

OSTEOPOROSE INDUZIDA POR GLICOCORTICOIDES E SUA RELAÇÃO COM O EIXO CÁLCIO-PARATORMÔNIO-VITAMINA D: UMA REVISÃO DE LITERATURA

OSTEOPOROSIS INDUCED BY GLUCOCORTICOIDS AND ITS RELATIONSHIP TO THE CALCIUM-- PARATHORMONE-VITAMIN D AXIS: A LITERATURE REVIEW

ANA CAROLINA FERNANDES MOREIRA¹, KARLA LUANA PEREIRA NASCIMENTO¹, VINICIUS VIANA PEREIRA², JORGINO JULIO CESAR^{1*}

1. Curso de Biomedicina da Faculdade Única de Ipatinga, Ipatinga-MG, Brasil; 2. Faculdade de Farmácia da Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte-MG, Brasil.

* Rua Salermo 229, Bethânia, Ipatinga, Minas Gerais, Brasil. CEP: 35164-779. jorginoj@gmail.com

Recebido em 13/08/2017. Aceito para publicação em 25/08/2017

RESUMO

O paratormônio (PTH) é o hormônio secretado pelas glândulas paratireóides, sendo responsável pela regulação de cálcio no sangue e proporcionando o efetivo aumento deste na circulação, quando encontrado em baixas concentrações. Está diretamente relacionado com a absorção de vitamina D (considerada atualmente como hormônio) e com a ativação desta em 1,25-diidroxicolecalciferol, ou calcitriol e na deposição desta para os ossos. A vitamina D é considerada essencial para curar e prevenir doenças como o raquitismo (em infantis) e a osteoporose (em adultos). Com um conjunto de associações entre o eixo cálcio-PTH-vitamina D e o uso excessivo ou prolongado de corticóides, há indícios de possíveis distúrbios, dentre os quais se elevam a doenças hepáticas crônicas e a própria osteoporose. Este trabalho faz uma revisão bibliográfica, abordando a associação do PTH e vitamina D na osteoporose, bem como a relação da osteoporose com o uso de corticóides por tempo prolongado.

PALAVRAS-CHAVE: Osteoporose, glicocorticóides, PTH, vitamina D.

ABSTRACT

Parathyroid hormone (PTH) is secreted by the parathyroid glands, responsible for the regulation of calcium in the blood and providing the effective increase of this in the circulation, when found in low concentrations. PTH is directly related to the absorption of vitamin D (currently considered as hormone) and its activation in 1,25-dihydroxycholecalciferol, or calcitriol and its deposition to the bones. Vitamin D is considered essential for curing and preventing diseases such as rickets (in children) and osteoporosis (in adults).

With a set of associations between the calcium-PTH-vitamin D axis and the excessive or prolonged use of corticosteroids, there are indications of possible disorders, among which are elevated to chronic liver diseases and osteoporosis itself. This work reviews the association of PTH and vitamin D in osteoporosis, as well as the relationship of osteoporosis with the use of corticosteroids for a prolonged period.

KEYWORDS: Osteoporosis, glucocorticoids, PTH, vitamin D.

1. INTRODUÇÃO

A prevalência do uso oral terapêutico de glicocorticóides (GCs) é estimada em cerca de 1% dos adultos, sendo ainda maior em idosos. Sabe-se que o uso clínico destes medicamentos é a principal causa de osteoporose secundária. Além do mais, a osteoporose induzida por glicocorticoide (OIPG) continua sendo um problema de saúde pública¹.

GCs são conhecidos por aumentar o risco de fratura, mesmo em concentrações tão baixas, como 2,5 mg/dia. A história natural da OIPG é caracterizada por perda óssea rápida nos primeiros seis meses do uso de GC, seguida por perda mais lenta, porém progressiva, associada à terapêutica crônica. A fase de perda precoce e rápida da densidade mineral óssea (DMO) é mediada por uma reabsorção óssea excessiva, enquanto a perda lenta e progressiva é devido a uma formação óssea deficiente².

A dosagem de paratormônio (PTH) e vitamina D torna-se essencial para o acompanhamento e prevenção e

controle da doença, uma vez que estão diretamente relacionadas com a concentração do mineral cálcio na circulação³. Assim, o objetivo do presente trabalho foi fazer uma revisão da literatura para investigar a relação do uso de medicamentos corticoides e o acometimento da osteoporose, além de avaliar a relação entre PTH, cálcio e vitamina D com a osteoporose.

2. MATERIAL E MÉTODOS

Este trabalho foi realizado através de revisão da literatura científica em bases de dados do portal da Capes e da Biblioteca Virtual em Saúde (LILACS, MEDLINE, SciELO), abrangendo artigos publicados entre 2004 a 2015. Na busca de artigos utilizaram-se os seguintes descritores com suas combinações em língua portuguesa e espanhola: osteoporose, PTH, glicocorticóides, vitamina D, cálcio. Foram incluídos apenas artigos com acesso ao texto completo ou que fossem de acesso livre.

3. DESENVOLVIMENTO

O esqueleto humano é composto por dois tipos de ossos: o osso cortical (compacto) e o osso trabecular (esponjoso). Esses encontram-se em estado dinâmico, marcado por um processo contínuo de formação e reabsorção, ou seja, remodelação óssea. Durante o crescimento, a taxa de formação óssea é superior à de reabsorção e o balanço de cálcio é positivo. A partir da quarta ou quinta décadas de vida, a reabsorção óssea predomina sobre a formação, resultando em uma perda progressiva de massa óssea⁴.

A osteoporose é a doença óssea mais comum em humanos, sendo considerado um problema de saúde pública mundial e explicada pelo aumento na expectativa de vida da população. Fatores genéticos contribuem com a densidade mineral óssea (DMO), podendo também ser afetada por fatores relacionados ao estilo de vida, como à nutrição, por exemplo. É uma doença que tem relação com diversos fatores, sendo que alguns podem ser modificáveis: hábitos alimentares, sedentarismo, composição corporal, tabagismo, corticoterapia prolongada ingestão excessiva de bebida alcoólica e de café, além da baixa exposição solar⁵.

Os danos provocados pela osteoporose são considerados de risco de óbito e morbidade, principalmente entre indivíduos com idade acima de 70 anos, que sofreram fraturas no quadril (taxa de mortalidade de 30% em 1 ano). Infelizmente, ainda em países pobres e em desenvolvimento, poucos médicos clínicos se envolvem com estudos relativos ao tratamento dessa doença. Os dois principais exames utilizados para rastreamento populacional são a densitometria óssea e ou ultra-sonometria⁶.

O mineral cálcio encontra-se predominantemente na matrix óssea integrado a cristais colágenos, e uma minoria, interligada ao meio intracelular ou a proteínas circulantes, como a albumina. As funções de destaque do cálcio se focalizam na formação óssea, na coagulação sanguínea e na

função neuromuscular. Esse mineral é absorvido inicialmente no intestino com auxílio da vitamina D⁷.

A vitamina D é absorvida na epiderme por meio da reação de fotólise - reação da luz ultravioleta provida da radiação solar. Assim que formadas as duas principais formas da vitamina D (ergocalciferol - D2 e colecalciferol - D3), estas se encontram inativadas e precisarão passar pelo processo de ativação (Figura 1). Tal processo ocorre no fígado e também no rim, o qual se compreende basicamente na adição de grupos hidroxilas na molécula, possibilitando a sua ativação: 1,25-di-hidroxicolecalciferol ou calcitriol¹⁸. Tal vitamina classifica-se como um hormônio e pode ser obtida através de ingestão alimentar ou de síntese endógena.

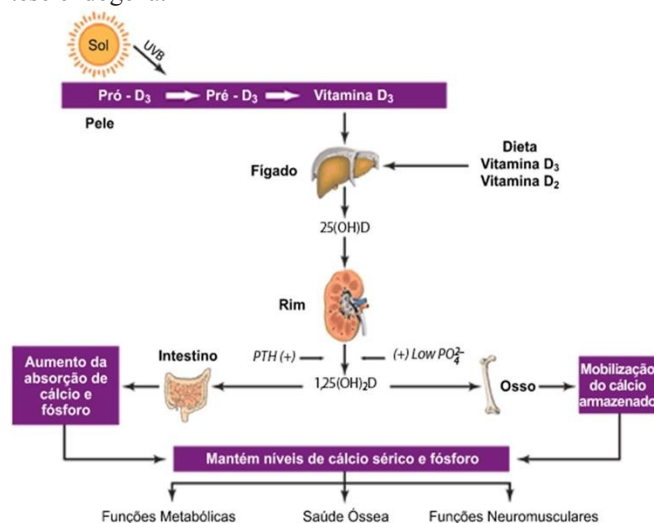


Figura 1. Processo de ativação vitamina D. Fonte: Filho *et al.*, 2013⁹. Adaptado.

Vários alimentos são fontes de vitamina D, seja na forma de vitamina D2 (ergocalciferol) ou D3 (colecalciferol), incluindo o óleo de bacalhau, o peixe e o leite enriquecido. No entanto, a maior parte da vitamina D, necessária para o metabolismo, origina-se a partir da síntese endógena¹⁰.

A vitamina D tem sua regulação controlada pelo fígado. O processo ocorre no sistema microsomal, por um grupo específico de enzimas denominadas de monooxigenase – P450 (citocromo). A estimulação da ativação é dada diretamente pelo PTH e pela hipofosfatemia⁷.

A principal função da vitamina D é servir de substrato para a enzima 1 α -hidroxilase (presente nas mitocôndrias), transformando a 25(OH) D em 1,25(OH)2D, que é essencial para a regulação do cálcio e fósforo. O cálcio deve possuir níveis séricos equilibrados, com variações pouco representativas, uma vez que quedas nestes níveis estimulam as glândulas paratireóides a liberar o PTH, com o objetivo de elevar a calcemia e restaurar a homeostasia (Figura 2)⁷.

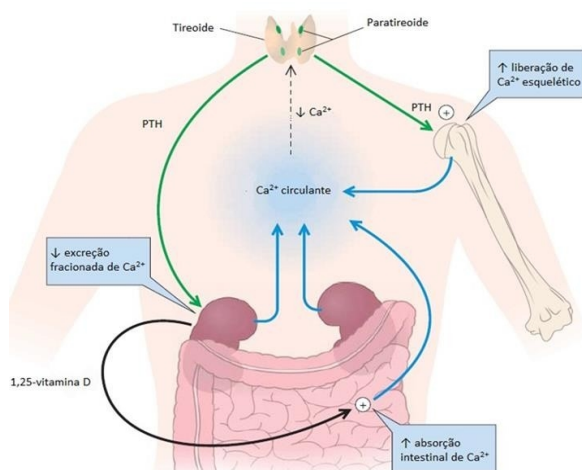


Figura 2. Mecanismo de atuação do PTH. Fonte: Becker (2008)¹¹.

Pacientes afetados pela deficiência grave de vitamina D podem apresentar hiperparatireoidismo secundário, responsável por uma mineralização óssea inadequada, que provoca raquitismo ou osteomalácia. Na era moderna, essas condições tornaram-se raras, embora a hipovitaminose D seja extremamente comum na população em geral. O impacto da hipovitaminose D nos desfechos ósseos ainda está em discussão, em particular no que diz respeito à relação entre os baixos níveis de vitamina D e o risco de quedas e fraturas¹².

O PTH é um hormônio fundamental no controle da homeostase do cálcio, agindo direta ou indiretamente em órgãos relacionados ao armazenamento, à excreção e à absorção desse íon (Figura 3). Tal hormônio é inicialmente sintetizado como um pré-pró-hormônio e, posteriormente, convertido em pró-hormônio, o qual será transportado através do retículo endoplasmático rugoso e será estocado em vesículas secretórias nas glândulas paratireóides².

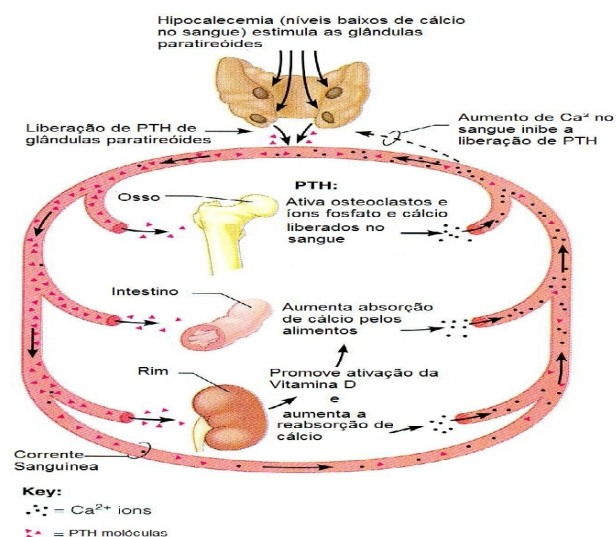


Figura 3. Hormônio da paratireoide no osso e efeitos no intestino e rins. Fonte: ELKINS (2016)¹³. Adaptado.

Sabe-se que as ações da vitamina D sobre o osso estão estritamente relacionadas com a atividade do PTH, uma vez que ela necessita de PTH para desempenhar o seu papel no osso. A vitamina D regula a síntese de PTH indiretamente, ao aumentar a concentração de cálcio, ou diretamente, ao ativar um ERVD no promotor do gene do PTH. Além disso, a vitamina D também inibe a proliferação de células da paratireoide, modula a sensibilidade ao cálcio e aumenta a transcrição do receptor sensível ao cálcio – CasR¹⁴.

O PTH atua também nos rins com a estimulação da enzima 1α -hidroxilase, controlando a perda de cálcio na urina e provocando a eliminação do fósforo, uma vez que este diminui a concentração do mineral livre por formar complexos cálcio-fósforo. Em relação aos ossos, a $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ atua juntamente com o PTH estimulando a diferenciação de células precursoras em osteoclastos e também nos osteoblastos que reabsorvem o cálcio e aumentam a fosfatase alcalina (remove grupos fosfatos presentes em moléculas diversas), a osteocalcina (mineralização e equilibra níveis de íons cálcio) e a osteopontina (adesão da matriz óssea)¹².

Com relação ao intestino, a forma ativa da vitamina D ($1,25(\text{OH})_2\text{D}$) aumenta a absorção de cálcio na região do duodeno, enquanto o fósforo tem sua maior absorção nas regiões mais baixas (jejuno e íleo). Quando os níveis de cálcio encontram o equilíbrio, bem como a $1,25(\text{OH})_2\text{D}$, ambas atuam como efeito antagônico, inibindo a secreção do PTH¹⁵.

A $25(\text{OH})\text{D}$ apresenta peculiaridades que tornam sua dosagem um tanto quanto complexa, dentre as quais se encontram as propriedades hidrofóbicas da molécula, o fato de se apresentarem na forma ativa ligada a proteína transportadora (DBP), e possuírem o polimorfismo ($25(\text{OH})\text{D}_2$ e a $25(\text{OH})\text{D}_3$) com reatividades diferentes¹⁶.

Os efeitos fisiológicos e farmacológicos do cortisol (Figura 4) e outros GCs apresentam como característica a possibilidade de 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)¹⁷.

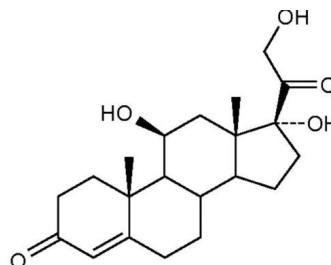


Figura 4. Estrutura química do cortisol. Fonte: Randall, 2011¹⁸.

Os GCs desempenham sua ação anti-inflamatória e

imunossupressora através da apoptose de células linfóides; da síntese de determinadas citocinas; modulando direta e indiretamente a função das células B; inibindo a proliferação e diferenciação de monócitos e atividade de macrófagos; inibindo o movimento de células e fluidos a partir do compartimento intravascular; inibindo a ação da histamina, a síntese das prostaglandinas e a ação dos ativadores do plasminogênio¹⁹.

A osteoporose causada pelo uso de GCs é o fato mais frequente de osteoporose secundária. A corticoterapia, quando realizada em período de seis meses, provoca a osteoporose e, quando realizada em período de um ano, cerca de 1/3 de determinado grupo estabelecerá fraturas ósseas (além da osteoporose), o que diminui a longevidade em idades avançadas. A preocupação acerca do tema se estabelece na indicação indiscriminada do uso de corticoides²⁰.

Com a terapia de GCs, ocorre uma perda óssea bifásica. Observa-se uma fase inicial rápida de perda, cerca de 12 a 20% durante os primeiros meses, seguida de uma fase mais lenta, com perda óssea em torno de 2 a 5% anual. A perda óssea ocorre tanto no osso trabecular como no cortical. Existe uma predileção pelo osso trabecular, metabolicamente mais ativo, de forma que fraturas de vértebras, costelas e epífises de ossos longos são manifestações comuns da osteoporose induzida por GC.

Os GC afetam a formação óssea suprimindo o número, função e meia-vida dos osteoblastos. Estudos histomorfométricos têm demonstrado que esses medicamentos reduzem a formação óssea com diminuição do número de matriz osteóide, redução da taxa de aposição mineral e da espessura trabecular¹⁷.

Os efeitos do cortisol sobre os ossos podem ser divididos em dois tipos: os efeitos diretos na formação e reabsorção óssea e efeitos indiretos, através da diminuição da absorção intestinal e do aumento da excreção renal de cálcio, além da desregulação da secreção de hormônios como o paratireoideano (PTH), o hormônio do crescimento (GH) e os hormônios sexuais²¹.

Como mencionado anteriormente, os GCs diminuem a absorção de cálcio pelo intestino e a reabsorção tubular, assimilando a este efeito uma resistência à vitamina D e uma queda no transporte do íon, provocando uma diminuição da concentração de cálcio sérico, estimulando assim a secreção do PTH, proporcionando caso de hipertiroidismo secundário. Além disso, os GC aumentam a expressão de receptores desse hormônio por osteoblastos tornando-os assim, mediadores da reabsorção óssea mediada pelo PTH²⁰.

Fraturas ocorrem em cerca de 30% a 50% dos pacientes sob uso crônico de GCs e geralmente são assintomáticas. O osso trabecular é preferencialmente afetado, embora fraturas também possam ocorrer em locais onde predomina o osso cortical. Fraturas vertebrais e do quadril ocorrem com DMOs mais altas que em pacientes que não

usam GCs, mostrando que a OIPG pode causar fratura sem limiar mais alto de massa óssea que o observado na osteoporose pós-menopausa²².

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 e cafeína. As medidas farmacológicas no tratamento da osteoporose induzida por glicocorticoide envolvem a utilização de bifosfanatos, calcitonina, terapia de reposição de PTH¹⁹.

A ingestão de cálcio como suplemento alimentar por si só não tem maiores efeitos no aumento da densidade óssea mineral. No entanto, a ingestão concomitante de vitamina D e cálcio proporciona o aumento da DMO. A vitamina D tem papel coadjuvante no tratamento, aumentando a absorção intestinal de cálcio e sua reabsorção renal. Além desse papel na homeostase cálcica, a vitamina D participa da manutenção da força e equilíbrio musculares. Os benefícios dos bifosfanatos para a osteoporose induzida por glicocorticoide têm sido descritos pelos seus efeitos anti-reabsortivos. 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 cálcio²³.

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. Os mais estudados são: risedronato, alendronato, etidronato, clodronato e pamidronato. Ensaios *in vitro* revelaram que os bifosfanatos apresentam ação reversa ao efeito apoptótico dos GCs sobre os osteoblastos. Além de seus efeitos antirreabsortivos, sabe-se que os bifosfanatos inibem a apoptose de osteoblastos e osteócitos prolongando a sobrevivência destas células ósseas²⁴.

4. CONCLUSÃO

A utilização indiscriminada de glicocorticoides por um longo período pode ocasionar o desenvolvimento da osteoporose. Essa doença pode ser agravada, caso o indivíduo possua alterações no eixo cálcio-PTH-vitamina D, o que acelera o comprometimento ósseo. Portanto, ressalta-se a importância do acompanhamento médico na utilização desse tipo de medicamento, para que possíveis danos sejam remediados ou corrigidos de maneira precoce. E por fim, enfatiza-se a necessidade de uma alimentação e suplementação balanceada, rica em vitaminas e minerais, que são essenciais para a homeostase do organismo humano.

REFERÊNCIAS

- [01] Guarniero R. *et al.* Osteoporose: atualização no diagnóstico e princípios básicos para o tratamento. Rev Bras Ortop, 39 (9): p. – Setembro, 2004

- [02] Bergwitz C, Juppner H. Regulação da homeostase de fosfato por PTH, vitamina D e FGF. *Annual Review Medicine*, 61: 91-104, 2014
- [03] Campos FS, *et al.* O Controle do Cálcio e a Hipocalcemia. *Cadernos UniFOA*. Ed. nº 23, 2013.
- [04] Santos LAA. Análise da prevalência de osteoporose e dos principais fatores associados à perda óssea em portadores de cirrose. 2015.
- [05] Pinheiro MM, *et al.* O impacto da osteoporose no Brasil: dados regionais das fraturas em homens e mulheres adultos. *Rev Bras Reumatologia*, 50 (2): 113-120, 2010.
- [06] Szejnfeld V. *et al.* Conhecimento dos Médicos Clínicos do Brasil sobre as Estratégias de Prevenção e Tratamento da Osteoporose. *Revista Brasileira de Reumatologia*. 2007.
- [07] Moreira R. *et al.* Distúrbios do eixo cálcio-PTH- vitamina D nas doenças hepáticas crônicas. Serviço de Endocrinologia do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho, Universidade Federal do Rio de Janeiro. 2004
- [08] Barral D, *et al.* Vitamina D: Uma Abordagem Molecular. *Pesq Bras Odontoped Clin Integr*, 7(3): 309-315, 2007.
- [09] Filho A, *et al.* Vitamina D e doença renal, o que nós sabemos e o que nós não sabemos. *Jornal Brasileiro de Nefrologia*. 2013
- [10] Bellan M, *et al.* Osteoporose na artrite reumatoide: papel do sistema vitamina D/hormônio paratireoide. Elsevier Editora Ltda. 2014.
- [11] Becker C. Diseases of calcium metabolism and metabolic bone disease. *ACP Medicine*. 1-18, 2008.
- [12] Mazocco L, Chagas P. Terapia nutricional na reabilitação das doenças crônicas osteoarticulares em idosos. *RBCEH, Passo Fundo*, 12 (3): 309-317, 2015.
- [13] Elkins A. 2016. Symptoms of Hyperparathyroidism. Disponível em: <http://www.thyroid.com.au/symptoms-of-hyperparathyroidism/>
- [14] Thomaz, A. Expressão do Receptor de Vitamina D Recombinante: Um Importante Alvo Biológico. Universidade Estadual De Feira De Santana. 2013.
- [15] Silva B. *et al.* Prevalência de deficiência e insuficiência de vitamina D e sua correlação com PTH, marcadores de remodelação óssea e densidade mineral óssea, em pacientes ambulatoriais. *Arquivos brasileiros de endocrinologia e metabologia*. 2008.
- [16] Maeda S, *et al.* Recomendações da Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (SBEM) para o diagnóstico e tratamento da hipovitaminose D. *Arquivo Brasileiro de Endocrinologia e Metabologia*. 2014.
- [17] Magalhães MS, Silva FV. Glicocorticoides e o desenvolvimento da osteoporose em pacientes com síndrome de cushing: uma revisão. *Interfaces Científicas - Saúde e Ambiente*, 01 (01): 41-52, 2012.
- [18] Randal M. The Physiology of Stress: Cortisol and the Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis. *Dartmouth Undergraduate Journal of Science*, 2011.
- [19] Souza MC, *et al.* Glicocorticoides e osteoporose – artigo de revisão. *Rev Ciencias Méd. Biol*. 9 (1): 57-64, 2010.
- [20] Patrício J. *et al.* Osteoporose Induzida por Corticóides. *Arquivos de Medicina*, 20 (5-6):173-178, 2006.
- [21] Draper N, Stewart PM. 11b-hidroxisteróide desidrogenase e a regulação pré-receptor de ação da hormona corticosteróide. *J Endocrinol* 2005; 186: 251-271.
- [22] Pinto AS, *et al.* Osteoporose secundária a drogas. *Revista Paulista de Reumatologia*, 10 (1): p. , 2011.
- [23] Minisola S, *et al.* Os marcadores bioquímicos osteoporose em induzida por glucocorticóides. *J. Endocrinol. Invest.*, V.31, p.28-32, 2008.
- [24] Pereira G. Efeito da suplementação de cálcio e vitamina D no metabolismo mineral ósseo de mulheres na menopausa com osteoporose. Universidade de São Paulo, Faculdade De Saúde Pública. 2008