



INTER
FACES
CIENTÍFICAS

SAÚDE E AMBIENTE

ISSN IMPRESSO 2316-3313

ISSN ELETRÔNICO 2316-3798

GLICOCORTICOIDES E O DESENVOLVIMENTO DA OSTEOPOROSE EM PACIENTES COM SÍNDROME DE CUSHING: UMA REVISÃO

Marcele Souza Magalhães¹

Fabiano Vinagre Silva²

RESUMO

A osteoporose é uma das complicações mais frequentes durante a utilização de glicocorticoides em pacientes portadores da Síndrome de Cushing e está associada a um alto índice de incapacitação devido a fraturas. Pode ocorrer em 30-50% dos pacientes em uso crônico de glicocorticoides principalmente em áreas ricas de osso trabecular. Na patogênese da osteoporose induzida por glicocorticoides estão envolvidos vários efeitos diretos e indiretos, sistêmicos e locais sobre o osso e sobre o metabolismo mineral de forma complexa, sendo que os mecanismos celulares da perda óssea não são claramente definidos. Sabe-se que o principal mecanismo é a ação nos osteoblastos,

osteoclastos e osteócitos, unidade multicelular básica da estrutura óssea. O padrão para o tratamento farmacológico da osteoporose induzida por glicocorticoides envolve o uso de bisfosfonatos e reposição de cálcio, que deve ser iniciada logo após o início crônico da terapia glicocorticoide e o tratamento da Síndrome de Cushing envolve a suspensão gradual do uso do corticoide.

PALAVRAS-CHAVE

Síndrome de Cushing. Glicocorticoide. Tecido Ósseo. Osteoporose.

ABSTRACT

Osteoporosis is one of the most frequent complications during the use of glucocorticoids in patients with Cushing's syndrome and it is associated to a high rate of disability due to fractures. It can occur in 30-50% of patients in chronic use of glucocorticoids, mainly in areas rich in trabecular bone. Osteoporosis induced by glucocorticoids is involved with various direct and indirect complex effects, both systemic and local, on bone and mineral metabolism, and the cellular mechanisms for bone loss are not yet clearly defined. It is known that the main mechanism is based on the action over osteoblasts, osteoclasts and osteocytes, basic multicellular unit in bone structure. The standard pharmacological treatment of osteoporosis induced by glucocorticoids involves the use of bisphosphonates and reinstatement of calcium, which should be started soon after the start of chronic glucocorticoid therapy, and the treatment of Cushing's syndrome involves the gradual suspension of the use of corticosteroids.

KEYWORDS

Cushing's Syndrome. Glucocorticoid. Bone Tissue. Osteoporosis.

RESUMEN

La osteoporosis es una de las complicaciones más frecuentes durante el uso de glucocorticoides en pacientes con síndrome de Cushing y se asocia a una alta tasa de discapacidad debido a las fracturas. Puede ocurrir en el 30-50% de los pacientes en el uso crónico de glucocorticoides, principalmente en zonas ricas en hueso trabecular. La osteoporosis inducida por glucocorticoides está involucrada en varios efectos complejos directos e indirectos, tanto sistémicos y locales, sobre el metabolismo óseo y mineral, y los mecanismos celulares para la pérdida ósea que aún no están claramente definidos. Se sabe que el mecanismo principal es la acción sobre los osteoblastos, osteoclastos y osteocitos, la unidad básica multicelular en la estructura ósea. El tratamiento farmacológico estándar de la osteoporosis inducida por glucocorticoides implica el uso de los bifosfonatos y el restablecimiento de calcio, que debe iniciarse poco después del inicio de la terapia con glucocorticoides crónica, y el tratamiento del síndrome de Cushing implica la suspensión gradual del uso de los corticosteroides.

PALABRAS CLAVE

Síndrome de Cushing. Glucocorticoides. Tejido Óseo. Osteoporosis.

1 INTRODUÇÃO

Em 1948, Hench utilizou o cortisol para tratamento da artrite reumatóide e relatou que esta droga apresentava melhora significativa dos sintomas dessa patologia, porém, na mesma época foram reconhecidos os efeitos colaterais associados a esse tipo de terapia, atualmente muito bem descrita, destacando-se: osteoporose, hiperglicemia, supressão da resposta à infecção, atrofia muscular, entre outros (GILMAN, 1996). Os glicocorticoides (GC) são hormônios produzidos pelo córtex da suprarrenal, sendo o cortisol o

de maior importância no ser humano. Este hormônio é responsável por regular o metabolismo de carboidratos e as funções hemodinâmicas essenciais à vida, sobretudo em situações de estresse (WYNGAARDEN et al., 1992). São bastante usados na área médica em função de sua potente ação anti-inflamatória e imunossupressora, sendo um importante instrumento terapêutico em doenças reumatológicas, pulmonares, autoimunes, hematopoiéticas e gastrointestinais (VAN STAA et al., 2000).

A utilização prolongada dos corticosteroides leva à Síndrome de Cushing (SC) exógena ou iatrogênica, caracterizada pela desfiguração cosmética (*moon face*, giba dorsal, estrias), ganho de peso com acúmulo de gordura centripetamente, redução da tolerância a carboidratos, fragilidade vascular, pele fina e fraqueza muscular, hipertensão arterial, maior suscetibilidade a infecções, alterações psiquiátricas e osteoporose (FAIÇAL; UEHARA, 1998).

A osteoporose é considerada um problema de saúde pública caracterizada pela perda óssea e deterioração de sua microarquitetura e resulta em fraturas após traumatismo mínimo, sendo caracterizado pelo fato das pessoas osteoporóticas apresentarem fragilidade esquelética generalizada e fraturas locais (GILMAN, 1996).

Pacientes com SC apresentam uma alta prevalência de fraturas decorrentes da osteoporose, porém os

mecanismos da perda óssea provocada pelos GC são pouco elucidados. Entretanto, é certo que os GC exercem efeitos sistêmicos e locais que levam a uma rápida perda óssea, agindo diretamente sobre as células ósseas e suas funções (DEVOGELAER, 2001).

A partir da concepção do risco de desenvolvimento de osteoporose decorrente do uso de GC, emergiu-se a importância de se entender o mecanismo que leva a perda óssea em pacientes com SC. Sendo assim, o objetivo desse trabalho concentra-se em discutir a ação dos GC na unidade multicelular básica, composta por osteoclastos, osteoblastos e osteócitos; o modo que esse fármaco interfere na captação do organismo de cálcio e vitamina D, ambos os elementos fundamentais para obtenção de uma boa densidade mineral óssea; como os GC induzem o aparecimento de osteoporose com a consequente ocorrência de fraturas em pacientes com SC, além da abordagem dos tratamentos farmacológicos da osteoporose e da SC.

2 GLICOCORTICOIDES (GC)

O cortisol é sintetizado pela camada fasciculada do córtex adrenal da suprarrenal e atua no metabolismo orgânico e inorgânico, sendo considerado o glicocorticoide endógeno mais importante. Ele estimula o anabolismo ao participar das respostas de adaptação ao “stress”, do controle dos mecanismos de utilização de substratos para a produção de energia e ao permitir uma ação conjunta com vários outros hormônios, como as catecolaminas. O cortisol aumenta a pressão arterial e o açúcar do sangue, além de suprimir o sistema imune (BARA FILHO et al., 2002).

Os GC são potentes agentes farmacológicos caracterizados por sua ação anti-inflamatória sendo progressivamente utilizados em processos alérgicos e condições reumatológicas, além da ampla utilização na prevenção de rejeição aos transplantes, corres-

pondendo a mais de 1 milhão de prescrições/ano na América do Norte (LANNA; PAULA, 2003). São assim denominados pelos seus conhecidos efeitos sobre o metabolismo dos carboidratos; porém, estes hormônios possuem outras ações, interferindo no metabolismo de proteínas e lipídios, na preservação da função normal dos sistemas cardiovascular, imunológico, renal, assim como nos sistemas endócrino e nervoso. Essas propriedades são mediadas por receptores intracelulares denominados receptores de glicocorticoide, residentes predominantemente no citoplasma como uma forma inativa até que se unam aos GC. Essa união resulta na ativação do receptor e translocação ao núcleo atuando em sequências de DNA específicas dentro das regiões reguladoras de determinados genes (GILMAN, 1996).

No entanto, os GC causam graves efeitos secundários quando produzidos em excesso ou administrados por via sistêmica com finalidade terapêutica, envolvendo órgãos-sistema incluindo os sistemas cardiovascular, endócrino, gastrointestinal, oftalmológico, e sistemas musculoesqueléticos, retenção hidroeletrolítica e a espoliação de cálcio, potássio e hidrogênio, ainda provocam o antagonismo ao hormônio de crescimento (GH) (BORBA, 1999). Entre os efeitos secundários mais dramáticos, o desenvolvimento da osteoporose é um dos mais agravantes (LIBANATI; BAYLINK, 1992).

Em 1985, Capaccio e colaboradores relacionaram os GC com múltiplos efeitos sistêmicos e locais pela ação catabólica desta droga agindo particularmente, no primeiro período de tratamento, nos grupos musculares para, posteriormente, acarretar perda no tecido ósseo (PAULI et al., 2006). Estima-se que mais de 50% dos pacientes tratados cronicamente com GC irão sofrer fraturas ao longo da vida e a incidência de fraturas é de 30% após cinco anos de tratamento (ADACHI et al., 2000).

3 SÍNDROME DE CUSHING (SC)

A síndrome de Cushing ou hipercortisolismo ou hiperadrenocorticismo é uma desordem que engloba um conjunto de sinais e sintomas causados por níveis elevados de cortisol no sangue. Esse excesso hormonal pode ser provocado por hormônios sintéticos, chamada de SC exógena, também denominada de iatrogênica, ou por doenças envolvendo a glândula suprarrenal e a hipófise, a qual se chama SC endógena.

Normalmente, o CRH (hormônio liberador de corticotrofina) liberado pelo hipotálamo estimula a liberação de ACTH (hormônio adrenocorticotrófico) pela hipófise que, ao atingir a adrenal, leva à produção de cortisol. A SC endógena é provocada muitas vezes por pequenos tumores locais que levam ao aumento na secreção de ACTH (hipofisário ou ectópico) ou de uma elevação na produção adrenal. A SC endógena é uma doença rara, atingindo 1 caso por 100.000 habitantes/ano (LIBERMAN, 2003).

A etiologia mais comum da SC exógena é a administração terapêutica prolongada ou em altas doses de GC que pode ocorrer com o uso de praticamente todas as apresentações desses fármacos tais como via tópica, inalatória e, principalmente, a oral (FAIÇAL; UEHARA, 1998).

As manifestações clínicas da SC exógena se caracterizam pelo desenvolvimento de obesidade central, efeito causado pela redistribuição de gordura, face de lua, miopatia, atrofia cutânea, distúrbios neuropsiquiátricos, nefrolitíase, hipertensão intracraniana benigna, glaucoma e catarata (DUKES, 1992). As morbidades mais específicas da SC são: a hipertensão arterial, obesidade visceral e osteoporose (FINDLING; RAFF, 2003). Vários meses depois de interromper a terapêutica com GC, as manifestações clínicas dos pacientes com essa síndrome geralmente desaparecem (BODMAN; CONDEMI, 1967).

O hipercortisolismo crônico é a causa mais frequente de osteoporose secundária, acometendo principalmente o osso trabecular. Aproximadamente 30-35% dos pacientes com SC apresentam fraturas de vértebras por compressão e o risco de fraturas de colo de fêmur é aumentado em 50% nessa população (PAULA et al., 2006).

Tendo em vista que o quadro clínico da SC tem início insidioso e se prolonga por vários anos até o seu reconhecimento, se faz necessário uma observação a respeito de em quais situações a SC deve ser pesquisada. Assim, casos de pacientes com obesida-

de centrípeta com a presença de face em lua-cheia, miopatia proximal, síndrome metabólica com diabetes mellitus não controlado, hipertensão, dislipidemia, irregularidade menstrual e infertilidade, disfunção da libido e disfunção erétil, osteoporose especialmente com fraturas em pacientes com menos de 65 anos, devem ser pesquisados para confirmação da SC (FINDLING; RAFF, 2003).

O diagnóstico da SC apresenta etapas sequenciais importantes. A primeira etapa consiste de exames para a confirmação do hipercortisolismo, não importando nesse momento a etiologia da SC. Com isso, os testes preconizados fundamentam-se no conhecimento da secreção normal do cortisol. Nesta situ-

ação, classicamente, tem sido utilizados a medida do cortisol livre urinário em 24 horas e o teste de supressão com 1mg de dexametasona *overnight*. Mais recentemente, a análise do ritmo circadiano da secreção do cortisol, através de sua medida sérica à meia-noite, tem-se constituído em uma importante ferramenta no diagnóstico da SC (EERDEN et al., 2007). Posteriormente, tanto para o diagnóstico da SC quanto para o estabelecimento de sua etiologia, outros testes podem ser realizados para definir se hipercortisolismo é ACTH independente ou dependente, e se a fonte do ACTH é hipofisária ou ectópica (neste caso geralmente os tumores estão situados no pulmão ou no mediastino) (EERDEN et al., 2007).

4 GLICOCORTICOIDES E OSTEOPOROSE

O tecido ósseo é constituído por tecido conjuntivo especial, sendo este formado por células e material extracelular calcificado, o qual se chama matriz óssea. A parte celular é composta por osteócitos, situados em lacunas no interior da matriz; por osteoblastos, que são os produtores orgânicos da matriz como o colágeno tipo I, proteoglicanas e glicoproteínas adesivas; e os osteoclastos que são células gigantes, móveis e multinucleadas, responsáveis pela reabsorção e remodelação óssea. Por ser a matriz óssea calcificada e sem possibilidade de difusão de substâncias, a nutrição dos osteócitos se dá através dos canalículos que se situam na matriz, possibilitando as trocas de íons e moléculas entre os osteócitos e os capilares orgânicos (JUNQUEIRA; CARNEIRO, 1999).

Dois tipos de ossos compõem o esqueleto humano: o osso cortical (compacto), e o osso trabecular (esponjoso). Estes se encontram em estado dinâmico, marcado por um processo contínuo de formação e reabsorção, ou seja, remodelação óssea, que é a alternância da formação óssea realizada pelos osteoblastos com a reabsorção realizada pelos osteoclas-

tos ocorrendo de maneira acoplada (LUKERT; RAISZ, 1994). Durante o crescimento, a taxa de formação óssea é superior ao 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 óssea (SARAVÍ et al., 2000).

A administração de GC pode afetar a biologia da formação óssea provocando uma baixa de massa óssea. Outros fatores que afetam negativamente o metabolismo ósseo são baseados em uma dieta baixa em cálcio, tabagismo, alcoolismo, deficiência de estrogênio e baixa atividade física, consistindo em fatores que podem alterar os resultados de estudos em metabolismo ósseo em doentes tratados com GC (KONIG; GRIGG, 1998).

Em 1994, a Organização Mundial da Saúde (OMS) definiu a osteoporose como sendo “uma doença sistêmica do esqueleto caracterizada por uma baixa massa óssea e deterioração da microarquitetura do tecido ósseo que resulta no aumento da fragilidade e risco

de fraturas”. Uma definição mais completa seria a desordem do esqueleto caracterizada pelo comprometimento da força óssea (integração da densidade e qualidade do osso), predispondo a um risco elevado de fraturas.

A osteoporose pode ser classificada em primária quando decorre do processo natural da menopausa ou envelhecimento e secundária quando resulta de outra causa como doença inflamatória, alteração metabólica ou utilização de medicações que resultam em perda óssea (CHAVASSIEUX et al., 2000).

Com a terapia de GC, ocorre uma perda óssea bifásica. Observa-se uma fase inicial rápida de perda, cerca de 12-20% durante os primeiros meses, seguida de uma fase mais lenta com perda óssea em torno de 2-5% anual. (LUKERT; RAISZ, 1994). 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 (MANOLAGAS; WEINSTEIN, 1999).

4.1 EFEITOS INDIRETOS DOS GC SOBRE O OSSO

Nos seres humanos, a osteoporose induzida por GC ocorre em duas fases: uma resposta rápida, fase em que a densidade mineral óssea (DMO) cai, possivelmente como resultado de excessiva reabsorção óssea, e uma mais lenta, fase em que há a progressiva diminuição da DMO por causa da diminuição da formação óssea.

Dentre as substâncias fundamentais para a formação de ossos fortes pode-se destacar a vitamina D, que é uma vitamina lipossolúvel. A principal importância da vitamina D é a absorção de cálcio no intestino, estando também envolvida no crescimento, reparação e mineralização óssea, prevenindo a ocorrência de fraturas. Na presença de GC, a absorção de cálcio

Os GC afetam a formação óssea suprimindo o número, função e meia-vida dos osteoblastos. Estudos histomorfométricos têm demonstrado que estes medicamentos reduzem a formação óssea com diminuição do número de matriz osteóide, redução da taxa de aposição mineral e da espessura trabecular (LUKERT; RAISZ, 1994).

Adachi (2000) observou que fraturas da coluna e quadril têm ocorrido em média 30-50% em pacientes que fazem uso prolongado de GC e que as fraturas da coluna e fêmur são as mais frequentes.

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 sexuais (DRAPER; STEWART, 2005).

a partir do trato gastrointestinal é inibida por mecanismos que se opõem à ação da vitamina D. A reabsorção tubular renal de cálcio também é inibida por GC. Como consequência desse efeito secundário, e na tentativa de aumentar a concentração plasmática de cálcio, ocorre um aumento na produção do hormônio da paratireoide (PTH) (hiperparatireoidismo). O hiperparatireoidismo aumenta a remoção de cálcio do osso para o plasma através da desmineralização e está relacionado entre as causas de osteoporose, associado ao elevado risco de fraturas (CANALIS et al., 2004). Uma elevação dos níveis plasmáticos de PTH está também envolvida na fisiopatologia da perda óssea na osteoporose senil, como consequência à deficiência de vitamina D (RIGGS; KHOSLA, 1998).

Análises histomorfométricas têm demonstrado reduzida remodelação óssea na osteoporose induzida por GC, enquanto que no hiperparatireoidismo a remodelação óssea é reforçada (CANALIS et al., 2004). Além da vitamina D e do PTH, os GC influenciam a produção e a ação de outros hormônios que podem influenciar o metabolismo ósseo e de cálcio. A secreção de gonadotrofina pode ser reduzida, levando a uma perda de esteroides sexuais e reforço da reabsorção

óssea, expondo o indivíduo a um maior risco de perda óssea. Além disso, os GC diminuem a secreção de GH. A administração de GH tem sido proposta para inverter alguns dos efeitos negativos do tratamento crônico de GC no osso (MANELLI et al., 2002). Os efeitos catabólicos dos GC nos músculos poderiam contribuir para o risco de fratura durante o tratamento, já que, com a fraqueza muscular aumenta-se a probabilidade de quedas.

4.2 EFEITOS DIRETOS DOS GC SOBRE O OSSO

A primeira perda óssea que ocorre em pacientes expostos a GC pode ser secundária a um aumento da reabsorção óssea por uma osteoclastogênese induzida (CANALIS et al., 2004). Estudos recentes sugeriram a existência de controle da osteoclastogênese pelo sistema osteoprotegerina (OPG) / receptor ativador do fator nuclear KappaB (RANK) / e seu ligante (RANK-L). A osteoprotegerina (OPG) é um receptor solúvel de membrana, antagonista de RANK-L. OPG atua inibindo a maturação e a atividade de osteoclastos, neutralizando RANK-L, que é considerado um efetor final de osteoclastogênese. Nos osteoclastos, o cortisol atua estimulando a transcrição de RANK-L, a diminuição da expressão de OPG e aumento da expressão de RANK. Dessa forma, com a redução nos níveis de OPG, RANK-L fica livre para se ligar ao seu respectivo receptor (RANK), estimulando, então, a diferenciação e a maturação dos osteoclastos e inibindo a apoptose dessas células. Assim, o cortisol atua, por um mecanismo de regulação gênica, favorecendo a reabsorção óssea, através do aumento da maturação e ativação dos osteoclastos (MAZZIOTTI et al., 2006).

Os GC também reforçam a expressão do fator estimulante de colônia-macrófago (M-CSF), que, na presença de RANK-L induz osteoclastogênese (CANALIS et al., 2004). GC poderá ter efeitos diretos sobre osteoclastos também por suprimir a expressão de citocinas autócrinas, tais como interferon- β , que normalmente exerce efeito inibitório sobre osteo-

clastogênese. A redução do número de osteoblasto tem uma função central na patogênese da osteoporose, levando a uma supressão de formação óssea característica do excesso de GC. O mecanismo inclui a inibição da replicação e diferenciação das células osteoblásticas, e do reforço da apoptose dos osteoblastos e osteócitos (CANALIS et al., 2004).

As respostas teciduais ao cortisol são particularmente determinadas em um nível pré-receptor mediado pelas isoenzimas 11 β -hidróxi-esteróide desidrogenase (11 β -HSD) tipo 1 e 2, que catalisam a interconversão hormonal da cortisona em cortisol, permitindo a ligação desta molécula ao receptor de glicocorticoide (QUINKLER et al., 2001). Estudos recentes caracterizaram a expressão e o significado funcional das isoenzimas no tecido ósseo humano (BLAND et al., 1999). Neste tecido, a 11 β -HSD tipo 1 é expressa em osteoblastos, nos quais transforma a cortisona em cortisol (MAZZIOTTI et al., 2006). A 11 β -HSD tipo 2 é encontrada no túbulo contorcido distal do néfron e influencia no mecanismo de reabsorção e excreção do cálcio (FERRARI, 2003). Embora a 11 β -HSD tipo 1 ainda não tenha sido encontrada nos osteoclastos, acredita-se que ela possa exercer uma importante função no metabolismo pré-receptor do cortisol. Variações na expressão e na atividade das isoenzimas 11 β -HSD podem explicar a diferença de susceptibilidade dos pacientes no desenvolvimento da osteoporose induzida por GC (DRAPER; STEWART, 2005).

O cortisol também inibe a síntese da matriz óssea ao diminuir a síntese de colágeno tipo I, modulando a expressão de RNAm codificante de osteopontina, bronectina e sialoproteína óssea (FERRARI, 2003). Pesquisas acerca das ações moleculares dos glicocorticoides na atividade osteoblástica ainda são necessárias para melhor compreensão e detalhamento.

O metabolismo do cálcio é alterado pela ação dos glicocorticoides em diferentes sítios, como intestino e rim. Os mecanismos pelos quais os glicocorticoides diminuem a absorção intestinal de cálcio ainda não foram totalmente desvendados. Alguns dos mecanismos defendidos para esse efeito seriam: a inibição do transporte ativo transcelular, aumento na taxa de degradação da $1,25(\text{OH})_2$ vitamina D na mucosa intestinal (que é a forma ativa da vitamina D), diminuição da liberação de cálcio pela mitocôndria e estimulação da Na^+/K^+ ATPase no epitélio intestinal (FERRARI, 2003). Apesar de nenhum estudo até agora ter relacionado isoenzimas a esses processos metabólicos, alguns autores acreditam que elas possam ter um papel importante no intestino regulando a concentração local de cortisol, da maneira similar ao que acontece em outros órgãos, como é o caso do rim. De modo semelhante, o excesso de cortisol da SC influencia negativamente o metabolismo do cálcio em nível renal. O principal mecanismo associado ao aumento da excreção de cálcio envolve a ação do cortisol sobre o receptor de mineralocorticoides. A entrada de cálcio através da membrana apical das células do túbulo distal é mediada por um canal de cálcio ativado pela hiperpolarização da membrana. O efluxo basolateral de cálcio é mediado pelo trocador $\text{Na}^+/\text{Ca}^{++}$ e pela Ca^{++} ATPase. O excesso de cortisol promove um aumento na ação do canal de sódio, o que resulta na despolarização da membrana

e, inevitavelmente, inibe a entrada de cálcio na célula tubular distal (FERRARI, 2003).

O modelo proposto para patogenia responsável pela perda óssea devido ao tratamento com GC está ilustrado na Figura 1. Ocorre uma perda óssea rápida em resposta a terapia GC uma vez que a regulação dos ossos pode ser negativamente afetada (ou seja, reabsorção óssea aumentada e formação óssea diminuída). O reforço da reabsorção óssea provavelmente é resultado de pelo menos dois mecanismos. Primeiro e mais importante, os glicocorticoides resultam em hiperparatireoidismo secundário. O aumento mensurável do PTH sérico é presumivelmente a consequência da (1) diminuição da absorção do cálcio no líquido intestinal e (2) aumento do cálcio na excreção urinária, ambas as quais tendem a baixar os níveis séricos de cálcio e, assim, aumentar os níveis de PTH (LIBANATI, BAYLINK, 1992). A Figura 2 resume os efeitos diretos dos GC para completar a patogenia exemplificada na figura anterior.

A elucidação dos mecanismos que levam a osteoporose induzida por glicocorticoides tem progredido muito lentamente devido a heterogeneidade de doses, duração do tratamento e fatores intrínsecos próprios da doença subjacente sobre a massa óssea. Investigadores têm demonstrado que as propriedades mecânicas e metabólicas do osso variam de acordo com o estado nutricional, idade, sexo, espécie e fase de crescimento (CAPACCIO et al., 1985). Avanços recentes, principalmente na biologia celular, têm levado a um melhor entendimento da fisiopatologia das alterações ósseas glicocorticoides determinadas, propiciando melhores condições de prevenção e tratamento de uma das poucas causas previsíveis de osteoporose e fraturas (HAMEED; ZACHARIN, 2006).

5 TRATAMENTO DA SC

O indicado para o tratamento do Cushing iatrogênico ou exógeno é interromper o uso do corticoide lentamente

até que a regulação do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal volte ao normal. Para os pacientes com doença de

Cushing endógena se indica a hipofisectomia transesfenoidal. O critério de cura é cortisol plasmático menor que 1 mg/ml pela manhã e o ACTH menor que 5pg/dl, 24 horas depois da última dose de hidrocortisona (10-15mg), 4 a 7 dias após a cirurgia. Quando a cirurgia não gera bons resultados, a irradiação é a estratégia utilizada. Se a irradiação também falha, indica-se a adrenalectomia bilateral. Em crianças, a primeira opção de tratamento é a irradiação (ORTH, 1995).

Para os tumores não hipofisários deve-se usar drogas inibidoras da síntese de corticosteroides e/ou fazer adrenalectomia bilateral. Nos casos em que o tumor é ressecável (10%), a cirurgia cura o paciente (o que também vale para os casos de adenoma adrenal). Ao contrário, os casos de carcinoma adrenal tendem a recorrer, por isso, indica-se o mitotano logo após a cirurgia. A adrenalectomia também é indicada nos casos de hiperplasia macro e micronodular (ORTH, 1995).

6 TRATAMENTO DA OSTEOPOROSE

Há atualmente uma série de drogas aprovadas pelo Food and Drug Administration (FDA) para a prevenção e tratamento da osteoporose que funcionam através da inibição da reabsorção óssea, agindo de forma anticatabólica. No entanto, esses compostos que incluem bisfosfonatos, calcitonina e receptores moduladores seletivos de estrogênio, apenas evitam novas perdas ósseas, não estimulando nova formação do osso. A única aprovação pelo FDA de compostos capazes de estimular a nova formação óssea, consequentemente invertendo a perda óssea é o PTH. No entanto, PTH é uma proteína que deve ser administrada por via subcutânea, sendo que os pacientes geralmente preferem medicamentos orais. Existem efeitos secundários potenciais (por exemplo, hipercalcemia e hipercalcúria) associados com a sua utilização, bem como a duração do tratamento com este fármaco é limitado a cerca de 18 a 24 meses devido ao risco de desenvolvimento de osteosarcomas (VAHLE et al., 2002). Visto isso, existe uma clara necessidade da indústria farmacêutica no desenvolvimento de novos agentes anabolizantes da matriz óssea (particular-

mente as pequenas moléculas que pode ser usada por via oral), e compreender os detalhes moleculares das vias que controlam a formação óssea é um ponto crítico para o desenvolvimento de abordagens inovadoras para inverter a osteoporose. Poderá ser possível modular estas vias, não só para o tratamento da osteoporose, mas também para acelerar a cicatrização de fraturas e tratar de 5%-10% das fraturas que não conseguem curar satisfatoriamente (KHOSLA et al., 2008).

No mercado farmacêutico atual, existem disponíveis para o tratamento da osteoporose, os bisfosfonatos, como por exemplo, o Alendronato de Sódio (Alendil Cálcio D[®], Farmoquímica), (Fosamax D[®], Merck Sharp e Dohme), cuja posologia consiste no uso uma vez por semana; Risedronato sódico (Actonel[®], Sanofi aventis), posologia igual ao anterior. O tratamento mais atual consiste em uma dose mensal de Ibandronato de sódio (Bonviva[®], Roche), o que facilita a adesão do paciente ao tratamento com o contraposto do custo dessa medicação ser elevado.

7 CONSIDERAÇÕES FINAIS

De acordo com os dados coletados, o uso crônico de GC induz a uma osteoporose severa com fraturas

em 30 a 50% dos pacientes portadores da SC, por seus efeitos de estimulação da reabsorção e redução

da formação óssea. Em geral, o monitoramento dos pacientes expostos a esses fármacos inclui medidas de saúde como aumentar a ingestão de cálcio e vitamina D, e, principalmente, a redução da dose do regime terapêutico que possibilite ainda uma boa eficácia. Assim, como muitas das doenças tratadas com GC necessitam de seu uso prolongado, é necessário que se inicie a profilaxia ou se institua o tratamento

da osteoporose induzida por essas drogas, como o uso de bisfosfonatos, a fim de minimizar as perdas ósseas que ocorrem nestes pacientes. Pesquisas acerca das ações moleculares dos GC na atividade osteoblástica e em osteoclastos ainda são necessárias para melhor compreensão e detalhamento de seus efeitos diretos nas células ósseas, de forma que possam ser traçadas futuras estratégias farmacêuticas.

REFERÊNCIAS

ADACHI, J.D.; OLSYNSKI, W.; HANLEY, D. Management of corticosteroid-induced osteoporosis. **Semin Arthritis Rheum**, v. 22, p. 375-384, 2000.

BARA FILHO, M.G.; RIBEIRO, L.C.S.; MIRANDA, R.; TEIXEIRA, M.T. A redução dos níveis de cortisol sanguíneo através da técnica de relaxamento progressivo em nadadores. **Rev Bras Med Esporte**, v. 8, n. 4, p. 139-143, 2002.

BLAND, R.; WORKER, C.A.; NOBLE, B.S. Characterization of 11 β -hydroxysteroid deshydrogenase activity and corticosteroid receptor expression in human osteosarcoma cell lines. **J Endócrino**, v. 161, p. 455-464, 1999.

BORBA, V.Z.; CASTRO, M.L. Osteoporose induzida por Glicocorticoide. **Arquivo Brasileiro de Endocrinologia e Metabologia**, v. 43, n. 6, p. 452-456, 1999.

BODMAN, S.F.; CONDEMI, J.J. Mediastinal widening in iatrogenic Cushing's syndrome. **Ann Intern Med**, v. 67, p. 399-403, 1967.

CANALIS, E. et al. Perspectives on glucocorticoid-induced osteoporosis. **Bone**, v. 34, p. 593-598, 2004.

CAPACCIO, J.D.; GALASSI, T.M.; HICKSON, C.H. Unaltered power and endurance following glucocorticoid-

-induced muscle atrophy. **Med Sci Sports Exer**, v. 17, n. 3, p. 380-384, 1985.

CHAVASSIEUX, P.M.; ARLOT, M.E.; ROUX, J.P. Effects of alendronate on bone quality and remodeling in glucocorticoid-induced osteoporosis: a histomorphometric analysis of transiliac biopsies. **J Bone Miner Res**, n. 15, p. 754-762, 2000.

DEVOGELAER, J.P. Incidentaloma, glucocorticoid excess and low bone mineral density: a coincidence? **European Journal of Endocrinology**, v. 145, p. 237-239, 2001.

DRAPER, N.; STEWART, P.M. 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase and the pre-receptor regulation of corticosteroid hormone action. **J Endocrinol**, v. 186, p. 251-71, 2005.

DUKES, M.N.G. Meyler's Side Effects of Drugs. **Elsevier Science Publishers**, v. 12, 1992.

EERDEN, A.W.; HEIJER, M.; OYEN, W.J.; HERMUS, A.R. Cushing's syndrome and bone mineral density: lowest Z scores in young patients. **The journal of Medicine**, England, v. 65, n. 4, p. 137-141, 2007.

FAIÇAL, S.; UEHARA, M.H. Efeitos sistêmicos e síndrome de retirada em tomadores crônicos de corticosteroides. **Rev Ass Méd**, v. 1, n. 44, p. 69-74, 1998.

- FERRARI, P. Cortisol and renal handling of electrolytes: role in glucocorticoid-induced hypertension and bone disease. **Best Pract Res Clin Endocrinol Metab**, v. 17, p. 575-589, 2003.
- FINDLING, M.D.; RAFF, H. A physiologic Approach to Diagnosis of the Cushing Syndrome. **Annals of Internal Medicine**, v. 138, n. 12, p. 980-991, 2003.
- GILMAN, A.G. **As Bases Farmacológicas da Terapêutica**. 9. ed. Rio de Janeiro: McGrall-Hill, 1436p., 1996.
- HAMEED, R.; ZACHARIN, M. R. Cushing syndrome, adrenal suppression and local corticosteroid use. **Journal of Pediatrics and Child Health**. v. 42, p. 392-394, 2006.
- JUNQUEIRA, L.C.; CARNEIRO, J. **Histologia Básica**. 9 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1999.
- KHOSLA, S.; WESTENDORF, J.J.; OURSLER, M.J. Building bone to reverse osteoporosis and repair fractures. **The Journal of Clinical Investigation**, v. 118, n. 2, 2008.
- KONIG, P.; GRIGG, C. The influence of inhaled corticosteroids on bone mineral density in asthmatic children. **Clin Experimental Allergy**, v. 28, p. 1039-42, 1998.
- LANNA, C.M.M.; PAULA, F.J.A. Fisiopatologia da Osteoporose Induzida por Glicocorticoide. **Arquivo Brasileiro de Endocrinologia e Metabolismo**, v. 47, n.1, p. 9-18, 2003.
- LIBANATI, C.R.; BAYLINK, D.J. Prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. A pathogenetic perspective. **Chest journal**, v. 102, p. 1426-1435, 1992.
- LIBERMAN B. Papel da terapia medicamentosa na síndrome de Cushing. **Arq Bras Endocrinologia e Metabolismo**, v. 4, n. 47, p. 381-7, 2003.
- LUKERT, B.P.; RAISZ, L.G. Glucocorticoid-induced osteoporosis. **Rheum Dis Clin North Am**, n. 20, p. 629-50, 1994.
- MANELLI, F. et al. Growth hormone in glucocorticoid-induced osteoporosis. **Front. Horm. Res**, v. 30, p. 174-183, 2002.
- MANOLAGAS, S.C.; WEINSTEIN, R.S. New Developments in the Pathogenesis and Treatment of Steroid-Induced Osteoporosis. **J Bone Miner Res**, v. 14 n. 7, p. 1061-1066, 1999.
- MAZZIOTTI, G.; ANGELI, A.; BILEZIKIAN, J.O.; CANALIS, E.; GIUSTINA, A. Glucocorticoid-induced osteoporosis: an update. **Trends in Endocrinology and Metabolism**, v. 17, n. 4, p. 144-149, 2006.
- ORTH, D. N. Cushing's Syndrome. **N Engl J Med**, v. 332, p. 791-803, 1995.
- PAULA, F.J.A.; TAVEIRA, A.T.A.; CASTRO, M. Osteoporose Induzida por Glicocorticoide. **Gerontologia**, São Paulo, v. 12, n. 4, p. 34-37, 2006.
- PAULI, J.R.; SOUZA, L.; ROGATTO, G. et al. Glicocorticoides e síndrome metabólica: aspectos favoráveis do exercício físico nesta patofisiologia. **Revista Portuguesa de Ciências do Desporto**, v. 6, n. 2, p. 217-228, 2006.
- QUINKLER, M.; OELKERS, W.; DIDERICH, S. Clinical implications of glucocorticoid metabolism by 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase in target tissues. **Eur J Endocrinol**, v. 144, p. 87-97, 2001.
- RIGGS, B.L.; KHOSLA, S.A. Unitary model for involutional osteoporosis: estrogen deficiency causes both type I and type II osteoporosis in postmenopausal women and contributes to bone loss in aging men. **J Bone Min Res**, v. 13, p. 763-8, 1998.

SARAVÍ, F.D.; GUIRAO, M.A. Influencia de los glucocorticoides inhalados sobre la densidad mineral ósea y el metabolismo óseo. **Rev Panam Salud Pública/Pan Am J Public Health**, v. 7, p. 211-8, 2000.

VAHLE, J.L., et al. Skeletal changes in rats given daily subcutaneous injections of recombinant human parathyroid human (1-34) for 2 years and relevance to human safety. **Toxicol. Pathol**, v. 30, p. 312-321, 2002.

VAN STAA, T.P.; LEAFKENS, H.G.M.; ALBENHAIM, L.; ZHANG, B.; COOPER, C. Oral corticosteroid and fracture risk: relationship to daily and cumulative dose. **Rheumatol**, n. 39, p. 1383-9, 2000.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis**. WHO Technical Report Series, 843, 1994.

WYNGAARDEN, J.B.; SMITH, L.H.; BENNETT, J.C. **Traçado de medicina interna**. v. 2, 19. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1992.

Recebido em: 20 de julho de 2012
Avaliado em: 7 de agosto de 2012
Aceito em: 12 de agosto de 2012

1 Graduada do curso de Farmácia da Universidade Federal da Bahia - UFBA. E-mail: celemag@hotmail.com

2 Doutor em Química Biológica, Docente do Departamento de Biofunção do Instituto de Ciências da Saúde da Universidade Federal da Bahia - UFBA. E-mail: biobrasil@hotmail.com