

*Victória Zeghbi C. Borba
Marise Lazaretti-Castro*

RESUMO

Os glicocorticóides (GC) são substâncias amplamente usadas por sua alta potência anti-inflamatória, porém seu uso é acompanhado de efeitos colaterais sistêmicos importantes. A osteoporose é um dos efeitos deletérios mais previsíveis dos GC e está associada a um alto índice de incapacitação devido a fraturas. Pode ocorrer em 30 a 50% dos pacientes em uso crônico de GC e principalmente em áreas ricas em osso trabecular como a coluna lombar. Na patogênese da osteoporose induzida por GC estão envolvidos vários efeitos sistêmicos e locais sobre o osso e metabolismo mineral. Apesar de muitas vezes a osteoporose ser colocada em segundo plano devido a gravidade da doença de base, o tratamento profilático deve ser instituído sempre, para impedir ou diminuir os danos dos GC sobre o tecido ósseo. (*Arq Bras Endocrinol Metab* 1999; 43/6: 452-456)

Unitermos: Glicocorticóides; Osteoporose; Fraturas; Densidade mineral óssea; Corticóide

ABSTRACT

Glucocorticoids (GC) are among the most widely used drugs, characterized by their anti-inflammatory potency, nevertheless their use are followed for many deleterious systemic effects. Osteoporosis is a preventable harmful effect of GC that has a high morbidity and mortality associated to the presence of fractures. The incidence of osteoporosis related to GC is between 30 to 50% and occurs mainly in the trabecular bone, particularly at the vertebrae. A multitude of systemic and local effects of GC on bone and mineral metabolism is involved in the pathogenesis of the bone loss. Despite frequently forgotten due the severity of the underlying disease, preventive treatment is effective in diminishing the deleterious effects on bone metabolism. (*Arq Bras Endocrinol Metab* 1999; 43/6: 452-456)

Keywords: Glucocorticoid; Osteoporosis; Fracture; Bone mineral density; Corticoid

OS EFEITOS DELETÉRIOS DOS GC SOBRE o tecido ósseo foram descritos há mais de meio século atrás por Harvey Cushing (1). Atualmente, o problema atinge uma dimensão maior pelo diagnóstico de osteoporose ser mais freqüente e pelo uso amplo, muitas vezes indiscriminado, dos análogos dos GC para o controle de diversas doenças. Isto levou ao aparecimento marcante das fraturas, principalmente no esqueleto axial (2).

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 (3).

*Disciplina de Endocrinologia e
Metabologia da Universidade Federal
de São Paulo, SP*

A verdadeira incidência destas fraturas é difícil de inferir, existindo estudos que mostram índices de 30 a 50% em pacientes usando esteróides por mais de 6 meses. Todas as pessoas são susceptíveis à perda óssea induzida por GC; no entanto, crianças e mulheres na pós-menopausa são particularmente sensíveis. A causa das fraturas induzida por GC, assim como em outras formas de osteoporose, é a diminuição da massa óssea. Com o uso dos GC esta perda óssea é bifásica, existindo uma fase de perda rápida nos primeiros meses de até 12% seguida de uma perda posterior mais lenta de 2 a 5% ao ano (3-5).

A elucidação dos mecanismos que levam a osteoporose induzida por GC tem progredido muito lentamente devido a heterogeneidade de doses, duração do tratamento e fatores intrínsecos próprios da doença sobrejacente sobre a massa óssea. Avanços recentes, principalmente na biologia celular, têm levado a um melhor entendimento da fisiopatologia das alterações ósseas GC determinadas, propiciando melhores condições de prevenção e tratamento de uma das poucas causas previsíveis de osteoporose e fraturas.

FISIOPATOLOGIA

Para entendermos o mecanismo pelo qual a osteoporose induzida por GC se desenvolve é fundamental conhecermos o processo de remodelação óssea.

O osso é renovado continuamente durante a vida adulta por células ósseas de diferentes origens, que se organizam no tempo e espaço promovendo a substituição do osso antigo por um recém sintetizado, e esta estrutura assim organizada é chamada de unidade multicelular básica (UMB). Esta unidade é composta por osteoclastos aderidos, que reabsorvem o osso antigo (acidificação e digestão proteolítica) e por osteoblastos que preenchem a lacuna escavada com uma matriz protéica (osteóide) e que posteriormente é mineralizado. Para que haja equilíbrio neste processo, é importante que os componentes celulares da UMB mantenham uma relação espacial e temporal bem equilibrada. Assim, a quantidade de osso reabsorvido e formado a cada ciclo será a mesma (7).

Os GC exercem múltiplos efeitos sistêmicos e locais, que podem levar a uma rápida perda óssea. Podemos dividi-los didaticamente em efeitos diretos e indiretos. Os efeitos diretos estão relacionados à ação desta droga sobre as células ósseas e suas funções. Os indiretos se devem à ação dos GC sobre o metabolismo do cálcio e vitamina D, secreção dos hormônios sexuais e efeito sobre a produção de prostaglandinas, citocinas e fatores de crescimento (8,9).

A histomorfometria óssea mostra redução da densidade mineral óssea associada à diminuição no número de progenitores dos osteoblastos e osteoclastos na medula óssea; redução importante da área de osso esponjoso com diminuição da espessura média da parede trabecular; redução significativa da área osteóide e dos índices de deposição mineral e formação óssea além de parâmetros de reabsorção óssea elevados. Existe uma diminuição de 30% na quantidade total de osso substituído a cada ciclo de remodelação (10). Um achado descrito mais recentemente é aumento de apoptose tanto de osteoblastos quanto de osteócitos (4).

FATORES DIRETOS

Efeitos sobre a formação óssea e função osteoblástica: Diminuição da formação óssea é um efeito predominante da presença de GC em excesso. Em 48 horas da exposição já existe diminuição da replicação celular, depletando a população de células capazes de sintetizar colágeno ósseo. Estudos recentes em camundongos e em seres humanos têm demonstrado que a diminuição da formação óssea e osteo-necrose ocorrem devido à diminuição da osteoblastogênese, bem como pela promoção de apoptose dos osteoblastos e osteócitos, sendo esta última mais proeminente (4,11).

Os GC têm ações complexas sobre a expressão gênica das células esqueléticas dependendo do estágio de diferenciação e crescimento dos osteoblastos. Estes agentes têm efeitos paradoxais, ao mesmo tempo em que induzem a diferenciação dos pré-osteoblastos em osteoblastos, inibem aspectos específicos da diferenciação osteoblástica como a transcrição de osteocalcina, a proteína não colágena mais abundante no osso, e a expressão do colágeno tipo I. Além de diminuir a síntese, os GC aumentam a degradação do colágeno por aumentarem a expressão das collagenases e inibirem a expressão do inibidor tecidual das metaloproteinases. Como o colágeno tipo I é a maior proteína estrutural da matriz óssea, uma diminuição na sua expressão e aumento da sua degradação são críticos para a ação inibitória dos GC na matriz óssea (2,3,5,12).

Efeitos sobre a reabsorção óssea: Os GC aumentam a reabsorção óssea por efeitos diretos sobre os osteoclastos e indiretos, que serão discutidos posteriormente. Os efeitos sobre os osteoclastos são bifásicos, concentrações fisiológicas são necessárias para o estágio final de diferenciação e função, porém altas doses e exposição prolongada podem inibir a replicação celular. A reabsorção óssea observada *in vivo* ocorre pelo aumento da atividade osteoclástica na UMB, com

aumento da quantidade de osso reabsorvido em cada sítio. Os GC também podem aumentar a aderência dos macrófagos ao osso por alterarem a superfície dos oligossacárides (2,3,5,6).

FATORES INDIRETOS

Absorção intestinal e excreção renal do cálcio: Os GC em doses farmacológicas levam a uma diminuição do transporte intestinal transcelular de cálcio por mecanismo independente da vitamina D. Pacientes recebendo GC apresentam níveis séricos normais dos metabólitos da vitamina D. A inibição da reabsorção tubular renal e intestinal de cálcio contribuem para o aparecimento de hiperparatireoidismo secundário (3,5). Na presença dos GC existem diversas alterações no PTH como aumento dos níveis séricos, porém dentro da variação normal; aumento da expressão dos receptores do PTH nos osteoblastos com conseqüente aumento da responsividade dos mesmos ao PTH; inibição mediada por PTH da fosfatase alcalina, síntese de colágeno, descarboxilação do citrato e aumento da sensibilidade tubular renal ao PTH. Existe muita discussão na literatura sobre a real importância destas alterações do PTH na patogênese na osteoporose induzida por GC (3,5,13).

Secreção dos hormônios sexuais: Os GC inibem a secreção hipofisária das gonadotrofinas, a secreção ovariana e testicular de estrógenos e testosterona e a secreção adrenal de androstenidiona e dehidroepiandrosterona. Deficiência dos esteróides sexuais é uma causa estabelecida de osteoporose, e na osteoporose induzida por GC é um fator associado que pode agravar a perda óssea, somado a tantos outros fatores. O estado gonadal deve sempre ser avaliado, mas o eugonadismo isolado não impede o aparecimento da osteoporose induzida por GC (3-5).

Efeito dos glicocorticóides nas prostaglandinas, citocinas e fatores de crescimento: Os GC diminuem a produção de prostaglandina E2 no osso, cujo efeito principal é estimular a síntese de proteínas colágenas e não colágenas. Este parece ser somente um mecanismo coadjuvante na osteoporose induzida por GC, desde que a perda óssea não pode ser reproduzida por drogas que inibem a síntese de prostaglandinas, como a indometacina.

Outro efeito dos corticosteróides sobre o osso envolve a síntese, liberação, ligação ao receptor ou a proteínas de ligação dos fatores de crescimento produzidos pelas células ósseas. Os fatores de crescimento semelhantes à insulina (IGF) são importantes na manutenção da matriz óssea. Como estes fatores de crescimento e os corticóides têm efeitos opostos sobre

a formação óssea, mudanças no eixo de IGF são importantes na osteoporose induzida por GC tanto *in vivo* como *in vitro* (3,5).

As citocinas, principalmente as interleucinas 1 e 6 (IL-1 e IL-6), parecem não ter participação na ação dos GC sobre o osso já que, na presença destes esteróides, ocorre uma inibição da produção destas citocinas pelos linfócitos T e inibição parcial da atividade reabsortiva das mesmas. O fator de transformação do crescimento beta (TGF β) estimula a síntese do colágeno, os índices de deposição de matriz e modifica a replicação celular pelos osteoblastos. Na presença dos GC, existe uma diminuição da ligação TGF- β ao seu receptor, pois a síntese aumentada de um proteoglicano induzida pelo GC desvia a ligação do TGF- β de seu receptor (3,5,14).

PROFILAXIA E TRATAMENTO DA OSTEOPOROSE INDUZIDA POR GC

É fundamental que tenhamos uma atitude positiva e agressiva em relação à prevenção e tratamento da osteoporose induzida por GC. Devido à perda óssea ser assintomática, o diagnóstico só é feito após uma fratura traumática. Pacientes usando GC por 2 meses ou mais são considerados em risco.

Algumas medidas gerais de rotina deveriam ser tomadas como:

- Usar a menor dose efetiva de GC e com a menor meia-vida, usando-se de preferência os GC tópicos ou locais, como os inalatórios ou o deflazacort, um derivado da prednisona menos nocivo ao osso (2,14-16);

- Recomendar atividade física regular e manter uma nutrição adequada;

- Prevenir o hiperparatireoidismo secundário com medidas para diminuir a hipercaleiúria e melhorar a absorção de cálcio. Dentre estas, restringir o sal a 3 gramas ao dia; usar diuréticos tiazídicos; manter uma ingestão de 1.000 a 1.500 mg de cálcio ao dia; manter níveis séricos de vitamina D no limite superior do normal através da reposição com colecalciferol na dose de 400 a 10.000 UI/dia, em média 3.000 UI/dia ou reposição do seu metabólito ativo, a 1,25(OH)₂ vitamina D ou calcitriol, na dose de 0,5 μ g/dia (3,13,17,18);

- Repor dos hormônios gonadais em mulheres na pós-menopausa ou naquelas com ciclos menstruais irregulares e em homens com níveis de testosterona reduzidos;

- Avaliar a densidade mineral óssea antes e a cada 6 meses no primeiro ano do uso dos GC e posteriormente anualmente (19-21).

Existem algumas drogas disponíveis comercialmente que podem ser usadas para o tratamento da osteoporose induzida por GC, e outras que se encontram em fase experimental.

Uso de agentes inibidores da reabsorção óssea como:

Calcitonina: injetável ou spray nasal, parece ser efetiva no tratamento da osteoporose induzida por GC. A calcitonina nasal na dose de 200 UI ao dia por 2 anos preveniu a perda da densidade mineral óssea e foi mais benéfica quando combinada com cálcio e vitamina D. No entanto, não existem dados referentes a prevenção de fraturas (22,23).

Bisfosfonatos: devido a sua ação anti-reabsortiva, formulações diferentes podem ser usadas para profilaxia e tratamento. Muitos estudos foram publicados com o uso de etidronato oral para prevenção primária ou secundária da osteoporose induzida por GC (2). Na dose de 400 mg/dia, por 15 dias consecutivos a cada 3 meses, o etidronato aumentou significativamente a DMO em 3,8% na coluna lombar comparado a uma diminuição de 1,8% no grupo controle (24). O alendronato oral na dose de 5 e 10 mg/dia mostrou-se efetivo em aumentar a DMO na coluna lombar em 2,1 e 2,9% respectivamente em 48 semanas, um efeito significativo comparado a perda de 0,4% ocorrida no grupo placebo (2,20,25). O pamidronato também foi usado em um protocolo de prevenção primária na dose inicial de 90 mg, seguido do uso de 30 mg em infusão endovenosa a cada 3 meses durante a corticoterapia. Em um ano houve um aumento da DMO sendo 3,6% na coluna lombar e 2,2% no fêmur, uma diferença significativa quando comparado à perda de 5,3% na coluna e fêmur do grupo controle (26).

Fluoreto de sódio: aumenta parâmetros seletivos da função da célula óssea *in vitro*, como a formação óssea. Em uma triagem clínica de 18 meses em pacientes usando GC o fluoreto na dose de 26 mg/dia/18 meses, mostrou ser efetivo em aumentar a densidade óssea em coluna vertebral em 7,8% comparada com 3,6% do grupo controle (27). Apesar de outro estudo ter mostrado um aumento de até 11% em 2 anos na coluna lombar, faltam evidências sobre a melhora na incidência de fraturas, além de alguns estudos demonstrarem um aumento da perda óssea em colo de fêmur (21,27,28).

Substâncias em fase experimental incluem:

Fator de crescimento semelhante à insulina (IGF-I), administrado sistematicamente, aumenta os níveis séricos de pro-colágeno tipo I e a excreção

urinária de frações do colágeno, indicando aumento da formação e remodelação óssea respectivamente. Apesar de resultados encorajadores, o IGF-I não foi testado em pacientes usando GC.

Uma alternativa racional seria o uso de hormônio de crescimento (GH) que leva ao aumento de IGF-I, além de existir evidência de perda óssea em pacientes portadores de deficiência em GH. Existem estudos em animais favoráveis e desfavoráveis ao uso de GH na osteoporose induzida por GC (29-31).

Outra opção seria o uso intermitente de PTH que apresenta efeitos anabólicos *in vivo*. Os resultados de estudos experimentais na osteoporose pós-menopáusia mostram um ganho efetivo de massa óssea, mas faltam estudos na osteoporose induzida por GC (33).

Concluindo, o uso crônico de GC induz a uma osteoporose severa com fraturas em 30 a 50% dos pacientes, por seus efeitos, estimulando a reabsorção e reduzindo a formação óssea. Como muitas das doenças tratadas com GC necessitam de seu uso prolongado, é imperativo que se inicie a profilaxia ou se institua o tratamento da osteoporose induzida por GC nestes casos.

REFERÊNCIAS

1. Cushing H. The basophilic adenomas of the pituitary body and their clinical manifestation. **Bull Johns Hopkins Hosp** 1932;50:137-95.
2. Eastell R, Reid DM, Compston J, Cooper C, Fogelman I, Francis RM et al. An UK consensus group on management of glucocorticoid-induced osteoporosis: an update. **J Intern Med** 1998;244:271-92.
3. Lukert BP. Glucocorticoid and drugs-induced osteoporosis. In: Favus MJ, editor. *Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism*. Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia, PA 1996, pp 278-82.
4. Manolagas SC, Weinstein RS. New developments in the pathogenesis and treatment of steroid-induced osteoporosis. **J Bone Miner Res** 1999;14:1061-6.
5. Canalis E. Mechanism of glucocorticoid action in bone: Implications to glucocorticoid-induced osteoporosis. **J Clin Endocrinol Metab** 1996;81:3441-7.
6. Schleimer RP. An overview of glucocorticoid anti-inflammatory actions. **Eur J Clin Pharmacol** 1993;45(Suppl 1):S3-S7.
7. Parfitt AM. Osteonal and hemi-osteonal remodeling: The spatial and temporal framework for signal traffic in adult human bone. **J Cell Biochem** 1994;55:273-86.
8. Rackoff PJ, Rosen CJ. Pathogenesis and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. **Drugs & Aging** 1998;12:477-84.
9. Hahn BH, Mazzaferri EL. Glucocorticoid-induced osteoporosis. **Hosp Pract**. 1995; Aug 15:45-56.
10. Dempster DW. A prospective: Bone histomorphometry in glucocorticoid induced osteoporosis. **J Bone Miner Res** 1989;4:137-41.

11. Weinstein RS, Jilka RL, Parfitt AM, Manolagas SC. Inhibition of osteoblastogenesis and promotion of apoptosis of osteoblasts and osteoclasts by glucocorticoids: Potential mechanisms of their deleterious effects on bone. **J Clin Invest** 1998;102:274-82.
12. Delany A, Gabbitas B, Canalis E. Cortisol down-regulates osteoblast alpha I procollagen mRNA by transcriptional and post-transcriptional mechanisms. **J Cell Biochem** 1995;57:488-95.
13. Gennari C. Differential effects of glucocorticoids on calcium absorption and bone mass. **Br J Rheumatol** 1993;32(suppl 2):11-4.
14. Russell RGG. Cellular regulatory mechanisms that may underlie the effects of corticosteroids on bone. **Br J Rheumatol** 1993;32(suppl 2):6-10.
15. Olgaard K, Storm T, Wowers NV, Daugaard H, Egfrjord M, Lewin E, et al. Glucocorticoid-induced osteoporosis in the lumbar spine, forearm, and mandible of nephrotic patients: a double-blind study on the high-dose, long-term effects of prednisone versus deflazacort. **Br J Rheumatol** 1993;32(suppl 2):15-23.
16. Hermus ADR, Smals AG, Swinkels LM, Hysmans DA, Pieters GF, Sweep CF, et al. Bone mineral density and bone turnover before and after surgical cure of Cushing's syndrome. **J Clin Endocrinol Metab** 1995;80:2859-65.
17. DeLuca HF. 1,25-dihydroxyvitamin D₃ in the pathogenesis and treatment of osteoporosis. **Osteoporosis Int** 1997;7(Suppl 3):S24-S29.
18. Buckley LM, Leib ES, Cartularo KS, Vacek PM, Cooper SM. Calcium and vitamin D₃ supplementation prevents bone loss in the spine secondary to low-dose corticosteroids in patients with rheumatoid arthritis. **Ann Intern Med** 1996;125:961-8.
19. Dykman TR, Gluck OS, Murphy WA, Hahn TJ, Hahn BH. Evaluation of factors associated with glucocorticoid-induced osteopenia in patients with rheumatic diseases. **Arthritis Rheum** 1985;28:361-8.
20. Lukert BP. Glucocorticoid induced osteoporosis. **South Med J** 1992;85:2548-51.
21. American College of Rheumatology Task Force on Osteoporosis Guidelines. Recommendations for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. **Arthritis Rheum** 1996;39:1791-801.
22. Adachi JD, Bensen WG, Bell MJ, Bianchi FA, Cividino AA, Craig GL, et al. Salmon calcitonin nasal spray in the prevention of corticosteroid-induced osteoporosis. **Br J Rheumatol** 1997;36:255-9.
23. Healey JH, Paget SA, Williams-Russo P, Szatrowski TP, Schneider R, Spiera 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** 1996;58:73-80.
24. Adachi JD, Cranney A, Goldsmith CH, Bensen WG, Blanch F, Cividino A, et al. Intermittent cyclic therapy with etidronate in the prevention of corticosteroid induced bone loss. **J Rheumatol**. 1994;21:1922-6.
25. Saag KG, Emkey R, Schinitzer TJ, Brown JP, Hawkins F, Goemaere S, et al. Alendronate for the prevention and treatment of glucocorticoid -induced osteoporosis. **N Engl J Med** 1998;339:292-9.
26. Boutsen Y, Jamart J, Esselinckx W, Stoffel M, Devogelaer J-P. Primary intervention of glucocorticoid-induced osteoporosis with intermittent intravenous pamidronate: A randomized trial. **Calcif Tissue Int** 1997;61:266-77.
27. Rizzoli R, Chevalley T, Slosman DO, Bonjour JP. Sodium monofluorophosphate increases vertebral bone mineral density in patients with corticosteroid-induced osteoporosis. **Osteoporosis Int**. 1995;5:39-46.
28. Guaydier SG, Kotzki PO, Sabatier JP, Basse CB, Loeb G. In corticosteroid-treated respiratory diseases, monofluorophosphate increases lumbar bone density: a double-masked randomized study. **Osteoporosis Int** 1996;6:171-7.
29. Ortoft G, Andreassen TT, Oxlund H. Growth hormone increases cortical and cancellous bone mass in young growing rats with glucocorticoid-induced osteopenia. **J Bone Miner Res** 1999;14:710-21.
30. Ortoft G, Oxlund H. Qualitative alterations of cortical bone in female rats after long-term administration of growth hormone and glucocorticoid. **Bone** 1996;18:581-90.
31. Ortoft G, Bruel A, Andreassen TT, Oxlund H. Growth hormone is not able to counteract osteopenia of rat cortical bone induced by glucocorticoid with protracted effect. **Bone** 1995;17:543-8.
32. Lane NE, Sanchez S, Modin GW, Genant HK, Ini E, Arnaud CD. Parathyroid hormone treatment can reverse corticosteroid-induced osteoporosis. Results of a randomized controlled clinical trial. **J Clin Invest** 1998;102:8,1627-33.

Endereço para correspondência:

Marise Lazaretti-Castro
Disciplina de Endocrinologia - UNIFESP
Caixa Postal 20266
04034-970 São Paulo, SP
E-mail: fmcastro@mandic.com.br