodan GA. **Principles of bone biology**. San Diego: Academic Press, 1996.
47. Serakides R. **Relação tireóide, gônadas e metabolismo ósseo em ratas adultas hipertireóideas e eutireóideas**. Belo Horizonte, Escola de Veterinária, UFMG, 2001. 90p. (Tese de doutorado em Ciência Animal).
48. Rickard DJ, Waters KM, Ruesink TJ, Khosla S, Katzenellenbogen JA, Katzenellenbogen BS, et al. Estrogen receptor isoform-specific induction of progesterone receptors in human osteoblasts. **J Bone Miner Res** 2002;17:580-92.
49. Nakamura H, Tsujit, Hirata A, Yamamoto T. Localization of osteoprotegerin (OPG) on Bone Surfaces and Cement lines in rat tibia. **J Histochem Cytochem** 2002;50:945-54.
50. Liao EY, Luo XH, Su X. comparison of the effects of 17-beta-E2 and progesterone on the expression of osteoprotegerin in normal human osteoblast-like cells. **J Endocrinol Invest** 2002;25:785-90.
51. Jowsey J, Raisz LG. Experimental osteoporosis and parathyroid activity. **Endocrinology** 1968;82:384-96.
52. Burkhardt JM, Jowsey J. Parathyroid and thyroid hormones in the development of immobilization osteoporosis. **Endocrinology** 1967;81:1053-62.
53. Jowsey J, Detenbeck LC. Importance of thyroid hormones in bone metabolism and calcium homeostasis. **Endocrinology** 1969;85:87-95.
54. Bijlsma JWW, Duursma AS, Roelofs JMM, Der Kinderen PJ. Thyroid function and bone turnover. **Acta Endocrinol** 1983;104:42-9.

55. Langdahl BL, Loft AG, Møller N, et al. Skeletal responsiveness to thyroid hormone is not altered at menopause. **Bone** 1996;19:557-64.
56. Ishikawa Y, Genge BR, Wuthier RE. Thyroid hormone inhibits growth and stimulates terminal differentiation of epiphyseal growth plate chondrocytes. **J Bone Miner Res** 1998;13:1398-411.
57. Pepene CE, Kasperk CH, Pfeilschifter J, Bórcsók I, Gozariu L, Ziegler R, et al. Effects of triiodothyronine on the insulin-like growth factor system in primary human osteoblastic cells in vitro. **Bone** 2001;29:540-6.
58. Williams GR, Robson H, Shalet SM. Thyroid hormone actions on cartilage and bone: interactions with other hormones at the epiphyseal plate and effects on linear growth. **J Endocrinol** 1998;157:391-403.
59. Huang BK, Golden LA, Tarjan G, Madison LD, Stern PH. Insulin-like growth factor I production is essential for anabolic effects of thyroid hormone in osteoblasts. **J Bone Miner Res** 2000;15:188-97.
60. Allain TJ, Flanagan MR, McGregor AM. The isoform-specific expression of the tri-iodothyronine receptor in osteoblasts and osteoclasts. **Eur J Clin Invest** 1996;26:418-25.
61. Abu EO, Bord S, Horner A, Chatterjee VK, Compston JE. The expression of thyroid hormone receptors in human bone. **Bone** 1997;21:137-42.
62. Weiss RE, Refetoff S. Effect of thyroid hormone on growth. **Endocrinol Metab Clin N Am** 1996;25:719-30.
63. Kim CH, Kim HK, Shonk YK, Lee KU, Kim GS. Thyroid hormones stimulate basal and interleukin (IL)-1 induced IL-6 production in human bone marrow stromal cells: a possible mediator of thyroid hormone-induced bone loss. **J Endocrinol** 1999;160:97-102.
64. Varga F, Rumpler M, Luegmayr E, Fratzi-Zelman N, Glantschnig K, Klaushofer K. Triiodothyronine, a regulator of osteoblastic differentiation: depression of histone H4, attenuation of c-fos/c-jun, and induction of osteocalcin expression. **Calcif Tissue Int** 1997;61:404-11.
65. Gouveia CH, Schultz JJ, Bianco AC, Brent GA. Thyroid hormone stimulation of osteocalcin gene expression in ROS 17/2.8 cells is mediated by transcriptional and post-transcriptional mechanisms. **J Endocrinol** 2001;170:667-75.
66. Pepene CE, Kasperk CH, Pfeilschifter J, Bórcsók I, Gozariu L, Ziegler R, et al. Effects of triiodothyronine on the insulin-like growth factor system in primary human osteoblastic cells in vitro. **Bone** 2001;29:540-6.
67. Siddiqi A, Parsons MP, Lewis JL, Monson JP, Williams GR, Burrin JM. TR expression and function in human bone marrow stromal and osteoblast-like cells. **J Clin Endocrinol Metab** 2002;87:906-14.
68. Banovac K, Koren E. Triiodothyronine stimulates the release of membrane-bound alkaline phosphatase in osteoblastic cells. **Calcif Tissue Int** 2000;67:460-5.
69. Allain TJ, Thomas MR, McGregor AM, Salisbury JR. A histomorphometric study of bone changes in thyroid dysfunction in rats. **Bone** 1995;16:505-9.
70. Allain TJ, Chambers TJ, Flanagan AM, McGregor AM. Triiodothyronine stimulates rat osteoclastic bone resorption by an indirect effect. **J Endocrinol** 1992;133:327-31.
71. Britto JM, Fenton AJ, Holloway WR, Nicholson GC. Osteoblasts mediate thyroid hormone stimulation of osteoclastic bone resorption. **Endocrinology** 1994;134:169-76.
72. Akalin A, Colak O, Alatas O, Efe B. Bone remodeling markers and serum cytokines in patients with hyperthyroidism. **Clin Endocrinol** 2002;57:125-9.
73. Miura M, Kiyoshi T, Komatsu Y, Suda M, Yasoda A, Sakuma Y, et al. A novel interaction between thyroid hormones and 1,25(OH)2D3 in osteoclast formation. **Biochem Biophys Res Commun** 2002;291:987-94.
74. Mosekilde L, Melsen F. Morphometric and dynamic studies of bone changes in hypothyroidism. **Acta Path Microbiol Scand** 1978;86:56-62.
75. Eriksen EF, Mosekilde L, Melsen F. Kinetics of trabecular bone resorption and formation in hypothyroidism: evidence for a positive balance per remodeling cycle. **Bone** 1986;7:101-8.
76. Burstein PJ, Draznin B, Johnson CJ, Schalch DS. The effect of hypothyroidism on growth, serum growth hormone, the growth hormone dependent somatomedin, insulin-like growth factor, and its carrier protein in rats. **Endocrinology** 1979;104:1107-11.
77. Wilkins JN, Mayer SE, Vanderlaan WP. The effects of hypothyroidism and 24,25-dinitrophenol on growth hormone synthesis. **Endocrinology** 1974;95:1259-67.
78. Canalis E, McCarthy T, Centrella M. Growth factors and the regulation of bone remodeling. **J Clin Invest** 1988;81:277-81.
79. Cross HS, Pölzleitner D, Peterlik M. Intestinal phosphate and calcium absorption: joint regulation by thyroid hormones and 1,25-dihydroxyvitamin D₃. **Acta Endocrinol (Copenh)** 1986;113:96-103.
80. Jentsch E, Hehrmann R, Montz R, Hagemann J. The role of thyroid hormones in the mechanism of intestinal calcium absorption. **Acta Endocrinol** 1973;173(suppl):145.
81. Cross HS, Peterlik M. Calcium and inorganic phosphate transport in embryonic chick intestine: triiodothyronine enhances the genomic action of 1,25-dihydroxycholecalciferol. **J Nutr** 1988;118:1529-34.
82. Cross HS, Peterlik M. Differentiation-dependent expression of calcitriol actions on absorptive processes in cultured chick intestine: modulation by triiodothyronine. **Acta Endocrinol (Copenh)** 1991;124:679-84.
83. Alcade AI, Sarasa M, Raldúa D, Aramayona J, Morales R, Biber J, et al. Role of thyroid hormone in regulation of renal phosphate transport in young and aged rats. **Endocrinology** 1999;140:1544-51.
84. Cano A, Baum M, Moe OW. Thyroid hormone stimulates the renal Na/H exchanger NHE3 by transcriptional activation. **Am J Physiol** 1999;276:C102-C108.
85. Engfeldt B, Hjertquist S. The relation between the functions of the thyroid and the parathyroids. **Acta Endocrinol** 1952;9:118-28.
86. Castro JH, Genuth SM, Klein L. Comparative response to parathyroid hormone in hyperthyroidism and hypothyroidism. **Metabolism** 1975;24:839-48.
87. Mosekilde L, Melsen F. A tetracycline-based histomorphometric evaluation of bone resorption and bone turnover in hyperthyroidism and hyperparathyroidism. **Acta Med Scand** 1978;204:97-102.

88. Fraser WD, Logue FC, MacRitchie K, Wilson RM, Gray HW, Beastall GH, et al. Intact parathyroid hormone concentration and cyclic AMP metabolism in thyroid disease. **Acta Endocrinol** 1991;124:652-7.
89. Ribeiro AFC. **Relação tireóide-gônadas no osso e na histomorfometria das paratireóides de ratas adultas hipotireóides castradas**. Belo Horizonte, Escola de Veterinária, UFMG, 2002. 55p. (Dissertação de mestrado em Medicina Veterinária).
90. Mc Harden R, Harrison MT, Alexander WD, Nordin BEC. Phosphate excretion and parathyroid function in thyrotoxicosis. **J Endocrinol** 1964;28:281-8.
91. Mosekilde L, Melsen F, Bagger JP. Bone changes in hyperthyroidism: interrelationships between bone morphometry, thyroid function and calcium-phosphorus metabolism. **Acta Endocrinol** 1977;85:515-25.
92. Auwerx J, Bouillon R. Mineral and bone metabolism in thyroid disease: a review. **Q J Med** 1986;60:737-52.
93. Mosekilde L, Eriksen EF, Charles P. Effects of thyroid hormones on bone and mineral metabolism. **Endocrinol Metab Clin N Am** 1990;19:35-63.
94. Affinito P, Sorrentino C, Farace MJ, Di Carlo C, Moccia G, Canciello P, et al. Effects of thyroxine therapy on bone metabolism in postmenopausal women with hypothyroidism. **Acta Obstet Gynecol Scand** 1996;75:843-8.
95. Greenspan SL, Greenspan MD. The effect of thyroid hormone on skeletal integrity. **Ann Intern Med** 1999;130:750-8.
96. Bouillon R, DeMoor P. Parathyroid function in patients with hyper or hypothyroidism. **J Clin Endocrinol Metab** 1974;38:999-1004.
97. Schmid C, Steiner T, Froesch ER. Triiodothyronine increases responsiveness of cultured rat bone cells to parathyroid hormone. **Acta Endocrinol** 1986;111:213-6.
98. Harden RM, Harrison MT, Alexander WD. Phosphate excretion and parathyroid function in thyrotoxicosis. **J Endocrinol** 1964;28:281-4.
99. Martin LNC, Kayath MJ. Abordagem clínico-laboratorial no diagnóstico diferencial de hipercalcemia. **Arq Bras Endocrinol Metab** 1999;43:472-9.
100. Fallon MD, Perry HM 3rd, Bergfeld M, Droke D, Teitelbaum SL, Avioli LV. Exogenous hyperthyroidism with osteoporosis. **Arch Intern Med** 1983;143:442-4.
101. Campos-Pastor MM, Muñoz-Torres M, Escobar-Jiménez F, Ruiz de Almodovar M, Jodar Gimeno E. Bone mass in females with different thyroid disorders: influence of menopausal status. **Bone Miner** 1993;21:1-8.
102. Giannini S, Nobile M, Sartori L, Binotto P, Giuffreda M, Gemo G, et al. Bone density and mineral metabolism in thyroidectomized patients treated with long-term L-thyroxine. **Clin Sci (Lond)** 1994;87:593-7.
103. Gouveia CHA, Jorgetti V, Bianco AC. Effects of thyroid hormone administration and estrogen deficiency on bone mass of female rats. **J Bone Miner Res** 1997;12:2098-107.
104. Bottiglioni F, Aloysio D, Nicoletti G, Mauloni M, Mantuano R, Capelli M. A study of thyroid function in the pre- and post-menopause. **Maturitas** 1983;5:105-14.
105. Larsen PR, Ingbar SH. The thyroid gland. In: Wilson JD, Foster DW, Kronenberg HM, eds. **Williams textbook of endocrinology**. 9th ed. Philadelphia: WB Saunders, 1998;357-487.
106. Gomes MG, Serakides R, Silva CM, Nunes VA, Carneiro RA, Ribeiro AFC. Relação tireóide-gônadas e o perfil hematológico de ratas hipotireóides castradas. In: **Anais da Semana de Iniciação Científica**. Belo Horizonte, 2002:6.
107. Ferreira E, Serakides R, Gomes MG, Silva CM, Ocarino NM, Ribeiro AFC. Morfologia e histoquímica da pele de ratas hipotireóides castradas e não castradas. **Arq Bras Med Vet Zoot** 2003;55:51-60.
108. Serakides R, Nunes VA, Silva CM, Ribeiro AFC, Serra GV, Gomes MG, et al. Influência do hipogonadismo na histomorfometria e função tireoidiana de ratas hipotireóides. **Arq Bras Med Vet Zoot** 2002;54:473-7.

Endereço para correspondência:

Rogéria Serakides
Setor de Patologia,
Departamento de Clínica e Cirurgia Veterinárias da UFMG
Av. Pres. Antônio Carlos 6.627
Caixa Postal 567
31270-901 Belo Horizonte, MG
Fax: (031) 3499-2230
e.mail: serakide@dedalus.lcc.ufmg.br