

A AÇÃO DOS GLICOCORTICOIDES NO METABOLISMO ÓSSEO LEVANDO A OSTEOPOROSE

THE ACTION OF GLYCORTICOIDS ON BONE METABOLISM LEADING TO OSTEOPOROSIS



Igor Antunes Aquilara ^{1a}
 Raissa Lopes Giacomina ¹
 Leda Marília Fonseca Lucinda ^{2,3}
 Lívia Lopes Barreiros ²
 Livia Beatriz Almeida Fontes ²
 Idelvânia dos Anjos Nonato ²
 Elaine Teixeira Fernandes ²

¹ Discente do curso de Educação Física da FAGOC

² Docente do curso de Educação Física da FAGOC

³ Docente do curso de Fisioterapia e Medicina da UFJF

RESUMO

Introdução: Osteoporose é uma doença sistêmica crônica e progressiva que predispõe o indivíduo a sofrer quedas e fraturas ósseas, e afeta hoje no Brasil mais de 10 milhões de pessoas, sendo considerada um problema de saúde pública, e um dos principais fatores de riscos para essa comorbidade é o uso de glicocorticoides. **Objetivos:** Fazer uma revisão bibliográfica para conceituar aspectos importantes da osteoporose e avaliar os mecanismos pelos quais os glicocorticoides interferem no metabolismo ósseo. **Desenvolvimento:** Dentre os artigos selecionados, foi possível conceituar e classificar a osteoporose, que é dividida em dois grupos, primária e secundária, tendo o seu conceito definido pelo valor da densitometria óssea. Além disso, dados epidemiológicos e os principais fatores de riscos foram citados, assim como a

principal ação dos glicocorticoides para gerar osteoporose. **Considerações Finais:** Com esta revisão, foi possível afirmar que o uso prolongado e de altas doses é um fator de risco considerável para osteoporose e que sua fisiopatologia vai diminuindo a matriz óssea, assim como reduzindo absorção intestinal de cálcio.

Palavras-chave: Osteoporose. Glicocorticoide. Metabolismo Ósseo.

ABSTRACT

Introduction: Osteoporosis is a chronic and progressive systemic disease that predisposes the individual to suffer falls and osseous fractures. This disease affects more than 10 million people in Brazil today, being considered a public health problem and one of the main risk factors for this comorbidity and the use of glucocorticoids. **Objectives:** To perform a bibliographic review to conceptualize important aspects of osteoporosis and to evaluate the mechanisms by which glucocorticoids interfere with bone metabolism. **Development:** Among the articles selected it was possible to conceptualize and classify osteoporosis, which is divided into two groups, primary and secondary, and its concept is defined by the value of bone densitometry. In addition, epidemiological data and the main risk factors have been cited, as well as the main use of glucocorticoids to generate osteoporosis. **Final Considerations:** Based on this review, it was possible to affirm that prolonged and high dose use is a considerable risk factor for osteoporosis and that its pathophysiology decreases the bone

* E-mail:igoraquiar@yahoo.com.br

matrix as well as reducing intestinal calcium absorption.

Keywords: Osteoporosis. Glicocorticoid. Osseous Metabolism.

INTRODUÇÃO

A osteoporose é uma doença sistêmica, crônica e progressiva, caracterizada por um distúrbio metabólico que ataca o esqueleto, pela redução da densidade óssea e pela deterioração da arquitetura do tecido ósseo (Caputo, 2014; Costa et al., 2011; Hara et al., 2001; Dervis, 2005). Essa condição predispõe o indivíduo a sofrer quedas e fraturas, provocando incapacidade funcional e uma conseqüente redução da qualidade de vida (Rodrigues, 2016).

No Brasil, de acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS, 2017), a osteoporose afeta mais de 10 milhões de pessoas, sendo que apenas uma em cada três é diagnosticada e somente 20% desses pacientes diagnosticados recebem o tratamento (Rodrigues, 2004).

O conhecimento do metabolismo ósseo e de suas patologias é imprescindível ao médico. Devido à alta morbidade e à mortalidade acarretadas pela osteoporose, faz-se necessário o seu tratamento e, principalmente, sua prevenção. Já existem vários fármacos disponíveis no mercado, porém agentes com menores efeitos tóxicos estão sendo usados e estudados para o tratamento dessa doença. Dentre eles, estão os fitoestrógenos, os quais englobam vários grupos de estrógenos não esteroidais. Esses agentes têm apresentado benefícios múltiplos como prevenção e tratamento de doenças cardiovasculares, diabetes, obesidade, sintomas da menopausa, doença renal, vários tipos de câncer e principalmente na osteoporose, em que eles previnem ou diminuem a perda óssea (Graef, 2012; Dang, 2005; Das et al., 2005).

A osteoporose é caracterizada por um distúrbio osteometabólico, que causa diminuição de massa óssea e deterioração da sua microarquitetura, levando à fragilidade óssea e aumentando o risco de fraturas (Hara et al., 2001; Dervis,

2005). Um dos principais fatores de riscos para o desenvolvimento de osteoporose é o uso de glicocorticoides (GCs) e, caso um paciente apresente algum outro fator de risco maior ou menor concomitante, ele aumenta o risco de desenvolver a doença, e podemos citar como fatores maiores a história pessoal de fratura na vida adulta, a história de fratura em parente de primeiro grau, o tabagismo atual e o baixo peso (<57 kg); e, como fatores menores, podemos citar: idade avançada, deficiência de estrógeno (menopausa antes dos 45 anos), baixa ingestão de cálcio durante a vida, atividade física inadequada, alcoolismo (três ou mais unidade de álcool/dia), quedas recentes, demência, déficit de visão e saúde fragilizada (Rodrigues, 2016).

Tendo em vista a grande utilização dos GCs e o risco de causar osteoporose, este artigo visa fazer uma revisão bibliográfica para conceituar aspectos importantes da osteoporose e avaliar os mecanismos pelos quais os GCs interferem no metabolismo ósseo.

METODOLOGIA

Assim, realizou-se uma revisão de literatura em bancos de dados, tais como: PubMed, Cochrane, Scielo e também bancos de dissertações e teses, compreendendo o período de 1967-2017. A busca foi realizada nas línguas portuguesa e inglesa, utilizando os unitermos: osteoporose, “osteoporosis”, glicocorticóides, “glucocorticoids”, metabolismo ósseo “bone metabolism”, osteoporose induzida por glicocorticóide, “glucocorticoid-induced osteoporosis”.

OSTEOPOROSE: conceito e classificação

Com intuito de obter uma definição quantitativa para diagnóstico clínico, a partir de 1994, a Organização Mundial de Saúde definiu osteoporose e osteopenia pela avaliação densitométrica, considerando o grau de perda da massa óssea em desvios padrão abaixo da média

dos adultos jovens. Os indivíduos que possuem valores de densidade mineral óssea (DMO) entre 1 a 2,5 desvios padrão inferior ao valor médio de adultos jovens normais, apresentam osteopenia, já os indivíduos em que a DMO é maior que 2,5 desvios padrão, devem ser considerados como tendo osteoporose; já aqueles cujo valor for maior que 2,5 desvios padrão, acompanhado de uma ou mais fraturas, apresentam um quadro de osteoporose grave ou estabelecida (Ministério da Saúde, 2014; Neto et al., 2002).

Do ponto de vista clínico, a osteoporose é classificada em dois grupos principais: primária e secundária. A primária é subdividida em: osteoporose juvenil idiopática, osteoporose idiopática em adulto jovem, osteoporose involucional tipo I ou pós-menopausa e osteoporose involucional tipo II ou senil. Já a osteoporose secundária é atribuída a várias condições clínicas e ou medicamentosas (Pereira, 2000).

A osteoporose primária tipo I afeta mulheres na pós-menopausa. Nesse período, a reabsorção óssea é maior que a formação, o que leva a um desequilíbrio do metabolismo ósseo, causando a osteoporose. Na menopausa, há perda de osso trabecular em ritmo três vezes maior do que o normal; sendo assim, os ossos com maior teor de tecido trabecular, como os corpos vertebrais, antebraço distal e mandíbula são mais comprometidos, o que explica a maior incidência de fratura e colapso das vértebras, fratura de Colles (extremidade distal do rádio) e perda de dentes (Pereira et al., 2012; Carreno, 2002). A menopausa na vida da mulher representa um período de transformação, no qual ela convive com problemas médicos e psicológicos frequentes devido à baixa hormonal dessa fase da vida; além disso, fogachos, dores de cabeça, sudorese, fadiga e até mesmo a disfunção sexual podem causar uma perda massiva e acelerada de massa óssea (Caputo, 2014).

A osteoporose primária tipo II (senil) acomete mulheres e homens idosos, aos 75 anos ou mais, predominando a osteopenia cortical e resultando primeiramente em fraturas do

colo do fêmur, úmero, tíbia e pelve. Ambas as formas geralmente apresentam longos períodos de latência antes dos sintomas e complicações, apresentando algumas vezes como manifestação inicial dor aguda no dorso, devido à fratura por compressão de uma vértebra torácica ou lombar, podendo ser precipitada por atividades rotineiras (Szejnfeld, 2000).

A osteoporose secundária refere-se à osteopenia associada a vários distúrbios e condições clínicas como uso de fármacos, hipertireoidismo, imobilizações, quimioterapia, entre outros, que resultam em perda óssea (Pereira et al., 2012; Carreno, 2002). Dentre os medicamentos que, quando usados por períodos prolongados, podem causar perda de massa óssea, podem-se citar os GCs, anticonvulsivantes, heparina, ciclosporina A, etanol e outros (Szejnfeld, 2000; Neto et al., 2002).

Os GCs são antiinflamatórios esteroidais amplamente utilizados para diversas finalidades médicas, tais como doenças autoimunes, asma, doenças do colágeno e doença renal crônica. Talvez sua maior limitação seja o impacto negativo sobre a massa óssea (Pereira et al., 2012). Fraturas ocorrem em 30-50% dos pacientes expostos a excessos de glicocorticoides (Shaker, 2005). O uso de GCs provoca perda de massa óssea, principalmente de osso trabecular, e essa perda é mais acometida nos primeiros meses da terapia; proporcionalmente, há perda de 10%–20% de osso trabecular nos primeiros seis meses de uso de GCs, e de 2% ao ano nos anos subsequentes. (Pereira, 2012)

Segundo Pereira et al. (2012), o risco de fratura vai depender da dose do GC; já a prednisona, se usada em até 2,5 mg/dia, tem um risco relativo baixo quando comparada com doses acima de 7,5 mg/dia, que possuem alto risco relativo. Assim, a dose mínima indicada para um pequeno risco de fratura óssea é de 5 mg/dia, por um período mínimo de três meses de uso (Pereira et al., 2012).

EPIDEMIOLOGIA E FRATURAS NA OSTEOPOROSE

Atualmente, nos Estados Unidos, mais de 2 milhões de pessoas sofrem fraturas por osteoporose, das quais aproximadamente 70% são mulheres (Radominska et al., 2017). Ao ser avaliada a população brasileira, a realidade não é diferente. Em nosso país, a osteoporose é considerada um problema de saúde pública a se preocupar, principalmente por conta da expectativa de vida da população mundial estar aumentando. Assim, estima-se que cerca de 200 milhões de pessoas no mundo tenham osteoporose (Rodrigues, 2016).

Nos Estados Unidos, os custos com essa doença ultrapassam 15 bilhões de dólares anualmente. A fratura mais séria associada à osteoporose é a de quadril. Ocorrem 300.000 casos de fraturas de quadril anualmente neste país, dos quais 25% dos pacientes morrem antes de um ano, 50% nunca se recuperam totalmente e 25% precisam de cuidados médicos especiais em casa. As consequências das fraturas para o paciente são o aumento da morbidade, dor, redução da expectativa de vida independente e redução de qualidade de vida (Baylink, 2000; Black et al.; 2002; Brixen, 2005).

Segundo Buckley et al. (2017), estima-se que mais de 10% dos pacientes que fazem o uso crônico ou o tratamento a longo prazo com GC são diagnosticados com pelo menos uma fratura e 30-40% apresentam evidências radiográficas de lesões vertebrais.

A osteoporose é três vezes mais comum em mulheres que em homens, parcialmente porque o homem tem um maior pico de massa óssea, e também devido às mudanças hormonais advindas da osteoporose (Caputo, 2014). Segundo Caputo (2014), estima-se que, na população feminina, a prevalência de osteoporose na coluna lombar varie de 15,8% em mulheres na faixa de 50 a 59 anos a 54,5% em mulheres com mais de 80 anos, e a prevalência de qualquer fratura osteoporótica varia entre 20% e 82%, nas mesmas faixas etárias, respectivamente.

Felsenberg et al. (2005) afirmaram que existe aumento significativo do risco de fraturas na osteoporose, principalmente as de vértebras, que são geralmente as que ocorrem primeiro. Dependendo da sua gravidade, pode apresentar dor substancial nas costas, cifose, perda de peso e redução da qualidade de vida. Mulheres que têm fratura vertebral apresentam maior risco de morte prematura. Nos pacientes mais velhos, ocorre perda significativa de altura e cifose torácica, que são sinais clássicos de osteoporose vertebral (Carvalho, 2006).

Em estudo realizado por Johnell (1996), foram identificados 2.847 pacientes com fraturas no antebraço, quadril, ombros e coluna. A mortalidade foi calculada em idades específicas depois da fratura e comparada com a mortalidade da população geral na mesma idade e sexo. Houve alta mortalidade imediatamente após as fraturas. Pacientes com fraturas de ombro e antebraço apresentaram maior índice de sobrevivência (64% e 74%, respectivamente) do que fraturas de quadril (41%); o índice de sobrevivência foi menor para fraturas de vértebras (28%). Estas fraturas tiveram um alto índice de mortalidade comparado com a população geral, sendo mais pronunciado logo após a fratura.

FATORES DE RISCO PARA A OSTEOPOROSE

Os fatores de risco que influenciam a manifestação da osteoporose podem ser relativos à pessoa (individual) ou ao ambiente que ela vive (ambiental).

Os individuais são aqueles relacionados com a história familiar de osteoporose, mulheres brancas e asiáticas, menopausa precoce, baixo peso e indivíduos acima dos 50 anos (Neto et al., 2002; Mello, 2003). Já os ambientais são representados por tabagismo, alcoolismo, sedentarismo, imobilização prolongada, dieta pobre em cálcio e a presença de algumas doenças como: hipercortisolismo, hiperparatireoidismo, hipertireoidismo, acromegalia, neoplasias do sistema hematopoético, homocistinúria;

hemocromatose e doenças reumáticas inflamatórias (Neto et al., 2002).

OSTEOPOROSE INDUZIDA POR GLICOCORTICÓIDES

Os GCs são anti-inflamatórios esteroidais amplamente utilizados para diversas finalidades médicas, tais como doenças autoimunes, asma, doenças do colágeno e doença renal crônica. Foi demonstrado que drogas anti-inflamatórias como os GCs são capazes de suprimir a proliferação celular e induzir a apoptose em diferentes tipos de células, afetando principalmente o ciclo celular e os fatores pró-apoptóticos (Weinstein et al., 1998; Zhang et al., 2000; Corroyer et al., 2002) ; dessa forma, diminuem a formação óssea, podendo causar a osteoporose. Um dos mecanismos responsáveis pela indução de osteoporose pelos GCs seria a indução prematura de apoptose das células osteoblásticas e de osteócitos (Weinstein et al., 1998; Lucinda et al., 2013). Shaker (2005) constatou que 30-50% dos pacientes expostos a excessos de GCs podem sofrer fraturas devido à osteoporose secundária associada ao uso desse medicamento.

A fisiopatologia da osteoporose induzida por GCs ainda não está bem estabelecida, dependendo de múltiplas ações, locais e sistêmicas, que determinam o aumento da reabsorção e diminuição da formação óssea. A proporção de formação e reabsorção óssea é determinada pelo número de células formadoras de osso (osteoblastos) e células de reabsorção óssea (osteoclastos) responsáveis pela regeneração do tecido ósseo adulto (Manolagas, 2000). A longa exposição aos GCs ou as altas doses desse medicamento causam apoptose dos osteoblastos e osteócitos, diminuição da proliferação e diferenciação osteoblástica, e, conseqüentemente, um decréscimo significativo na formação óssea (Leclerc, 2004; Lucinda et al., 2013, Olkku et al., 2004).

Já foi demonstrado que, após o uso de GCs, a histomorfometria é capaz de mostrar

diminuição do volume ósseo total com afinamento das trabéculas ósseas, redução de proliferação e função osteoblástica (Szejnfeld, 2000; Lucinda, 2010b).

As células ósseas apresentam receptores para GCs, e esses esteróides endógenos são importantes para diferenciação e função dessas células. Porém, em doses farmacológicas e por longo prazo, os GCs podem alterar a atividade das células ósseas, favorecendo a perda de massa óssea (Lanna, 2003).

Entretanto, alguns pacientes tratados com GCs apresentam a densidade mineral óssea normal, o que indica que alguns indivíduos podem ser resistentes aos efeitos osteopênicos dos GCs. Teoricamente, isso é possível porque há polimorfismo no receptor de glicocorticoide, o que poderia resultar em diferentes graus de sensibilidade a esses hormônios. Mas há pouca evidência clínica de que isso tenha alguma importância prática (Reid, 2000).

Sabe-se que a osteoporose induzida por glicocorticoide ocorre em duas fases: uma rápida, mais precoce, na qual há reabsorção excessiva de osso: e uma mais lenta, fase progressiva na qual a densidade mineral óssea declina pela diminuição na formação óssea (Mazzioti et al., 2006).

O efeito inicial causado pelos GCs é a rápida perda óssea devido diretamente à ativação dos osteoclastos. Os GCs podem modular a atividade dos osteoclastos: a curta exposição aos GCs induz aumento no número e na atividade dos osteoclastos, assim como o declínio na apoptose dessas células e o aumento de sua vida média (Weinstein, 2001; Buxton, 2004). Esses medicamentos atuam também sobre a atividade e diferenciação do osteoblasto, estimulando a síntese de Rankl (“receptor activator of nuclear factor-kappa B ligand”/ receptor ativador do fator nuclear Kappa B ligante) e G-CSF (“granulocyte-colony stimulating factor”/ fator estimulador de colônias granulocitárias), diminuindo a expressão de osteoprotegerina e aumentando, assim, a atividade absorptiva. Os GCs diminuem os níveis séricos de osteocalcina, fosfatase alcalina óssea e pró-colágeno I, alterando os mecanismos

responsáveis pela regulação da reparação óssea (Canalis, 1992; Buxton, 2004; Gregório, 2005).

A partir dos relatos anteriores, torna-se claro que o tratamento com os GCs têm um efeito profundo na produção dos osteoblastos e na promoção de apoptose dessas células, entretanto não é raro que a redução na osteoblastogênese seja acompanhada de decréscimo na produção de osteoclastos e aumento no tecido adiposo presente na medula óssea, considerando-se ainda que existe uma interligação entre osteoblastogênese e osteoclastogênese e também uma origem comum das células tronco pluripotentes de osteoblastos e adipócitos. (Karsdal, 2007) Os GCs são capazes de aumentar a expressão de PPAR- γ 2 (“peroxisome-proliferator-activated receptor γ 2”/ receptores ativadores de proliferação do peroxissomo γ 2), que é o fator transcricional para diferenciação de adipócitos, levando ao aumento da adipogênese e ainda à diminuição da expressão de Cbfa-1, que é o fator transcricional essencial para a diferenciação osteoblástica (Shi et al., 1999; Tamura, 2004). Fica, assim, demonstrado mais um mecanismo pelo qual os GCs afetam os osteoblastos e ainda sua atuação na adipogênese.

Estudo prévio com indução de osteoporose através do uso de GCs mostrou diminuição do percentual ósseo trabecular do fêmur, do percentual ósseo alveolar mandibular e aumento de células adiposas na medula óssea (Lucinda, 2010b). Além desses dados relacionados à análise histopatológica, observamos que esse medicamento aumenta a expressão da proteína pró-apóptica Bax e diminui a expressão de proteína anti-apóptica Bcl2 em osteoblastos, confirmando seu efeito apoptótico nessas células (Lucinda, 2013). Observamos também que os GCs, em modelo animal, reduziram a massa óssea através de avaliação de densitometria óssea e reduziram os parâmetros biomecânicos, como força e resiliência óssea (Lucinda, 2017).

Além desses efeitos relatados anteriormente sobre as células e estrutura óssea, os GCs também aumentam a excreção de cálcio renal e diminuem sua reabsorção intestinal. No

intestino, o transporte transcelular do cálcio e a síntese de suas proteínas ligantes ficam diminuídos (Patschand, 2001); nos rins, eles diminuem a reabsorção renal do cálcio filtrado no glomérulo (Manelli, 2000).

O balanço negativo de cálcio devido às mudanças no transporte de cálcio renal e intestinal é responsável pelo hiperparatireoidismo secundário em pacientes tratados com GCs (Reid, 2000).

Em relação aos hormônios sexuais, os GCs são capazes de inibir a secreção de gonadotrofinas pela hipófise, bem como de estrogênios e testosterona pelas gônadas. Como esses hormônios diminuem a reabsorção óssea, a sua falta pode representar mais um fator que leva ao desequilíbrio do processo de reabsorção e formação, desencadeando a osteoporose (Szejnfeld, 2000; Manelli, 2000).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Foi concluído neste estudo que os GCs são fármacos importantes na grande maioria das doenças, mas que, se usado em grande quantidade e por tempo prolongado, há chance de cerca de 30% desenvolverem osteoporose, em que eles diminuem a ação de osteoblastos, reduzindo, assim, a matriz óssea. Além disso, também foi elucidado que os GCs diminuem a absorção intestinal de cálcio, que é um íon fundamental na formação óssea. Caso essa fisiopatologia não seja muito bem ilustrada, seria ideal que fossem feitos novos estudos sobre essas várias formas de os GCs desenvolverem osteoporose.

REFERÊNCIAS

- Baylink DJ. The diagnosis and management of osteoporosis. *Zeitschrift fur Rheumatologie*, 2000; 59(1): 22-28.
- Black DM, Bouillon R, Ducey P, Miller PD, Papapoulos SE, Ralston SH et al. Meeting Report from the 24th Annual Meeting of the American Society for Bone and Mineral Research, 2002. *BoneKey-osteovision*. [acesso em 05 maio 2017]. Disponível em: <http://www.bone-key-ibms.org/cgi/>

content/full/ibmske; 2002065v1.

Brixen K, Abrahamsen B, Kassem M. Prevention and treatment of osteoporosis in women. *Current Obstetrics & Gynaecology*, 2005;15(4):251-254

Buckley L, Guyatt G, Fink HA, Cannon M, Grossman J, Hansen KE et al. Guideline for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Arthritis Care & Research*, 2017;00 :00-00.

Buxton EC, Yao W, Lane NE. Changes in serum receptor activator of nuclear factor- κ B ligand, osteoprotegerin, and interleukin-6 levels in patients with glucocorticoid-induced osteoporosis treated with human parathyroid hormone. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 2004; 89(7): 3332-3336.

Carreno UFR, Barbosa S, Pereira AAC. Osteoporose e a odontologia. V Fórum Clínico e Científico da Odontologia, 2002. [acessado em 13 set. 2017]. Disponível em: <<http://www.Vforumclinicoecientificodeodontologia.unifenas.htm/>>.

Carvalho MI. Osteoporose visão do ortopedista. *Revista Brasileira de Ortopedia*, 2006; 41(4): 91-97.

Caputo EL, Costa MZ. Influência do exercício físico na qualidade de vida de mulheres pós-menopáusicas com osteoporose. *Rev Bras Reumatol*. 2014; 54(6): 467-473.

Corroyer S, Schittny JC, Djonov V, Burri PH, Clement A. Impairment of rat postnatal lung alveolar development by glucocorticoids: involvement of the p21CIP1 and p27KIP1 cyclin-dependent kinase inhibitors. *Pediatric Research*, 2002; 51(2): 169-76.

Costa RP, Han SW, Pochini AC e Reginato RD. Terapia genica para osteoporose. *Acta Ortop Bras*. 2011;19(1):52-7.

Dang GZC, Lowik C. Dose-dependent effects of phytoestrogens on bone. *Endocrinology and Metabolism*, 2005; 16(5): 207-211.

Das AS, Das D, Mukherjee M, Mukherjee S, Mitra C. Phytoestrogenic effects of black tea extract (*Camellia sinensis*) in an oophorectomized rat (*Rattus norvegicus*) model of osteoporosis. *Life Sciences*, 2005 ; 77(24) :3049-3057.

DERVIS, E. Oral implications of osteoporosis. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*, 2005; 100(3): 349-356.

Felsenberg D, Miller P, Armbrecht G, Wilson K, Schimmer R.C, Papapoulos S.E. Oral ibandronate significantly reduces the risk of vertebral fractures of greater severity after 1, 2, and 3 years in postmenopausal women with osteoporosis. *Bone*, 2005; 37(5): 651- 654.

Graef AM, Locatelli C, Santos P. Utilização de fitoestrógenos da soja (*glycine max*) e *angelica sinensis* (*dong quai*) como uma alternativa terapêutica para o tratamento dos sintomas do climatério. *Evidência*, 2012; 12(1): 83-96.

Hara T, Sato T, Oka M, Mori S, Shirai H. Effects of ovariectomy and/or dietary calcium deficiency on bone dynamics in the

rat hard palate, mandible and proximal tibia. *Archives of Oral Biology*, 2001; 46(5): 443-451.

Johneel O. Advances in osteoporosis: better identification of risk factors can reduce morbidity and mortality. *Journal of Internal Medicine*, 1996; 239(4): 299-304.

Karsdal MA, Henriksen K. Osteoclast control osteoblast activity. *BoneKey-Osteovision*, 2007; 4(2): 19-24.

Lanna CMM, Montenegro Jr RM e Paula FJA. Fisiopatologia da osteoporose induzida por glicocorticóide. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia*, 2003; 47(1): 9-18.

Leclerc N, Luppen CA, Ho VV, Nagpal S, Hacia JG, Smith E et al. Gene expression profiling of glucocorticoid-inhibited osteoblasts. *Journal of Molecular Endocrinology*, 2004; 33(1): 175-193.

Lucinda LMF et al. Radiographic evidence of mandibular osteoporosis improvement in Wistar rats treated with *Ginkgo biloba*. *Phytotherapy Research*, London, v.24, n.2, p. 264-267, 2010.

Lucinda LMF et al. Evidences of osteoporosis improvement in Wistar rats treated with *Ginkgo biloba* extract: a histomorphometric study of mandible and femur. *Fitoterapia*, Milano, v.81, n.8, p. 982-987, 2010.

Lucinda LMF et al. The Effect of the *Ginkgo biloba* Extract in the Expression of Bax, Bcl-2 and Bone Mineral Content of Wistar Rats with Glucocorticoid-Induced Osteoporosis. *Phytotherapy Research*, v. 27, p. 515–520, 2013.

Lucinda LMF et al. Evaluation of the anti-osteoporotic effect of *Ginkgo biloba* L. in Wistar rats with glucocorticoid-induced-osteoporosis by bone densitometry using dualenergy x-ray absorptiometry (DEXA) and mechanical testing. *Anais da Academia Brasileira de Ciências* (2017). In Press.

Manelli F, Giustina A. Glucocorticoid-induced osteoporosis. *Trends in Endocrinology and metabolism*, 2000; 11(3): 79-85.

Manolagas SC. Birth and death of bone cells: basic regulatory mechanisms and implications for the pathogenesis and treatment of osteoporosis. *Endocrine Reviews*, 2000; 21(2): 115-37.

Mazzioti G, Angeli A, Bilezikian JP, Canalis E, Giustina A. Glucocorticoid-induced osteoporosis: an update. *Endocrinology and Metabolism*, 2006; 17(4): 144-149.

Mello LCP. Características físicas, químicas e biomecânicas dos ossos de ratas ovariectomizadas tratadas com fluoreto de sódio. 2003. 108 f. Tese (Doutorado em Ciências Fisiológicas)-Universidade Federal de São Carlos, São Carlos, 2003.

Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Osteoporose. Portaria nº 224, de 26 de março de 2014.

Neto AMP, Soares A, Urbanetz A, Souza A.C.A, Ferrari AEM, Amaral B, et al. Consenso Brasileiro de Osteoporose 2002.

- Revista Brasileira de Reumatologia, 2002; 42(6): 343-354.
- Olkku A, Bodine PV, Linnala-Kankkunen A, Mahonen A. Glucocorticoids induce glutamine synthetase expression in human osteoblastic cells: a novel observation in bone. *Bone*, 2004; 34(2): 320-329.
- Organização Mundial da Saúde. Osteoporose atinge 10 milhões de brasileiros, Rio de Janeiro: OMS; 2017 [acesso em 17 set 2017]. Disponível em: <https://www.bonde.com.br/saude/corpo-e-mente/osteoporose-atinge-10-milhoes-de-brasileiros-438522.html>
- Patschand D, Loddenkemper K, Buttgerit F. Molecular mechanism of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Bone*, 2001; 29(6): 498-505.
- Pereira, RMR. Manifestações clínicas. In: Szejnfeld V. L. Osteoporose: Diagnóstico e Tratamento. Sarvier, 2000;cap.10, p. 90.
- Pereira RMR, Carvalho .F, Paula A.P, Zerbini C, Domiciano DS, Gonçalves H et al. Diretrizes para prevenção e tratamento da osteoporose induzida por glicocorticoide. *Rev Bras Reumatol* 2012;52(4):569-593.
- Radominskia SC, Bernardo W, Paula AP, Albergaria BH, Moreira C, Fernandes CE et al. Diretrizes brasileiras para o diagnóstico e tratamento da osteoporose em mulheres na pós-menopausa. *Rev Bras Reumatol*, 2017; 57(2): 452–466.
- Reid I.R. Glucocorticoid-induced osteoporosis. *Best Practice and Research. Clinical Endocrinology and Metabolism*, 2000; 14(2): 279-298.
- Rodrigues, E. Osteoporose ameaça 30 milhões de brasileiros. *Revista Comciência*, 2004. [acessado em 20 set. 2017]. Disponível em: <<http://www.eesc.usp.br/bioeng/resumonoticia.php?codnoticia=70/>>>.
- Rodrigues IG, Barros MBA. Osteoporose autorreferida em população idosa: pesquisa de base populacional no município de Campinas. *Rev Bras Epidemiol*, 2016; 19(2): 294-306.
- Shaker JL, Lukert BP. Osteoporosis associated with excess glucocorticoids. *EndocrinologyandMetabolismClinicsof North America*, 2005; 34(2): 341-356.
- Shi, XM et al. Glucocorticoids induce adipogenesis of stromal cells by transcriptionally activating PPAR γ 2. *The Journal of Bone Mineral Research*, 1999; 12(454): 1061-1066.
- Szejnfeld VL. Manifestações clínicas. Osteoporose: diagnóstico e tratamento. Sarvier, 2000.
- Tamura Y, Okinaga H, Takami H. Glucocorticoid-induced osteoporosis. *Biomedicine and Pharmacotherapy*, 2004; 58(99): 500-504.
- Weinstein RS, Jilka RL, Parfitt AM, Manolagas S.C. Inhibition of osteoblastogenesis and promotion of osteoblasts and osteocytes by glucocorticoids. *The Journal of Clinical Investigation*, 1998; 102(2): 274-282.
- Weinstein RS. Glucocorticoid-induced osteoporosis. *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders*, 2001;2(1):65-73.
- Zhang GTU, Tu C, Zhang G, Zhou G, Zheng W. Indomethacin induces apoptosis and inhibits proliferation in chronic myeloid leukemia cells. *Leukemia Research*, 2000; 24(5): 385-92.