

Osteoporose: considerações sobre terapêuticas atuais e metabolismo ósseo

Osteoporosis: considerations on the recent therapies and bone metabolism

Ana Cláudia Rossi¹
Alexandre Rodrigues Freire¹
Rita Cássia Menegati Dornelles²

1 - Mestrandos em Biologia Buco - Dental, área de concentração em Anatomia Humana pela Faculdade de Odontologia de Piracicaba - UNICAMP.
2 - Professora Assistente Doutora da Disciplina de Fisiologia Humana da Faculdade de Odontologia de Araçatuba - UNESP.

Correspondência:

Ana Cláudia Rossi
Endereço: Av. Limeira, 901, Areião, Caixa Postal 52, Piracicaba - SP. Departamento de Morfologia/ Disciplina de Anatomia.
Tel.: (19) 21065330
E-mail: rossi_anaclaudia@yahoo.com.br

INTRODUÇÃO

O processo de remodelação óssea é altamente regulado por fatores sistêmicos e locais. Os hormônios reguladores de cálcio, paratormônio, 1,25-dihidroxivitamina D e calcitonina constituem fatores sistêmicos de relevância para o metabolismo ósseo. Outros hormônios que não participam do metabolismo do cálcio no organismo podem exercer efeitos importantes sobre o esqueleto, dentre eles, hormônio do crescimento, glicocorticóides e hormônios tireoidianos. Contudo, o hormônio mais importante na manutenção do remodelamento ósseo normal é o estrógeno. A deficiência estrogênica conduz aumento

RESUMO

O processo de remodelação óssea é regulado por fatores sistêmicos e locais. O estrógeno é hormônio mais importante na manutenção do remodelamento ósseo normal, cuja deficiência leva a alterações na remodelação óssea com reabsorção excedendo a formação, como observado em mulheres pós-menopausadas. O tratamento da osteoporose está relacionado com a descoberta de fármacos alternativo à terapia hormonal estrogênica compensando suas desvantagens. Os objetivos desta revisão de literatura foram relatar os efeitos da osteoporose sobre o osso alveolar e demonstrar a efetividade das terapêuticas utilizadas na atualidade para tratamento da osteoporose, enfatizando estudos sobre os Moduladores do Receptor de Estrógeno e o Fluoreto de Sódio. A revisão de literatura foi dividida em 3 tópicos: (1) Metabolismo ósseo, (2) Efeitos da osteoporose no osso alveolar, (3) Terapêuticas utilizadas para o tratamento da osteoporose. O Raloxifeno (RLX) mimetiza os efeitos benéficos do estrógeno sem estimular tecidos como mama e endométrio. O Fluoreto de sódio (NaF) apresenta-se como agente eficaz no combate às fraturas, conseqüentes da osteoporose.

Palavras-chave: Osteoporose; Metabolismo ósseo; Raloxifeno; Fluoreto de sódio.

ABSTRACT

The process of bone remodeling is regulated by systemic and local factors. Estrogen is an important hormone for maintaining normal bone remodeling, whose deficiency leads to changes in bone turnover with resorption exceeding formation, as observed in postmenopausal women. Treatment for osteoporosis is related to drug discovery alternative to hormone therapy estrogen offset the disadvantages of this therapy. The aims of this review were report the effect of the osteoporosis on the alveolar bone and demonstrate the efficacy of the therapies currently used for treatment of this disease, emphasizing studies on the Selective Estrogen Receptor Modulators and the sodium fluoride. The review was divided into 3 topics: (1) Bone metabolism, (2) Effects of the osteoporosis on the alveolar bone, (3) Therapies used for treatment of the osteoporosis. Raloxifene (RLX) mimics the beneficial effects of estrogen without stimulating tissues such as breast and endometrium. The sodium fluoride (NaF) presents itself as an agent effective against fractures resulting from osteoporosis.

Key words: Osteoporosis; Bone metabolism; Raloxifene; Sodium fluoride.

na remodelação óssea com reabsorção excedendo a formação, diminuindo a massa óssea, como observado em mulheres pós-menopausadas¹.

A osteoporose é uma patologia óssea que se caracteriza pela perda de massa óssea e pelo comprometimento da microarquitetura do tecido ósseo, conduzindo à fragilidade esquelética e conseqüentemente ao aumento do risco de fraturas². Em todo o mundo, aproximadamente 200 milhões de mulheres têm osteoporose.

Diversos fármacos têm sido estudados como possíveis agentes terapêuticos para a osteoporose. A eficácia da terapêutica de

reposição hormonal é bem estabelecida, já que reduz a sintomatologia da menopausa, inclusive prevenindo doenças cardiovasculares. Contudo, efeitos colaterais como aumento de peso e risco de carcinoma de mama e de endométrio são preocupantes, levando ao seu desuso³.

Diante destas considerações, os objetivos desta revisão de literatura foram relatar os efeitos da osteoporose sobre o osso alveolar e demonstrar a efetividade das terapêuticas utilizadas na atualidade para tratamento da osteoporose, enfatizando estudos sobre os Moduladores do Receptor de Estrógeno e o Fluoreto de Sódio. A revisão de literatura foi dividida em 3 tópicos: (1) Metabolismo ósseo, (2) Efeitos da osteoporose no osso alveolar, (3) Terapêuticas utilizadas para o tratamento da osteoporose.

REVISÃO DE LITERATURA

(1) Metabolismo ósseo e Osteoporose

A microarquitetura óssea se organiza de modo a suportar os estresses mecânicos gerados pelas atividades normais do ser humano. Essa relação estrutura/função e a manutenção da homeostase mineral conduzem ao processo de formação e reabsorção do tecido ósseo, que perdura por toda a vida do indivíduo, denominado remodelação óssea¹. É estimado que, no tecido ósseo de adultos, aproximadamente 25% do osso trabecular e 3% do osso cortical são renovados anualmente⁴. A remodelação óssea é um processo contínuo, que possibilita a substituição de osso envelhecido e danificado por tecido novo. Este processo contínuo é de tal precisão, que a partir da aquisição do pico de massa óssea, esta se mantém constante até a instalação da falência gonadal.

O remodelamento ocorre simultaneamente em vários locais do esqueleto e é caracterizado por fase inicial de reabsorção óssea, realizada pelos osteoclastos, seguida de formação de osso novo pelos osteoblastos, adicionando tecido ósseo ou removendo osso redundante de acordo com as exigências das cargas mecânicas⁵. Com base na Lei de Wolff⁶, a qual relata que a capacidade do osso de adaptar-se às alterações de tamanho, forma e estrutura depende dos estresses mecânicos submetidos a esse tecido⁵, sugere-se que a resistência mecânica do tecido ósseo depende da disposição

arquitetônica das trabéculas ósseas. Essa organização conformacional do trabeculado ósseo determinará a dissipação das forças mecânicas empregadas nesse tecido, sendo pouco considerada a sua composição química.

Após a menopausa, devido à redução dos estrógenos, algumas mulheres passam a perder massa óssea acima de 1% ao ano, sendo que algumas chegam a perder 5% e, no final de 5 anos, estão com perda superior a 25%, caracterizando a osteoporose pós-menopausa⁸.

(2) Efeitos da osteoporose no osso alveolar

Os efeitos da osteoporose são maiores nos ossos longos, como o fêmur, ou nas vértebras. Entretanto, estudos têm demonstrado que, diante da deficiência estrogênica, existe relação entre perda óssea sistêmica e perda óssea nos maxilares⁸. Grodstein et al. descreveram os sinais de osteoporose detectados na região do viscerocrânio, caracterizados pela diminuição da densidade mineral óssea da mandíbula e redução da espessura da sua porção cortical, severa reabsorção do rebordo residual, extensa reabsorção óssea alveolar pós-exodontia, redução do número de trabéculas ósseas e conseqüentemente do volume ósseo na região interradicular, além de aumento do número de dentes perdidos⁹.

Binte et al. relataram estudos *in vivo* sobre a influência do estrógeno no osso alveolar, e observaram perda de massa óssea no septo interradicular alveolar de molares de ratas ovariectomizadas¹⁰. Entretanto, mediante a terapia de reposição estrogênica as perdas do osso alveolar propriamente dito bem como do processo alveolar são prevenidas¹¹. Em osso alveolar de ratas tratadas com estrógeno, observa-se diminuição do número de osteoclastos; além disto, os osteoclastos exibem características típicas de apoptose⁴. Portanto, em ratas tratadas com estrógeno, a apoptose deve ser responsável, pelo menos em parte, pela redução do número de osteoclastos e conseqüentemente pela diminuição da reabsorção óssea.

O processo de reparo alveolar é modelo interessante para estudar a dinâmica do tecido ósseo, pois representa situação na qual o organismo cria condições para produção de tecido ósseo com o objetivo de preenchimento total do alvéolo previamente

ocupado pelo dente. Os eventos histológicos que ocorrem no processo de reparo alveolar foram investigados em várias espécies animais, assim como em humanos. Esses estudos utilizaram diferentes técnicas como fluorescência microscópica, autoradiografias, histoquímica e técnica histológica^{12, 13} e mostraram que o processo de reparação alveolar ocorre de forma dinâmica, e envolve várias etapas celulares, iniciando-se pela proliferação fibroblástica, principalmente, a partir do ligamento periodontal remanescente, originando tecido conectivo sobre o qual ocorre a deposição de cálcio, levando à formação de trabéculas ósseas, que preencherão o alvéolo. No entanto, apenas é considerado completo quando o alvéolo encontra-se totalmente preenchido por tecido ósseo neoformado e a crista alveolar adjacente remodelada, o que ocorre, em ratos, aos 28 dias pós-exodonticos e aos 64 dias em seres humanos¹⁴.

A reparação óssea é semelhante tanto para fraturas ósseas quanto para defeitos cirúrgicos (como a exodontia). O processo de reparo alveolar é caracterizado por eventos biológicos que ocorrem em diferentes períodos de tempos após a exodontia. A formação do coágulo sangüíneo é a primeira ocorrência histológica a ser verificada após exodontia. O processo de organização com formação do tecido de granulação inicia-se nas regiões periféricas do coágulo adjacente à cortical óssea alveolar. A reparação inicia-se na periferia do coágulo e se estende em direção ao centro. Além disso, inicia-se no sentido apical em direção ao cervical. De imediato, os macrófagos são observados na periferia do coágulo a fim de fagocitá-lo e permitir que os fibroblastos (originados de células mesenquimais indiferenciadas advindas do ligamento periodontal e de capilares sangüíneos) formem o tecido de granulação constituído por vasos sangüíneos, fibras colágenas e células inflamatórias. O tecido de granulação, por sua vez maduro, é importante para o início da formação óssea, onde ocorre a migração de células mesenquimais indiferenciadas (osteoprogenitoras) advindas principalmente do ligamento periodontal com o intuito de ocorrer à diferenciação osteoblástica (células mesenquimais originando osteoblastos). Os osteoblastos formados se agrupam produzindo pequenas áreas de matriz óssea (orgânica) também denominada tecido osteóide. Estas regiões de tecido ósseo

imaturo, caracterizadas por inúmeros osteoblastos e presença reduzida de osteócitos, se unem primeiramente nas porções mais periféricas em direção ao centro formando o trabeculado ósseo. Nesta fase, a matriz óssea entra em processo de mineralização e posteriormente remodelação¹³.

Hsieh et al. analisaram o efeito da ovariectomia no reparo de alvéolos dentários em ratas e verificaram que a deficiência estrogênica pode afetar a remodelação óssea pós-exodontia¹⁵. O aumento da reabsorção óssea decorrente da carência estrogênica pode ser conseqüente de elevação da secreção pelos osteoblastos ou pelas células do estroma da medula óssea de fatores, como as citoquinas, capazes de estimular a osteoclastogênese. Dentro desse modelo pode-se incluir ainda o efeito do estrógeno na apoptose de osteoclastos e/ou de seus precursores¹⁶.

(3) Terapêuticas utilizadas para o tratamento da osteoporose

Diversos fármacos têm sido estudados como possíveis agentes terapêuticos para a osteoporose. Dentre estes, destacam-se os moduladores seletivos do receptor de estrógeno (SERMs) que constituem classe de moléculas não hormonais que se ligam a receptores de estrógeno e podem funcionar como agonistas ou antagonistas do estrógeno na dependência do tecido-alvo. Os receptores de estrógeno são distribuídos e encontrados no sistema nervoso central, no coração, no sangue, no útero, na glândula mamária, na bexiga, no ovário, no intestino, na próstata e no osso. O Raloxifeno, derivado benzotiofênico classificado como modulador seletivo do receptor de estrógeno de segunda geração, mimetiza os efeitos benéficos do estrógeno sem estimular tecidos como mama e endométrio. O RLX é absorvido no trato gastrointestinal e sofre metabolização de primeira passagem no fígado. É amplamente distribuído nos tecidos e convertido em metabólito ativo no fígado, pulmões, ossos, baço, útero e rins. Sua meia-vida é de 32 horas, sendo eliminado, principalmente, nas fezes¹⁸.

O mecanismo de ação molecular do RLX envolve afinidade de alta ligação com o receptor de estrógeno, provocando alteração conformacional na estrutura do receptor, sua dimerização e associação com elementos resposta do DNA, já tendo sido descritos sítios de ligação do DNA,

elementos resposta específicos para o RLX e distintos do estrógeno¹⁹. O receptor de estrógeno possui múltiplas funções ativadoras transcricionais (sítios AF-1 e AF-2) que contribuem para alguns dos efeitos seletivos do RLX. Também, diferentes conformações do receptor induzidas pelos ligantes podem ser responsáveis pelo amplo efeito farmacológico dos SERMs²⁰.

Estrógeno e RLX podem ativar a transcrição de genes que codificam TGF- β e que juntamente com outras citocinas induzem a produção de osteoblastos e inibem a atividade e/ou a vida média dos osteoclastos. A habilidade do RLX de provocar resposta do tecido-seletivo parece estar relacionada com a diversidade de proteínas associadas ao receptor nos tecidos com a distribuição diferente dos subtipos do receptor de estrógeno (alfa e beta). O receptor alfa predomina nos órgãos reprodutores (mama e útero), enquanto que o receptor beta predomina no osso e sistema cardiovascular. Alguns estudos sugerem que o RLX é capaz de estimular as vias estrogênicas através do receptor beta, mas não é capaz de ativar via receptor alfa, podendo este ser um dos mecanismos pelos quais este fármaco exerce ação diferencial nos tecidos²¹.

Estudos histomorfométricos no osso confirmaram que RLX previne reabsorção do osso trabecular após ooforectomia de maneira similar ao estrógeno. Além disso, o RLX tem atividade antiproliferativa na mama, não induz mastalgia e reduz a incidência de novos casos de câncer de mama em mulheres que utilizam este fármaco em grandes estudos clínicos para osteoporose²². No útero, o RLX não estimula o endométrio e não aumenta a incidência de sangramento vaginal ou carcinoma endometrial²³.

O fluoreto de sódio tem sido investigado como agente terapêutico da osteoporose. O flúor é altamente reativo e está presente na água sob a forma de sais de sódio e potássio, sendo que sua concentração varia de acordo com a localização geográfica. No início da década de 60, o flúor foi administrado a pacientes com osteoporose e demonstrou aumentar a retenção de cálcio nestes. Em humanos, 50% do flúor absorvido, é excretado na urina, do percentual remanescente, 99% é seqüestrado pelo esqueleto e pelos dentes²⁴.

O flúor desloca os íons hidroxila (OH⁻) da apatita óssea, formando fluorapatita.

Este processo resulta em fase mineral de maior cristalinidade e diminuição da solubilidade e reatividade química. Grynpas & Cheng, analisando a dissolução dos ossos de ratos tratados com dieta normal e dieta contendo altas quantidades de flúor constataram que a incorporação de flúor ao tecido ósseo reduz a solubilidade dos ossos em soluções ácidas²⁵. O flúor apresenta também ação mitogênica promovendo aumento da proliferação e diferenciação de células precursoras dos osteoblastos. Zhang et al. investigaram o efeito do fluoreto de sódio na dose de 1,0 mg de NaF/Kg de peso corporal sobre os parâmetros histomorfométricos da tíbia e vértebras de ratas ovariectomizadas. Tais autores demonstraram efeito protetor do flúor contra a perda de massa óssea²⁶. Rubin & Bilezikian afirmaram que o fluoreto de sódio estimula diretamente as células osteoblásticas para formar novo osso, elevando a deposição de matriz osteóide pelos osteoblastos em cada ciclo de remodelação, enquanto apresenta pouco efeito nos osteoclastos²⁷.

Recentemente, o flúor está sendo associado a agentes anti-reabsortivos. Durante 96 semanas, o flúor foi administrado simultaneamente com terapia hormonal substitutiva em mulheres pós-menopausadas, observando-se aumento de 11,8% na densidade mineral óssea das vértebras, porcentagem maior que somente a administração do agente anti-reabsortivo²⁸. O fluoreto de sódio, portanto, possui o potencial de ser agente eficaz no tratamento da osteoporose. Quando administrado em baixas doses, único ou associado com agente anti-reabsortivo, resulta em elevação da densidade mineral óssea. Além disso, o flúor apresenta a vantagem de ser menos dispendioso em relação a outros agentes anabólicos²⁷.

Turner et al. demonstraram que concentrações altas de flúor parecem provocar não-pareamento da mineralização óssea, sendo esse a causa primária da diminuição da força mecânica dos ossos analisados²⁹.

Reid et al. concluíram que o fluoreto de sódio produz aumento substancial na densidade mineral óssea, porém interfere na mineralização do osso, o que indica a necessidade da realização de estudos mais abrangentes a fim de definir a dose exata que deverá ser administrada para se alcançar com satisfação o efeito anabólico

do íon flúor sobre o tecido ósseo e a sua eficácia no tratamento da osteoporose³⁰.

CONCLUSÃO

O avanço na busca de conhecimentos a cerca da prevenção e do tratamento da osteoporose está relacionado com a descoberta de fármacos que visam funcionar como alternativa à terapia hormonal estrogênica e compensarem as desvantagens dessa terapêutica. O RLX demonstrou ser eficaz em melhorar a qualidade e quantidade de massa óssea, sem causar efeitos colaterais malignos como os carcinomas de mama e útero. E em vários estudos, o fluoreto de sódio apresentou-se como agente terapêutico eficaz no combate às fraturas, conseqüentes da osteoporose. O processo de reparo alveolar é modelo interessante para estudar a dinâmica do tecido ósseo normal ou afetado por tal patologia, pois representa situação na qual o organismo cria condições ou não para produção de osso com o objetivo de preenchimento total do alvéolo previamente ocupado pelo dente.

REFERÊNCIAS

- Pinto Neto AM, Pedro AO, Hardy E, Osis MJ, Costa-Paiva LH, Martinez EZ. Characterization of hormone replacement therapy users in Campinas, São Paulo. *Caderno Saúde Pública*. 2002; 18(1): 121-127.
- Faloni APS, Cerri PS. Cellular and molecular mechanisms of the estrogen in the bone resorption. *Rev Odontol UNESP*. 2007; 36(2):181-88.
- Giacomini DR, Mella EAC. Hormonal Replacement: advantages and disadvantages. *Semina: Ciências Biológicas e Saúde, Londrina*. 2006; 27(1): 71-92.
- Manolagas SC, Jilka RL. Bone marrow, cytokines and bone remodeling. *N Engl J Med*. 1995; 332: 305-11.
- Cordey J. "Introduction: basic concepts and definitions in mechanics". In: *Injury, International Journal of the care of the injured*. 2000.
- Wolff J. "The Law of Bone Remodeling". Berlin Heidelberg New York: Springer. 1986.
- Einhorn TA. The bone organ system: form and function. *Osteoporosis*, San Diego: academic press. 1996; 3-22.
- Dempster DW, Birchman R, Xu R, Lindsay R, Shen V. Temporal changes in cancellous bone structure of rats immediately after ovariectomy. *Bone*. 1995; 16 (1): 157-61.
- Grodstein F, Colditz GA, Stampfer MJ. Postmenopausal hormone use and tooth loss: a prospective study. *J Am Dent Assoc*. 1996; 127: 370-7.
- Binte AR, Tanaka M, Kohno S, Ikegame M, Watanabe N. Relationship between porotic changes in alveolar bone and spinal osteoporosis. *J Dent Res*. 2007; 86: 52-7.
- Duarte PM, Gonçalves PF, Casati MZ, De Toledo S. Estrogen and alendronate therapies may prevent the influence of estrogen deficiency on the tooth-supporting alveolar bone: a histometric study in rats. *J Periodontal Res*. 2006; 41 :541-6.
- Junqueira LC, Carneiro J. *Tecido ósseo*. In: *Histologia básica*. 9 th edition. Rio de Janeiro: Guanabara-Koogan, 1999; 111-28.
- Okamoto T, Russo MC. Wound healing following tooth extraction: histochemical study in rats. *Rev Fac Odontol Araçatuba*. 1973; 2: 153-169.
- Johansen JR. Repair of the post-extraction alveolus in the Wistar rat: a histologic and autoradiographic study. *Acta Odontol Scand*. 1970; 28: 441-461.
- Hsieh YD, Devlin H, Mccord F. The effect of ovariectomy on the healing tooth socket of the rat. *Arch Oral Biol*. 1995; 40 (6): 529-31.
- Jilka RL, Hango G, Girasole G. Increased osteoclast development after estrogen loss: Mediation by IL- 6. *Science*. 1992; 257:88-91.
- Russo LAT. Osteoporose pós-menopausa: opções terapêuticas. *Arquivo brasileiro de Endocrinologia e Metabolismo*. 2001; 45(4): 401-6.
- Rang HP, Dale MM, Ritter JR. *Farmacologia*. Elsevier. 2007; 467.
- Ramalho ACR, Castro ML, Solal MEC, Vernejoul MC. Por que estrógeno e RLX melhoram a densidade mineral óssea? Mecanismo de ação do estrógeno e de um modulador seletivo do receptor de estrógeno (SERM) no osso. *Arquivo brasileiro de Endocrinologia e Metabolismo*. 2000; 44(6): 471-82.
- Bryant HU, Dere WH. Selective estrogen receptor modulators: an alternative to hormone replacement therapy. *P.S.E.B.M*. 1998; 217: 45-52.
- Diez-perez A. Selective Estrogen Receptor Modulators. *Arquivo brasileiro de Endocrinologia e Metabolismo*. 2006; 50(4):720-34.
- Lopes-Costa PV, Santos AR, Pires CG, Filho JDP, Silva BB. Effects of raloxifene on angiogenesis of the breast carcinoma of menopausal women. *Revista brasileira de Ginecologia e Obstetria*. 2007; 29(7): 337-41.
- Kayath MJ. RLX e Osteoporose: revisão de um novo modulador seletivo do receptor de estrógeno. *Arquivo brasileiro de Endocrinologia e Metabolismo*. 1999; 43(6): 433-41.
- Mcdowell LR. Fluorine. Minerals in animal and human nutrition. London: Academic Press. 1992.
- Grynpas MD, Cheng PT. Fluoride reduces the rate of dissolution of bone. *Bone Miner*. 1988; 5: 1-9.
- Zhang M, Huang F, Tan Y, Zhao H, Jin M, Ma S. Effect of sodium fluoride on bone turnover and bone loss of vertebrae and tibia in ovariectomized rats. *Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi*. 2000; 29(1): 49-52.
- Rubin MR, Bilezikian JP. New anabolic therapies in osteoporosis. *Curr Opin Rheumatol*. 2002; 14: 433 - 440.
- Alexandersen P, Riis BJ, Christiansen C. Monofluorophosphate combined with hormone replacement therapy induces a synergistic effect on bone mass by dissociating bone formation and resorption in postmenopausal women: a randomized study. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999; 84(9): 3013-3020.
- Turner CH. Combined effects of diets with reduced calcium and phosphate and increased fluoride intake on vertebral bone strength and histology in rats. *Calcif. Tiss. Int*. 2001; 69(1): 51-57.
- Reid IR, Cundy T, Grey AB, Horne A, Clearwater J, Ames R, Orr-Walker BJ, Wu F, Evans MC, Gamble GD, King A. Addition of monofluorophosphate to estrogen therapy in postmenopausal osteoporosis: a randomized controlled trial. *J. Clin. Endocr. & Met*. 2007; 92(7): 2446-2452.

Recebido em 22/01/2010

Aprovado em 30/06/2010