



ISSN: 2230-9926

Available online at <http://www.journalijdr.com>

# IJDR

International Journal of Development Research

Vol. 12, Issue, 03, pp. 54584-54588, March, 2022

<https://doi.org/10.37118/ijdr.24101.03.2022>



RESEARCH ARTICLE

OPEN ACCESS

## OSTEOPOROSE INDUZIDA POR USO DE GLICOCORTICÓIDES E SEUS ASPECTOS FISIOPATOLÓGICOS ASSOCIADOS AO ACOMETIMENTO DO TECIDO ÓSSEO

Gustavo Hermilo Aguiar Macedo<sup>1,\*</sup>, Matheus Santos Marques<sup>2</sup>, Iago Oliveira Braga<sup>3</sup>, Amanda Carvalho de Lorenzo Barcia<sup>3</sup>, João Pedro da Fonseca Sarmiento<sup>4</sup>, Vivian Pena Della Mea<sup>5</sup>, Gabriela Ten Caten Oliveira<sup>6</sup>, Sergio Fernando Lozano Chiquillo<sup>7</sup>, Ryad Fayez Mehanna<sup>8</sup>, Vinícius Dino Pozzebon<sup>9</sup>, Maria Eugênia Carbonaro Silva<sup>10</sup>, Maria Fernanda Carbonaro Silva<sup>10</sup>, Victor Arantes Pinto<sup>10</sup>, Vitória Elias Duarte<sup>10</sup>, Irleide Soares da Silva<sup>11</sup> and Pedro Gonçalves Carlos<sup>12</sup>

<sup>1</sup>Autor Correspondente, Discente do Curso de Graduação de Medicina da Faculdade Santo Agostinho-FASA, Vitória da Conquista-Bahia. <sup>2</sup>Farmacêutico pela Universidade Federal da Bahia-UFBA, Salvador-Bahia. <sup>3</sup>Discente do Curso de Graduação de Medicina da Faculdade Santo Agostinho-FASA, Vitória da Conquista-Bahia. <sup>4</sup>Discente do Curso de Graduação de Medicina da Universidade Anhembi Morumbi-UAM, São Paulo-São Paulo. <sup>5</sup>Discente do Curso de Graduação de Medicina da Universidade Luterana do Brasil-ULBRA, Canoas-Rio Grande do Sul. <sup>6</sup>Discente do Curso de Graduação de Medicina da Universidade Feevale, Novo Hamburgo-Rio Grande do Sul. <sup>7</sup>Discente do Curso de Graduação de Medicina da Universidade Federal de São Carlos, São Carlos-UFSCar. <sup>8</sup>Discente do Curso de Graduação de Medicina da Universidade do Vale do Itajaí-UNIVALI, Itajaí-Santa Catarina. <sup>9</sup>Discente do Curso de Graduação de Medicina da UniCesumar-Universidade Cesumar, Maringá-Paraná. <sup>10</sup>Discente do Curso de Graduação de Medicina do Centro Universitário Atenas-UNIATENAS, Paracatu-Minas Gerais. <sup>11</sup>Fisioterapeuta pela Faculdade Uninassau, Vitória da Conquista-Bahia.

### ARTICLE INFO

#### Article History:

Received 10<sup>th</sup> January, 2022

Received in revised form

16<sup>th</sup> January, 2022

Accepted 19<sup>th</sup> February, 2022

Published online 28<sup>th</sup> March, 2022

#### Key Words:

Osteoporose, Glicocorticóides, Densidade óssea, Idoso.

#### \*Corresponding author:

Gustavo Hermilo Aguiar Macedo

### ABSTRACT

**Objetivo:** Identificar a relevância da associação do uso de glicocorticóides com o desenvolvimento de osteoporose e seus mecanismos fisiopatológicos. **Métodos:** O trabalho trata-se de uma revisão bibliográfica integrativa narrativa da literatura, qualitativa, cujos artigos foram buscados nas bases de dados LILACS e Scielo. Descritores em ciências da saúde: osteoporose, glicocorticóides, densidade óssea e idoso. Critérios de inclusão: estudos sobre desmineralização óssea; publicações sobre a incidência do uso prolongado e ou em altas doses de glicocorticóides; trabalhos relacionados à relação entre glicocorticóides e osteoporose; publicações em inglês, espanhol e português; artigos de 2013 a 2022. Critérios de exclusão: publicações anteriores a 2013; estudos em outros idiomas além dos citados; pesquisa de campo; artigos cujos títulos e resumos não se correlacionavam ao tema central. **Resultados e discussão:** A manifestação da osteoporose induzida por glicocorticóides aponta para um efeito importante dos mecanismos associados à redução da formação óssea. Isso ocorre por mecanismos que afetam as células ósseas, homeostase do cálcio, secreção hormonal sexual, prostaglandinas, fatores de crescimento e aqueles relacionados à doença e ao paciente. **Conclusão:** O uso crônico de glicocorticóides e ou em altas doses está associado à osteoporose. O principal mecanismo envolvido nessa associação é a diminuição da massa óssea.

Copyright © 2022, Gustavo Hermilo Aguiar Macedo et al. This is an open access article distributed under the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Citation: Gustavo Hermilo Aguiar Macedo, Matheus Santos Marques, Iago Oliveira Braga, Amanda Carvalho de Lorenzo Barcia et al. "Osteoporose induzida por uso de glicocorticóides e seus aspectos fisiopatológicos associados ao acometimento do tecido ósseo", *International Journal of Development Research*, 12, (03), 54584-54588.

## INTRODUÇÃO

A osteoporose é uma doença metabólica sistêmica, caracterizada pelo declínio da massa óssea e deterioração da microestrutura óssea, resultando em aumento da probabilidade de fraturas e fragilidade óssea. A osteoporose também ocorre devido a outras doenças como hipertireoidismo, alcoolismo e doença renal (SCHURER, 2015).

A osteoporose induzida por glicocorticóides é a forma mais frequente da apresentação secundária dessa doença. Os glicocorticóides possuem ações antiinflamatórias e imunossupressoras, sendo utilizados para o tratamento de diversas patologias, sendo utilizados também em pacientes submetidos aos transplantes de órgãos. Apesar disso, é demonstrado seu efeito deletério ao nível do tecido osteomioarticular, sendo que poucos pacientes que ao iniciar a terapia

com esses fármacos são avaliados em relação a sua saúde óssea. Além disso, outras doenças de base são também fatores de risco para o desenvolvimento da osteoporose (SÁNCHEZ, 2021).

A homeostase óssea é estabelecida por um equilíbrio entre a reabsorção óssea regulada pelo osteoclasto e a formação óssea regulada pelo osteoblasto, enquanto a interrupção desse equilíbrio é considerada a principal razão para a patogênese da osteoporose. Além disso, os glicocorticóides levam à osteoporose por várias vias, incluindo reabsorção óssea e formação óssea (COMPSTON, 2018).

A osteoporose induzida por glicocorticóides é uma complicação comum nos tratamentos prolongados com uso desses fármacos. Normalmente são verificados nesses casos diminuição da formação óssea, assim como incremento em sua reabsorção (CHALITSIOS, 2020).

Os glicocorticóides são hormônios sintetizados e secretados pelo córtex adrenal, sendo uma classe de hormônios que exerce diversas ações fisiológicas no organismo quando disponíveis em concentrações normais. Os glicocorticóides atuam sobre o metabolismo dos carboidratos e são secretados em maiores quantidades em situações traumáticas e estressantes. Entretanto, quando as concentrações plasmáticas dos glicocorticóides exacerbam, podem gerar disfunções metabólicas (BALASUBRAMANIAN, 2018).

No músculo esquelético, os glicocorticóides causam resistência à insulina, o que resulta em menor captação de glicose e redução da síntese de glicogênio muscular. Nesse tecido, também se verifica inibição da síntese proteica e aumento no catabolismo das proteínas que resultam em hipotrofia muscular. Os aminoácidos mobilizados a partir do tecido muscular são utilizados na gliconeogênese hepática. A resistência à insulina e o aumento na gliconeogênese, conjuntamente, resultam na hiperglicemia (BERGMAN, 2017).

Os principais mecanismos de indução da osteoporose por ação dos glicocorticóides são a diminuição da deposição da matriz óssea pelos osteoblastos, o aumento da reabsorção óssea pelos osteoclastos, a diminuição da reabsorção intestinal e o aumento da excreção urinária de cálcio (CHALITSIOS, 2020).

A osteoporose induzida por glicocorticóides é caracterizada pela redução da formação óssea, e rápida e acentuada perda óssea, sendo esta detectada precocemente, a partir de 3 a 6 meses, após início da corticoterapia oral (BERGMAN, 2017).

Em dois meses de tratamento com glicocorticóides em altas doses ou por tempo prolongado ocorre perda substancial da densidade mineral óssea, mais acentuada na coluna lombar, demonstrando que o uso intensivo da glicocorticoterapia induz rapidamente à diminuição do osso trabecular. Além disso, há aumento do risco de fraturas dentro de três a seis meses após o início do tratamento com corticosteróides em altas doses. O grau de perda óssea é mais acentuado em áreas com predominância de osso trabecular, como em regiões anatômicas como a coluna vertebral e as costelas. A perda é menor nas diáfises de ossos longos, que são constituídos principalmente de osso cortical compacto (SÁNCHEZ, 2021).

As crianças e mulheres na pós-menopausa são mais susceptíveis à perda óssea induzida por glicocorticóides. A causa das fraturas induzidas por glicocorticóides, assim como em outras formas de osteoporose, ocorre principalmente pelo mecanismo de diminuição da massa óssea, associada a um trauma de baixa energia como queda de própria altura ou mecanismo rotacional por exemplo. Com o uso dos glicocorticóides esta perda óssea é bifásica, existindo uma fase de perda rápida nos primeiros meses seguida de uma perda posterior mais lenta (COMPSTON, 2018).

Os glicocorticóides exercem efeitos diretos e indiretos sobre o metabolismo ósseo, interferindo com sua homeostase, levando a uma rápida perda mineral. Os efeitos diretos estão relacionados à ação

desta droga sobre as células do tecido ósseo. Na presença de glicocorticóides, há uma depleção da osteoblastogênese, decorrente da inibição de precursores osteoblásticos, assim como aumento dos índices de apoptose em osteoblastos maduros e osteócitos. Os glicocorticóides atuam na via de sinalização Wnt/beta-catenina, responsável pela diferenciação de células mesenquimais pluripotentes, direcionando-as para linhagens adipocíticas, ao invés de osteoblásticas. Também atuam diretamente na osteoclastogênese, aumentando a expressão do M-CSF (macrophage colony-stimulation factor) e de RANKL, reduzindo as taxas apoptóticas de osteoclastos, além de suprimirem a expressão de osteoprotegerina (OPG) por osteoblastos, resultando no aumento da atividade osteoclástica (MAZZIOTTI, 2016).

Além das ações diretas de glicocorticóides em células específicas do osso, outros efeitos são mediados por alterações na síntese, ligação receptora ou proteínas vinculantes de fatores de crescimento presentes no microambiente ósseo. Os glicocorticóides influenciam principalmente fatores de crescimento semelhantes à insulina (IGF). O IGF-I aumenta a síntese do colágeno tipo I e formação óssea e diminui a degradação do colágeno ósseo. Os glicocorticóides suprimem o processo de transcrição genética IGF-I (MAZZIOTTI, 2016).

## MATERIAIS E MÉTODOS

**Tipo de pesquisa:** O trabalho foi realizado por meio de uma revisão de literatura, esse método se fundamenta em coletar dados disponíveis na literatura e compará-los para aprofundar o assunto do tema investigado.

Além disso, apresenta caráter qualitativo, ou seja, uma pesquisa que não se preocupa com a representatividade numérica, mas com o aprofundamento da compreensão de temas discutidos. Esse estudo foi desenvolvido pela busca nas bases de dados Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde – Infanciação em saúde da América Latina e Caribe (LILACS) e Scientific Electronic Library Online (SciELO). Foram utilizados os seguintes descritores em ciências da saúde: osteoporose, glicocorticóides, densidade óssea e idoso.

A pesquisa se trata de uma revisão bibliográfica integrativa narrativa, no qual foi realizado um apanhado das produções científicas e artigos pertinentes buscando identificar a relevância da associação do uso de glicocorticóides com o desenvolvimento de osteoporose secundária a esse fator de risco modificável. A busca nas bases de dados ocorreu entre os dias 01 de junho de 2020 a 05 de janeiro de 2022. Foram selecionadas 22 referências, sendo elas artigos. A busca se deu de forma pareada, associando-se sempre os descritores “Osteoporose” e “Glicocorticóides”, além de seus qualificadores. Este trabalho foi baseado com a execução da seleção dos artigos. Inicialmente fez-se a leitura dos títulos e resumos dos artigos selecionados. Logo depois, realizou-se a leitura completa dos artigos na primeira etapa.

Dos estudos selecionados, foram avaliados os seguintes aspectos: a) fator de impacto da revista na qual o artigo foi publicado; b) resultados obtidos; c) características da amostra e d) período de publicação; e) título pertinente e que chamasse atenção, relacionado aos principais descritores em saúde.

Os critérios de inclusão foram: a) estudos sobre a desmineralização óssea; b) publicações que avaliaram a incidência do uso prolongado e ou em altas doses de glicocorticóides; c) trabalhos que identificaram a relação entre glicocorticóides e osteoporose; d) publicações em inglês, espanhol e português; e) artigos do ano 2013 a 2022.

Os critérios de exclusão foram os seguintes listados a seguir: a) data de publicação anterior a 2013; b) estudos em outro idioma além do inglês, espanhol ou português; c) pesquisa de campo; d) artigos cujos títulos e resumos não se correlacionavam ao tema central proposto por esse trabalho científico.

**Aspectos Éticos:** Por ser uma pesquisa que não envolvem seres humanos bem como grupos de estudo, o projeto de pesquisa não foi submetido à aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP).

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

A osteoporose secundária consiste na diminuição da densidade mineral óssea, onde significativas alterações microarquiteturais ósseas resultam do uso crônico de determinados fármacos que atuam no metabolismo do cálcio (osteoporose medicamentosa), ou em virtude de afeções pré existentes. Dentre as doenças que potencialmente podem induzir desenvolvimento da osteoporose secundária, ressalta-se às de origem: endócrina, autoimune, renal, hematológica, gastrointestinal, neoplásica e nutricional. Mulheres em fase pré e pós menopausa, assim como homens podem ser acometidos (CARTER, 2018).

A terapia com uso de glicocorticoides de forma crônica está associada à incidência de osteoporose, que é um dos efeitos colaterais mais graves da terapia glicocorticoide, por isso, é importante compreender a fisiopatologia da osteoporose induzida por glicocorticoide (HARTMANN, 2015).

Os glicocorticóides utilizados são geralmente aqueles com uma meia-vida curta e intermediária, como hidrocortisona, prednisolona, prednisona, metilprednisolona, deflazacort e triamcinolone. O deflazacort é um corticosteroide de terceira geração e produz menos efeitos colaterais no metabolismo ósseo (COOPER, 2015).

Tanto o osso trabecular como o cortical são afetados, sendo o primeiro mais acometido. O uso em altas doses de glicocorticóides e de forma crônica aumentam significativamente o risco relativo de desenvolvimento de fraturas (ALLEN, 2016).

Nesse contexto, constata-se uma diminuição de 30% na quantidade total de osso substituído a cada ciclo de remodelação desse tecido. Um achado descrito mais recentemente é o aumento do processo de apoptose dos osteoblastos e osteócitos. As fraturas podem ocorrer já nos primeiros 3 meses de início da terapia com glicocorticóides, e com doses tão baixas como 2,5 miligramas diários de prednisona ou outro fármaco equivalente. A hidrocortisona é menos danosa em relação a prednisona (COMPSTON, 2018).

Junto à demonstração de que as fraturas podem ocorrer principalmente no início da terapia glicocorticoide, a incidência de fraturas também está relacionada à dose e duração da exposição aos glicocorticóides. Doses baixas como 2,5 miligramas de equivalentes de prednisona por dia podem ser consideradas como um fator de risco para o desenvolvimento de fraturas, mas o risco é claramente maior com doses mais altas. O uso crônico também está associado a maior risco de fratura, já que quando as quantidades diárias de prednisona ou seu equivalente excedem 10 miligramas ao dia em uma base contínua, e a duração da terapia é superior a 90 dias, o risco de fraturas do quadril e coluna vertebral é aumentado em aproximadamente 7 e 17 vezes, respectivamente. O risco de fratura diminui após a interrupção dos glicocorticoides, embora a recuperação seja gradual e muitas vezes incompleta. Com exposição longa a quantidades cumulativas de prednisona, a perda óssea e as alterações microarquiteturais podem ser irreversíveis (CHALITSIOS, 2020).

A maioria dos dados epidemiológicos que associam o risco de fratura com a administração de glicocorticóides são provenientes da administração de suas apresentações orais. No entanto, há poucos dados disponíveis sobre o risco associado ao uso de glicocorticóides inalatórios, além disso, a absorção sistêmica da droga é pequena (BALASUBRAMANIAN, 2018).

A incidência de novas fraturas depois de um ano de tratamento com glicocorticóides pode chegar até 17% e alguns estudos observacionais

sugerem que entre 30 e 50% dos pacientes tratados podem fraturar-se a mais longo prazo (COMPSTON, 2018).

### Fisiopatologia da osteoporose induzida por glicocorticóides

Os glicocorticoides são fármacos amplamente utilizados no tratamento de doenças reumáticas e autoimunes, assim como em pacientes que foram submetidos à transplante de órgãos devido seus efeitos imunossupressores e anti-inflamatórios (RIZZOLI, 2015).

Os glicocorticóides, utilizados em altas doses e de forma crônica, são considerados a principal causa de osteoporose secundária e iatrogênica. Todavia, a potencialidade para fraturas, muitas vezes é desvalorizada pelo profissional que prescreve o glicocorticoide e ignorada pelo paciente e seus familiares (SEIBEL, 2013).

Os glicocorticóides produzem perda óssea através de vários mecanismos que afetam as células ósseas, homeostase do cálcio, secreção hormonal sexual, prostaglandinas, fatores de crescimento, e aqueles relacionados à doença e ao paciente (SATO, 2017).

A fisiopatologia da osteoporose induzida por glicocorticóides aponta para um efeito importante dos mecanismos associados à redução da formação óssea, embora o aumento da reabsorção óssea também seja visto particularmente nos estágios iniciais. Pacientes em uso de glicocorticóides muitas vezes têm distúrbios que estão associados à perda óssea independente do uso de glicocorticoides (SATO, 2017).

Os glicocorticóides exercem múltiplos efeitos sistêmicos e locais diretos e indiretos, que podem levar a uma rápida perda óssea. Os efeitos diretos estão relacionados à ação desta droga sobre as células ósseas e suas funções. Os indiretos se devem à ação dos glicocorticóides sobre o metabolismo do cálcio e vitamina D, secreção dos hormônios sexuais e efeito sobre a produção de prostaglandinas, citocinas e fatores de crescimento (BERGMAN, 2017).

Os efeitos indiretos que culminam em perda óssea induzida por glicocorticóides são: inibição da secreção hipofisária das gonadotrofinas, secreção ovariana e testicular de estrógenos e testosterona e a secreção adrenal de androstenediona e dehidroepiandrosterona, representado por um quadro de hipogonadismo e consequente perda óssea; diminuição do transporte intestinal transcelular de cálcio, ocasionando o aumento da excreção renal e intestinal desse íon; inibição da fosfatase alcalina, descarboxilação do citrato e aumento da sensibilidade tubular renal do paratormônio; síntese reduzida do hormônio do crescimento e expressão reduzida de IGF-1 (insulin like growth fator) e IGF-BP (bindingprotein) por células ósseas, importantes para a manutenção da matriz óssea; diminuição da produção de prostaglandina E2 no osso, sendo esta responsável por estimular a síntese de proteínas colágenas e não colágenas (MAZZIOTTI, 2016).

Assim, em vigência de uso crônico de glicocorticóides, a diminuição do remodelamento ósseo que se desenvolve é devida principalmente a uma ação direta dos glicocorticóides nos osteoblastos. Além da inibição do GH na pituitária, os glicocorticóides reduzem a expressão de receptor para o hormônio de crescimento (GHR) e de proteína carreadora do hormônio de crescimento (GHBP), IGF-1 e o RNA mensageiro de IGF-1 na placa de crescimento e diminuem a expressão do gene do IGF-1, mas não do IGF-2 nesse local, além de reduzirem a bioatividade dos IGF. A IGF-1 tem seus níveis diminuídos no esqueleto pelos glicocorticóides. A via de sinalização de IGF-1 tem uma função central, modulando o crescimento do osso endocondral, e regula vários processos fisiológicos fundamentais dos condrócitos, como a proliferação celular, diferenciação e sobrevivência.

Os glicocorticoides também diminuem a expressão local da proteína ligadora IGF I - tipo 5 (IGFBP-5), o mediador da atividade mitogênica da IGF-1. Ao mesmo tempo, aumentam a produção local de IGFBP-3, um inibidor do crescimento. Esses dados sugerem que a

regulação diferencial das IGFBP possa ser uma das grandes causas das alterações provocadas pelos glicocorticóides na placa óssea de crescimento. (BUEHRING, 2013).

Após a exposição aos glicocorticóide, há uma fase rápida e precoce de perda óssea, devido à reabsorção óssea excessiva, seguida por uma fase mais crônica e progressiva em que a massa óssea diminui devido à formação óssea prejudicada. Os glicocorticóides aumentam a expressão do (ligante do receptor ativador do fator nuclear kappa B) - ligante B (RANK-L) ativador de nuclear factor k-B (receptor de NFk) e diminuem a expressão de seu receptor osteoprotegerina (OPG) em compostos celulares. A combinação de um aumento no RANK-L, um potente ativador de osteoclastos, e uma redução no OPG, um inibidor da ação RANK-L, leva à fase inicial de perda óssea rápida. Os glicocorticóides também aumentam a expressão do fator estimulante da colônia (CSF)-1 e subunidades receptoras para citocinas osteoclastogênicas da família gp130 (BALASUBRAMANIAN, 2018).

A  $\beta$ -catenina, regula a expressão gênica para o favorecimento da homeostase óssea, por meio do direcionamento da diferenciação das células mesenquimais em osteoblastos e da inibição do processo de apoptose dos osteoblastos e osteócitos. Além disso, ao promover a expressão da osteoprotegerina (OPG), competidora do ligante RANKL, inibe a osteoclastogênese (GUAÑABENS, 2014).

A maior expressão de citocinas promotoras da osteoclastogênese, tais como o fator estimulante de colônias de macrófagos (M-CSF) e o RANKL, associada à diminuição da OPG (que tem efeito oposto), respondem pela fase inicial de aumento rápido da reabsorção óssea. Essa fase é seguida por uma mais lenta e duradora, de diminuição da formação óssea, secundária à diminuição da osteoblastogênese, ao aumento do processo de apoptose dos osteoblastos e à supressão da produção do colágeno tipo I (principal componente da matriz óssea) e de fatores estimulantes da formação (IGF-1) (SCHEVEN, 2014).

O favorecimento do processo de apoptose dos osteócitos, os quais são sensores de dano e suporte para o reparo, interfere no remodelamento ósseo, com redução na reposição do osso escavado pelos osteoclastos. Um dado que chama a atenção é o comprometimento precoce da força óssea em desproporção à intensidade da diminuição da massa óssea, avaliada pelos exames de densitometria óssea (SCHEVEN, 2014).

Embora todas essas ações levem a uma maior reabsorção óssea, o mecanismo fisiopatológico central da osteoporose induzida por glicocorticóides é a formação óssea reduzida, devido a ações para prejudicar a diferenciação e função do osteoblasto. Os glicocorticóides prejudicam a diferenciação das células estromais da medula óssea em células da linhagem osteoblástica, desviando-as, em vez disso, em direção à linhagem adipocítica. Os mecanismos envolvidos incluem a indução do receptor ativado por peróxido g2, a regulação de fatores nucleares da família de proteínas de ligação do intensificador CAAT e a inibição da sinalização Wnt/beta-catenin. Os glicocorticóides também inibem a diferenciação das células osteoblastos através da redução da atividade da proteína morfogenética óssea-2 (BMP-2), que desempenha papel fundamental na formação óssea (WAKAYO, 2016).

Além dos efeitos adversos na diferenciação do osteoblasto, os glicocorticóides inibem a síntese orientada pelo osteoblasto do colágeno tipo I, o principal componente da matriz extracelular óssea. O resultado é uma diminuição da matriz óssea disponível para mineralização. Os glicocorticóides têm efeitos pró-apoptóticos em osteoblastos e osteócitos, podendo afetar também o metabolismo e a função dos osteócitos, modificando o módulo elástico ao redor do osteócito e causando redução das relações mineral-matriz nas mesmas áreas (TOLBA, 2017).

Os glicocorticóides inibem a replicação das células da linhagem osteoblástica, diminuem a produção de pré-osteoblastos, osteoblastos e induzem apoptose de osteoblastos maduros e osteócitos. Além disso, os glicocorticóides prejudicam a diferenciação das células do

estroma para a linhagem de osteoblastos e glicocorticóides: crescimento e mineralização óssea diminuem a diferenciação terminal dos osteoblastos, com isso, provocando uma diminuição no número de osteoblastos maduros (RIZZOLI, 2015).

Os glicocorticóides também induzem a diferenciação de células estromais da medula óssea para a linhagem adipocítica, favorecendo a adipogênese, ao invés da osteoblastogênese. Os glicocorticóides inibem a atividade da fosfatase alcalina, produção do colágeno tipo I e a síntese de outras proteínas ósseas, como a osteocalcina, que são marcadores da função dos osteoblastos. Adicionalmente, aumentam a osteoclastogênese, aumentando a expressão do ligante do ativador do receptor do NF-kB (RANK-L) e diminuindo a expressão de seu receptor solúvel, a osteoprotegerina, nas células osteoblásticas. Também aumentam a expressão do fator estimulador de colônias 1, que, na presença de RANK-L, induz osteoclastogênese (WAKAYO, 2016).

Ressalta-se que fatores intrínsecos próprios da doença de base pela qual torna-se necessário a corticoterapia (desordens de origem inflamatória e autoimune), também podem contribuir para a redução de densidade mineral óssea, frente ao aumento da síntese de citocinas pró inflamatórias e préreabsorptivas, como interleucinas (IL-1 e IL-6) e fatores de necrose tumoral, conduzindo à cronicidade da inflamação local ou sistêmica, assim como a ativação da osteoclastogênese (SUEHRING, 2013).

A doença óssea induzida pelos glicocorticóides acomete sobretudo o osso trabecular, justificando o maior encontro de fraturas vertebrais e de costelas. Esses esteróides possuem efeito catabólico sobre o músculo e sobre a vitamina D, que compromete o processo de mineralização óssea. Além disso, a corticoterapia crônica favorece a adipogênese e a obesidade (WAKAYO, 2016).

Microestruturalmente, nota-se um aumento da porosidade do osso trabecular e cortical. Essas repercussões no tecido ósseo são resultantes de altas doses medicamentosas, assim como uso prolongado, e à maior atividade da doença, na fase inicial do tratamento, onde evidencia-se a inibição da formação óssea, acompanhada do aumento transiente da reabsorção óssea. O conjunto dessas alterações são, portanto, dose e tempo dependentes, e o desenvolvimento de osteoporose induzida por glicocorticóides caracteriza-se como um fator determinante ao risco de fraturas, a qual pode ocorrer em cerca de 30 a 50% dos pacientes (KAGEYAMA, 2017).

Os mecanismos envolvidos no desenvolvimento da osteoporose induzida por glicocorticoide estão relacionados ao estresse oxidativo que é considerado um fator patogênico crucial para manifestação da osteoporose. Os radicais livres reativos impactam muito a sobrevivência e a geração de osteoclastos, osteócitos e osteoblastos. A dexametasona, por exemplo, induz o estresse oxidativo ao promover a geração de radicais livres reativos e ou inibir as atividades de enzimas antioxidantes (TOLBA, 2017).

O uso inadequado de glicocorticóides muitas vezes causa efeitos colaterais no sistema vascular, resultando na diminuição do fornecimento de sangue para a cabeça femoral, por exemplo (ZHANG, 2015).

**Glicocorticóides e o metabolismo do cálcio:** Os efeitos sistêmicos dos glicocorticóides em outros órgãos envolvidos no metabolismo do cálcio são importantes para explicar seus efeitos na mineralização óssea. Os glicocorticóides inibem a reabsorção de cálcio no túbulo renal e também a absorção de cálcio do intestino por um mecanismo independente de vitamina D, diminuindo o transporte ativo transcelular e a captação normal de cálcio por vesículas na borda em escova, causando também diminuição da síntese de proteínas ligadoras de cálcio, aumento assim a eliminação do cálcio (HENNEICKE, 2014).

## CONCLUSÕES

A partir da análise dos dados obtidos nesse trabalho, foi possível observar a relação entre o uso de glicocorticóides de forma crônica e ou em altas doses com a manifestação de osteoporose em idosos. Nesse sentido, constata-se que esse problema de saúde pública possui elevada incidência nessa faixa etária, acarretando diversos prejuízos que cursam com eventos indesejáveis, já que produz repercussões associadas a morbidade por essa patologia. Diante disso, é essencial reconhecer os mecanismos fisiopatológicos envolvidos na associação entre osteoporose e uso de glicocorticóides, que se manifesta por fatores relacionados à diminuição da formação óssea, assim como produção de substâncias relacionadas ao processo inflamatório e fatores hormonais.

## REFERÊNCIAS

- ALLEN CS, Yeung JH, Vandermeer B, Homik J. Bisphosphonates for steroid-induced osteoporosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2016;10:CD001347.
- BALASUBRAMANIAN A, Wade SW, Adler RA, Saag K, Pannacciulli N, Curtis JR. Glucocorticoid exposure and fracture risk in a cohort of US patients with selected conditions. *Journal of Bone and Mineral Research*. 2018; 33: 1881-8.
- BERGMAN J, Nordstrom A, Nordström P. Alendronate use and the risk of nonvertebral fracture during glucocorticoid therapy: a retrospective cohort study. *The Journal of Clinical Endocrinology e Metabolism*. 2018; 103:306-13. 12.
- BUEHRING B, Viswanathan R, Binkley N, Busse W. Glucocorticoid induced osteoporosis: an update on effects and management. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2013; 132:1019-30.
- CARTER M. Prevention of Glucocorticoid-Induced Osteoporosis: Clinical audit to evaluate the implementation of National Osteoporosis Guideline Group 2017 guidelines in a primary care setting. *Journal of Clinical Densitometry*. 2018. doi.org/10.1016/j.jocd.2018.03.009.
- CHALITSIOS CV, Shaw CE, McKeever TM. Risk of osteoporosis and fragility fractures in asthma due to oral and inhaled corticosteroids: two population-based nested case control studies. *Thorax*. 2020; doi: 10.1136/thoraxjnl-2020-215664.
- COMPSTON J. Glucocorticoid-induced osteoporosis: an update. *Endocrine Reviews*. 2018; 77:7-16.
- COOPER MS, Seibel MJ, Zhou H. Glucocorticoids, bone and energy metabolism. *Bone*. 2016 jan; 82: 64-8. doi.org/10.1016/j.bone.2015.05.038.
- HARTMANN K, Koenen M, Schauer S, Wittig-Blaich S, Ahmad M, Baschant U, et al. Ações moleculares de glicocorticóides na cartilagem e osso durante a saúde, doença e terapia de esteróides. *Physiological Reviews*. 2016; 96: 409-447, doi: 10.1152/physrev.00011.2015. https://doi.org/10.1152/physrev.00011.2015.
- HENNEICKE H, Gasparini SJ, Brennan-Speranza TC, Zhou H, Seibel MJ. Glucocorticoids and bone: local effects and systemic implications. *Trends in Endocrinology e Metabolism*. 2014; 25:197-211.
- KAGEYAMA G, Okano T, Yamamoto Y, et al. Very high frequency of fragility fractures associated with high-dose glucocorticoids in postmenopausal women: a retrospective study. *Bone Reports* 2017; 6:3-8.
- MAZZIOTTI G, Formenti AM, Afler RA, Bilezikian JP, Grossman A, Sbardella E, Minisola S, Giustina A. Glucocorticoid induced osteoporosis: pathophysiological role of GH/IGF-I and PTH/VITAMIN D axes, treatment options and guidelines. *Endocrine Reviews*. 2016; 54 (3): 603-11.
- RIZZOLI R, Biver E. Glucocorticóide-induzido osteoporose: quem tratar com que agente? *Nature Reviews Rheumatology*. 2015; 11: 98-109, doi: 10.1038/nrrheum.2014.188. https://doi.org/10.1038/nrrheum.2014.188.
- SÁNCHEZ, Ariel. Epidemiología de la osteoporosis inducida por corticoides. *Actualizaciones en Osteología*. p. 6-7, 2021.
- SATO AY, Richardson D, Cregor M, Davis HM, Au ED, MdAndrews K, et al. Glucocorticoids induce bone and muscle atrophy by tissue-specific mechanism upstream of E3 ubiquitin ligases. *Endocrinology*. 2017; 158 (3): 664-77.
- SCHEVEN E, Corbin KJ, Stagi S, Stefano S, Cimaz R. Glucocorticoid-associated osteoporosis in chronic inflammatory diseases: epidemiology, mechanisms, diagnosis, and treatment. *Current Osteoporosis Reports*. 2014; 12:289-99.
- SCHURER C, Wallaschofski H, Nauck M, Volzke H, Schober HC, Hannemann A. Risco de fratura e fatores de risco para osteoporose. *Deutsches Arzteblatt International*. 2015; 112: 365-371, doi: 10.3238/arztebl.2015.0365. https://doi.org/10.3238/arztebl.2015.0365.
- SEIBEL MJ, Cooper MS, Zhou H. Glucocorticoid-induced osteoporosis: mechanisms, management, and future perspectives. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*. 2013; 1:59-70.
- SUEHRING B, Viswanathan R, Binkley N, Busse W. Glucocorticoid induced osteoporosis: an update on effects and management. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2013; 132:1019-30.
- TOLBA MF, El-Serafi AT, Omar HA. O éster de fentilato ácido cafeína protege contra osteoporose induzida por glicocorticóide in vivo: Impacto no estresse oxidativo e sinais de RANKL/OPG. *Toxicology and Applied Pharmacology*. 2017; 324: 26-35, doi: 10.1016/j.taap.2017.03.021. https://doi.org/10.1016/j.taap.2017.03.021.
- WAKAYO T, Whiting SJ, Belachew T. Vitamin D Deficiency is Associated with overweight and/or obesity among schoolchildren in Central Ethiopia: A cross-sectional study. *Nutrients*. 2016; 8:190.
- ZHANG S, Li D, Yang JY, Yan TB. Plumbagin protege contra osteoporose induzida por glicocorticóide através da via Nrf-2. *Acompanhantes de estresse celular*. 2015; 20: 621-629, doi: 10.1007/s12192-015-0585-0. » https://doi.org/10.1007/s12192-015-0585-0.

\*\*\*\*\*