

Dolores Pardini

*Disciplina de Endocrinologia da
Escola Paulista de Medicina -
UNIFESP, São Paulo, SP*

RESUMO

Os benefícios da terapia de reposição hormonal na prevenção e tratamento da osteoporose já são amplamente reconhecidos. Esta revisão tem por objetivo abordar os principais efeitos, mecanismos de ação e indicações dos principais esteróides utilizados na osteoporose da pós menopausa. (*Arq Bras Endocrinol Metab* 1999; 43/6: 428-432)

Unifermos: Reposição hormonal; Estrógeno; Pós menopausa; Osteoporose

ABSTRACT

Postmenopausal hormone therapy is widely believed to prevent osteoporosis. This review report the mainly effects, mechanisms of actions and indications for the mainly steroids used in the postmenopausal osteoporosis. (*Arq Bras Endocrinol Metab* 1999; 43/6: 428-432)

Keywords: Estrogen replacement therapy; Postmenopause; Osteoporosis

EM 1941, FULLER ALBRIGHT DESCREVEU A OSTEOPOROSE QUE acomete a mulher na menopausa, como sendo secundária ao hipoestrogenismo. Considerou erroneamente, na época, que a falta de estrógenos acarretava apenas uma diminuição da formação óssea. Atualmente, sabe-se que a perda óssea acelerada observada na pós menopausa é atribuída a um incremento do turnover ósseo, e tanto a formação como a reabsorção estariam aumentadas em decorrência da falência ovariana com predomínio da reabsorção, acarretando o aparecimento de fraturas osteoporóticas em cerca de 25% das mulheres em torno dos 75 anos (2). Garner e cols. reportaram que nessa etapa da vida da mulher os marcadores de reabsorção aumentam em média 90%, enquanto que os de formação aumentam ao redor de 45% (3).

A terapêutica de reposição hormonal (TRH) utilizada logo após a menopausa e durante 10 anos, reduz em 50% a incidência de fraturas osteoporóticas (4). Além do aspecto preventivo, já é consenso que ocorre aumento da massa óssea com o uso de TRH a longo prazo, mesmo em mulheres com osteoporose estabelecida, reduzindo em 50% o risco de fratura vertebral.

ESTRÓGENOS

Mecanismo de Ação

Embora tenha decorrido mais de 50 anos desde a publicação de Albright, ainda é controverso o mecanismo exato de ação dos estrogênios no osso. Eles atuam a nível dos osteoblastos, onde foram identificados seus receptores (5), modulam a secreção endógena de calcitonina (6) e incrementam o número dos seus receptores ósseos (7). Os estrógenos também podem reduzir a perda óssea inibindo a síntese de prostaglandinas, principalmente as da série E, reduzem em cerca de 50% a produção do fator de necrose tumoral (TNF)

e das interleucinas, potentes estimuladores da reabsorção óssea. Aumentam também os fatores de crescimento "insulin-like" e de TGF- β , poderoso inibidor dos osteoclastos e estimulador da função osteoformadora dos osteoblastos (8). Aparentemente todas essas modificações provocadas pelos estrógenos não são efeitos mediados pelo hormônio paratiroídiano (PTH) nem pelo calcitriol. Como ações indiretas no metabolismo ósseo, atribui-se aos estrógenos uma diminuição da sensibilidade óssea ao PTH, incremento da reabsorção tubular de cálcio, aumento do número de receptores para $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ em osteoblastos humanos, bem como incremento dos níveis de $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ (9).

Vias de Administração

São inúmeras as vias de administração dos estrogênios, entretanto as mais utilizadas são a via oral, transdérmica e percutânea. As vias de administração são igualmente efetivas para o esqueleto desde que sejam administrados em doses equivalentes de potência. O controle dos sintomas e a prevenção das conseqüências do hipoestrogenismo dependem da taxa estrogênica plasmática atingida.

A administração oral produz flutuações nas concentrações séricas. Além disso, durante a primeira passagem da droga pelo fígado, as células hepáticas tornam-se expostas a concentrações hormonais muito elevadas. Os níveis de estrogênio na veia porta hepática são de quatro a cinco vezes superiores ao da circulação geral; como conseqüência, a produção hepática de proteínas dependentes do estrogênio é aumentada e ocorrem alterações na bile. Esses efeitos podem ser responsáveis por algumas complicações da terapêutica estrogênica incluindo cálculos biliares, tromboflebite e embolia pulmonar (10). Por outro lado, o efeito de primeira passagem é considerado o mecanismo principal para explicar o efeito favorável do estrogênio no metabolismo dos lípidos e das lipoproteínas. Entretanto, é sabido que o metabolismo lipídico também pode ser influenciado favoravelmente por métodos parenterais de administração, como aplicações percutâneas e subcutâneas. A via oral tem a vantagem de ser uma via de fácil acesso e de possibilitar variação de dose e interrupção imediata, se necessário.

A via transdérmica, ao contrário dos estrogênios orais, não causa efeitos metabólicos hepáticos. Mesmo assim, a relação estradiol/estrona é maior do que 1, sendo as taxas sanguíneas fisiológicas. Não são encontradas modificações nas proteínas hepáticas, tais como angiotensinogênio, SHBG e fatores de coagulação (11). A via transdérmica, diferentemente da oral, não produz bile litogênica. Contamos atualmente com resultados que confirmam que, tanto a via oral como a

transdérmica, previnem a perda de massa óssea (12). A administração percutânea de estradiol através de um gel hidroalcoólico mostrou-se bastante eficaz no tratamento dos sintomas menopausais, apresentando as vantagens da via parenteral e evitando, portanto, a via hepática direta, bem como a overdose ou o bolo, representados pela via oral.

As várias vias de administração de estrogênio têm por finalidade atender a certos aspectos metabólicos, vasculares, gastro-intestinais, etc., de cada paciente.

Classificação dos estrogênios

Sintéticos: os principais são o etinil-estradiol, mestranol, quinestrol e dietilestilbestrol. Devido ao fato de não serem oxidados pela desidrogenase que oxida o $17\text{-}\beta$ -estradiol, seu efeito no fígado é acentuado, levando-o à produção de proteínas como SHBG, substrato de renina e outras, às vezes indesejáveis, independente da via de administração. Por esse motivo, embora exerça efeito no osso, seu uso é restrito aos anticoncepcionais orais.

Naturais: os mais frequentemente utilizados na TRH são os estrogênios conjugados e o estradiol transdérmico ou percutâneo, seguidos pelo valerianato de estradiol e o estradiol micronizado. Quando administrados por via oral, todos resultam em elevados níveis de estrona e seus conjugados do que de estradiol, sendo que essa transformação se processa na mucosa gastrointestinal e no fígado (13). O estriol, apesar de provocar poucos efeitos colaterais, não previne a perda de massa óssea.

Tanto os estrogênios sintéticos como os naturais têm se mostrado úteis na preservação da massa óssea; entretanto, na terapia de reposição hormonal do climatério e menopausa, os naturais estão mais indicados.

Doses administradas

Têm se preconizado que as doses mínimas necessárias para o estrogênio proteger o esqueleto seriam as seguintes de acordo com a via de administração:

- oral - 0,625mg de estrogênios conjugados (sulfato de estrona), 2mg de estradiol micronizado ou 2mg de valerianato de estradiol, diariamente;

- transdérmica - 50mcg por dia, aplicados na pele do abdômen ou nádegas e removidos duas vezes por semana;

- percutânea - 1,5 a 3mg aplicados na pele do antebraço ou abdômen diariamente. Entretanto, estudos conduzidos por Colgan e col. sugerem que doses entre 0,2 e 0,6 mg por dia de estrogênios conjugados, combinados com progesterona, ingestão adequada de Ca e atividade física, seriam efetivas para manutenção da massa e aumento da força óssea (14).

A terapia de reposição estrogênica tem sua efetividade quando os níveis séricos de estradiol atingem a faixa de 40-60 pg/mL, e durante muito tempo considerou-se serem esses os níveis mínimos suficientes para prevenir ou retardar a perda óssea (15). Recentemente, Cummings e cols. encontraram uma relação inversa forte entre os níveis séricos de estradiol e o risco de fratura de vértebras e quadril em mulheres idosas. Verificaram que mulheres com níveis indetectáveis de estradiol (<5 pg/mL) tinham 2,5 vezes mais risco de fratura quando comparadas com mulheres que apresentavam níveis de estradiol entre 5-25pg/mL (16). Estudos posteriores corroboraram esses achados, levando-nos a questionar a afirmação anteriormente estabelecida de que níveis séricos de estradiol inferiores a 20-30 pg/mL não teriam ou teriam muito pouco efeito no metabolismo ósseo. Ettinger e cols. verificaram que a densidade mineral óssea (BMD), quantificada através de densitometrias de coluna, quadril, rádio e calcâneo, tinham relação direta com os níveis de estradiol, que embora bastante diminuídos quando comparados aos valores do menarca, são capazes de beneficiar o esqueleto (17). Em estudo recente, Prestwood e cols. observaram que baixas doses de estrogênio e cálcio têm um efeito aditivo na reabsorção mas não na formação óssea em mulheres acima de 70 anos. O estudo utilizou 0,5mg/dia de 17- β -estradiol micronizado, dose correspondente à metade da dose preconizada habitualmente, e observaram queda de todos os marcadores de reabsorção analisados (18).

Devemos sempre lembrar que a terapia de reposição hormonal destina-se a vários outros objetivos além da prevenção e tratamento da perda óssea secundária à falência ovariana. Portanto, a dose do estrogênio a ser administrada deve levar em conta as necessidades de cada paciente. Estudos complementares fazem-se necessários para comprovar a eficácia de doses menores de estrogênio quanto à proteção cardiovascular, fenômenos vasomotores, etc.

Duração do Tratamento

A reposição hormonal na pós menopausa, para prevenir a osteoporose, em geral é iniciada precocemente, mas freqüentemente é interrompida nos primeiros 5 anos. Essa abordagem pode preservar a densidade óssea durante o período de utilização, mas existem evidências de que tal procedimento não preserva a massa óssea, nem protege contra fraturas osteoporóticas que ocorrem na idade avançada. A diferença preditiva na densidade óssea entre uma mulher aos 85 anos de idade que nunca usou estrogênio, comparada com aquela que usou durante 15 anos mas parou aos 65 é muito pequena (19).

Os melhores resultados são obtidos quando se administra a TRH precocemente, isto é, assim que diagnosticado o hipostrogenismo, entretanto o efeito anti-reabsortivo pode ser obtido a qualquer momento que se inicie a reposição. Da mesma forma, conforme demonstrado no trabalho clássico de Christiansen e cols., que observaram ganho de massa óssea nas mulheres tratadas e perda nas não tratadas, porém uma vez invertidos os grupos, as primeiras perderam e as segundas começaram a ganhar osso (20). Comprovou-se que, uma vez suspenso o estrogênio, a perda óssea é rápida, acredita-se que a estrogénoterapia deva ser no mínimo por 10 anos, a fim de atingirmos o benefício da redução da taxa de novas fraturas por osteoporose.

Contra-indicações

Devido às várias opções quanto à via de administração, a utilização de baixas doses de estrogênios e, preferencialmente, naturais, as contra-indicações para a estrogénoterapia de reposição são muito limitadas. Ainda são consideradas como contra-indicações absolutas:

- Câncer de mama e endométrio ativos;
- Sangramento uterino de causa não diagnosticada;
- Doença hepática aguda e severa;
- Doença tromboembólica aguda;
- Câncer hormônio dependente.

PROGESTÁGENOS

O uso concomitante de progestágeno é obrigatório em mulheres não hysterectomizadas, devido ao risco da hiperplasia endometrial e câncer. Os progestágenos sintéticos ou naturais combinados com estrógeno têm sido utilizados com êxito na prevenção e tratamento da osteoporose, já que seus efeitos no osso não se contrapõem (21). Os progestágenos derivados 19-nor, como por exemplo, a noretisterona, o efeito anabólico, pode reduzir os índices de reabsorção sem modificar os de formação com incremento do osso trabecular (22). Os derivados da 17-hidroxiprogesterona, como a medroxiprogesterona (MPA), não têm demonstrado efeito favorável nas doses habituais, o efeito benéfico no osso tem se verificado na dose de 20mg/dia (23).

As doses diárias habitualmente utilizadas nos esquemas sequenciais são de 0,7mg de noretisterona, 5-10mg de MPA, 0,075-0,15mg de di-norgestrel ou 200mg de progesterona micronizada durante 12 dias por mês.

ANDROGÊNIOS

Os andrógenos são os precursores dos estrógenos em ambos os sexos, e tanto a testosterona (T), como a

androstenediona (A) e a deidroepiandrosterona (DHEA) contribuem com os níveis de estradiol e estrona, respectivamente. Os locais de conversão periférica de andrógenos em estrógenos são o tecido adiposo, músculo e em menor grau o cérebro e o osso. Além da ação androgênica no osso através da sua conversão em estrógenos, já foram identificados receptores androgênicos nos osteoblastos. O mecanismo de ação dos andrógenos parece ser estimulando a proliferação da célula óssea, através do Fator de Crescimento de Fibroblatos (FGF) e do Fator de Crescimento Insulina-Like (IGF-1), assim como a diferenciação do Fator de Transformação do Crescimento tipo b (TGF- β), na célula osteoblástica humana. Além disso, incrementam a fixação do cálcio e a formação do inositol trifosfato e de diacilglicerol pelos osteoblastos, dessa forma, potencialmente fortalecendo o osso (24). Alguns estudos têm demonstrado que a associação de estrógenos e testosterona previnem a perda de massa óssea de forma mais efetiva que os estrógenos isolados (25).

DHEA pode aumentar a densidade óssea estimulando a formação óssea e a absorção de cálcio. Mulheres com altos níveis de DHEA apresentam uma massa óssea superior à aquelas com baixos níveis de DHEA (26). Mulheres menopausadas portadoras de Doença de Addison têm níveis de DHEA 94% menores que as menopausadas normais, e apresentam uma perda óssea também muito mais acentuada. Esses resultados sugerem que a mulher addisoniana na pré menopausa não desenvolve osteoporose devido a uma secreção adequada de DHEA que compensa a deficiência da secreção adrenal. Entretanto, devido ao declínio da secreção de DHEA no climatério, as adrenais são incapazes de aumentar a função, resultando numa deficiência de DHEA (27).

Também têm sido usado os esteróides anabólicos, derivados sintéticos dos andrógenos naturais. Diferenciam-se pelo seu potente efeito na síntese proteica; entretanto, torna-se impossível uma separação entre os efeitos anabólicos e androgênicos, que estão relacionados com o tipo e a dose da preparação. Eles previnem a perda de osso, provavelmente através de um efeito no osso endocortical, e, em adição, têm efeito anabólico acentuado na massa muscular, estando mais indicado para a população idosa. Os esteróides anabólicos, mais utilizados na osteoporose da pós menopausa, são o decanoato de nandrolona e o estanozolol. Ambos diminuem a velocidade de perda óssea, na mulher osteoporótica, embora sua utilização não seja universalmente aceita. Need e cols. demonstraram que a aplicação de decanoato de nandrolona na dose de 50mg i.m. a cada 4 semanas, aumenta a BMD em mulheres

menopausadas (28). A maior dificuldade para seu uso são os efeitos colaterais. O estanozolol, na dose oral de 5mg/dia, aumenta as transaminases hepáticas em aproximadamente 50% das pacientes, além de fenômenos de virilização e dislipemias (29).

TIBOLONA

A tibolona (Org OD 14) é um esteróide sintético derivado da 19-nor pregnenolona. Apresenta propriedades estrogênicas, progestagênicas e androgênicas combinadas, através de seus metabólitos 3 α -hidroxi, 3 β -hidroxi e isômeros delta 4, respectivamente. Na dose de 2,5mg diários, têm demonstrado um efeito anti-reabsortivo, capaz de prevenir a perda óssea (30). Entretanto, ainda não existem estudos comprovando a diminuição da incidência de fraturas entre as usuárias de tibolona. Não causa proliferação endometrial, e usualmente não acarreta sangramento mensal. Pode aumentar a libido e diminuir sintomas vasomotores, ainda não foram avaliados seus efeitos a longo prazo quanto à morbidade cardiovascular, mas diminui ambas lipoproteínas, de alta (HDL) e de baixa densidade (LDL) (29).

CONCLUSÕES

Os esteróides sexuais ocupam um papel primordial na prevenção e tratamento da osteoporose. A identificação dos fatores de risco e a determinação da massa óssea são fundamentais para a saúde do osso. O objetivo principal é prevenir o processo acelerado de perda óssea e, secundariamente, o tratamento da osteoporose antes que ocorram danos estruturais irreversíveis.

REFERÊNCIAS

1. Albright F, Smith PH, Richardson AM. Postmenopausal osteoporosis. Its clinical features. **JAMA** 1941;116:2465.
2. Nordin BEC, Polley KJ. Metabolic consequences of the menopause. A cross-sectional, longitudinal and intervention study on 557 normal postmenopausal women. **Calcified Tissue International** 1987;41(Suppl. 1):1-58.
3. Garnero P, Sornay-Rendu E, Chapuy M, Delmas PD. Increased bone turnover in late postmenopausal women is a major determinant of osteoporosis. **J Bone Miner Res** 1996;124:1439-46.
4. Advertisement for Premarin. **JAMA** 1992;268:3036-8.
5. Colston KW, King RJB, Hayward J, et al. Estrogen receptors and human bone cells: immunocytochemical studies. **J Bone Miner Res** 1989;4:625-31.
6. Williams GA, Kukregga SC, Bowser EN. Prolonged effect of estradiol on calcitonin secretion. **Bone Miner** 1986;1:415-20.
7. Body-JJ. Calcitonin: from the determination of circulat-

- ing levels in various physiological and pathological conditions to the demonstration of lymphocyte receptors. **Horm Res** 1993;166-70.
8. Hughes DE, Boyce BF. Estrogen, transforming growth factor beta, and the regulation of bone metabolism in health and disease. **The Endocrinologist** 1998;8:55-61.
 9. Cheema CH, Grant BF, Marcus R. Effect of estrogen on circulating "free" and total 1,25-dihydroxyvitamin D and on the parathyroid-vitamin D axis in postmenopausal women. **J Clin Invest** 1989;83:537-42.
 10. Barnes RB, Lobo RA. Pharmacology of estrogens, in Mishell DR Jr (ed), Menopause: Physiology and Pharmacology. Chicago: **Year Book Medical Publishers, Inc., 1987**, pp 301-15.
 11. Chetkowski RJ, Meldrum DR, Steingold K, Randle D, Lu JA, Eggena P, et al. **N Engl J Med** 1986;314:1615-20.
 12. Lufkin EG, Wahner HW, O'Fallon WM. Treatment of postmenopausal osteoporosis with transdermal estrogen. **Ann Intern Med** 1992;117:1-9.
 13. Buster JE. Estrogen Metabolism. In SCIARRA JJ **Gynecology and Obstetrics** 1985. Philadelphia, Harper-Row.
 14. Colgan M. Hormonal Health. Vancouver, BC: **Apple** 1996:140.
 15. Reginster JY, Sarlet N, Deroisy R, Albert A, Gaspard U, Franchimont P. Minimal levels of serum estradiol prevent postmenopausal bone loss. **Calcif Tissue Int** 1992;51:340-3.
 16. Cummings SR, Nevitt MC, Browner WS. Risk factors for hip fracture in white women. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. **N Engl J Med** 1995;332:767-73.
 17. Ettinger B, Pressman A, Peter S, Bauer DC, Cauley JA, Cummings SR. Associations between low levels of serum estradiol, bone density, and fractures among elderly women: The study of osteoporotic fractures. **J Clin Endocrinol Metab** 1998;83:2239-43.
 18. Prestwood KM, Thompson DL, Kenny AM, Seibel MJ, Pilbeam C, Raiz LG. Low dose estrogen and calcium have an additive effect on bone resorption in older women. **J Clin Endocrinol Metab** 1999;84:179-83.
 19. Ettinger B, Grady D. Maximizing the benefit of estrogen therapy for prevention of osteoporosis. **Menopause** 1994;1(1).
 20. Christiansen C, Christensen MS, Transbol I. Bone mass in postmenopausal women after withdrawal of oestrogen/gestagen replacement therapy. **Lancet** 1981;1:459-61.
 21. Christiansen C, Christensen MS, McNair P. Prevention of early postmenopausal bone loss. Controlled 2 year study in 315 normal females. **Eur J Clin Invest** 1980;10:273-9.
 22. Taitel HF, Kafrisen ME. Norethindrone. A review of therapeutic applications. **Int J Fertil Menopausal Stud** 1995;40:207-23.
 23. Ren Y, Zhu G. The effects of progestin on the bone metabolism in postmenopausal women. **Chung Hua Fu Chan Ko Tsa Chih** 1995;30:135-7.
 24. Liebher M, Grosse B. Androgens increase intracellular calcium concentration and inositol 1,4,5-triphosphate and diacylglycerol formation via a pertussis toxin-sensitive G-protein. **J Biol Chem** 1994;269:7217-23.
 25. Sawas M, Studd JW, Fogelman I. Skeletal effects of oral oestrogen compared with subcutaneous oestrogen and testosterone in postmenopausal women. **Br Med J** 1988;297:331-3.
 26. Wild RA. Declining adrenal androgens: an association with bone loss in aging women. **Proc Soc Exp Biol Med** 1987;186:355-60.
 27. Devogelaer JP. Bone mineral density in Addison's disease: evidence for an effect of adrenal androgens on bone mass. **BMJ** 1987;294:798-800.
 28. Need GA, Horowitz M, Bridges A. Effects of nandrolone decanoate and antiresorptive therapy on vertebral density in osteoporotic women. **Arch Intern Med** 1989;149:57-60.
 29. Kanis JA, Delmas P, Burckhardt P, Cooper C, Torgerson D. Guidelines for diagnosis and management of osteoporosis. **Osteoporos Int** 1997;7:390-406.
 30. Berning B, Kuijk CV, Kuiper JW. Effects of two doses of tibolone on trabecular and cortical bone loss in early postmenopausal women: a two year randomized, placebo- controlled study. **Bone** 1996;19:395-9.

Endereço para correspondência:

Dolores Pardini
Rua Alabastro 262, ap 111
01531-010 São Paulo, SP