

Aspectos moleculares dos esteroides sexuais sobre a cartilagem e os ossos

ROBERTA BASTOS WOLFF¹, REGINA CÉLIA TEIXEIRA GOMES², CARINA VERNA³, GABRIELA CAROLINA C. CRISTOFANI MAIORAL⁴, THAÍS CRISTINA RAMPAZO⁵, RICARDO SANTOS SIMÕES⁶, EDMUND CHADA BARACAT⁷, JOSÉ MARIA SOARES JÚNIOR⁸

¹Mestre em Ciências, Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP); Aluna do Curso de Doutorado em Medicina, UNIFESP, São Paulo, SP, Brasil

²Doutora em Morfologia, UNIFESP, São Paulo, SP, Brasil

³Mestre em Histologia, UNIFESP; Aluna do Curso de Doutorado em Ciências, UNIFESP, São Paulo, SP, Brasil

⁴Aluna do Curso de Mestrado em Ginecologia, UNIFESP, São Paulo, SP, Brasil

⁵Fisioterapeuta, UNIFESP, São Paulo, SP, Brasil

⁶Mestre em Medicina, Universidade de São Paulo (USP), São Paulo; Pesquisador, UNIFESP, São Paulo, SP, Brasil

⁷Doutor em Ginecologia, UNIFESP; Professor, USP, São Paulo, SP, Brasil

⁸Doutor em Medicina, UNIFESP; Coordenador do Ambulatório de Ginecologia da Infância e Adolescência, UNIFESP, São Paulo, SP, Brasil

RESUMO

No Brasil, o crescimento dos casos registrados de doenças degenerativas das cartilagens articulares por ano é de 20%, o que representa, anualmente, que mais de 200 mil brasileiros desenvolvem doenças degenerativas das articulações e, com repercussões negativas sobre a massa óssea. Este trabalho mostra evidências que a produção hormonal de esteroides sexuais (estrogênios, progestagênios e androgênios) têm influência na qualidade da cartilagem, bem como na massa óssea. Portanto, o objetivo dessa revisão foi o de analisar os dados da literatura sobre a ação molecular e gênica dos esteroides sexuais na fisiologia da cartilagem hialina e do osso, bem como a interferência da osteoartrite na qualidade dessas estruturas.

Unitermos: Esteroides sexuais; osso; cartilagem hialina; osteoartrite.

©2012 Elsevier Editora Ltda. Todos os direitos reservados.

SUMMARY

Molecular features of sexual steroids on cartilage and bone

In Brazil, the increase in the reported cases of degenerative diseases of articular cartilage is 20% per year, meaning that 200,000 Brazilians develop degenerative joint diseases every year, which have a negative impact on bone mass. This study shows evidence that hormone production of sexual steroids (estrogens, progestogens, and androgens) have an influence on cartilage quality, as well as on bone mass. Therefore, this review aimed to analyze literature data on the molecular and genic action of sexual steroids on hyaline cartilage and bone physiology, as well as osteoarthritis interference on the quality of these structures.

Keywords: Sexual steroids; bone; hyaline cartilage; osteoarthritis.

©2012 Elsevier Editora Ltda. All rights reserved.

Trabalho realizado na Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP)
Departamento de Morfologia e Genética, Disciplina de Histologia e Biologia Estrutural,
São Paulo, SP, Brasil

Artigo recebido: 22/01/2011

Aceito para publicação: 15/05/2012

Correspondência para:
Roberta Bastos Wolff
Departamento de Ginecologia
Disciplina de Ginecologia
Endocrinológica e Climatério
Universidade Federal de São Paulo
Rua Borges Lagoa, 783/3º/31
São Paulo – SP, Brasil
CEP: 04038-031
robertawolff@uol.com.br

Conflito de interesse: Não há.

FORMAÇÃO ÓSSEA

A formação óssea ocorre principalmente durante o desenvolvimento embrionário e no crescimento pós-natal, sendo importante nos adultos na remodelação óssea e para manter a homeostase do cálcio devido à adaptação das forças físicas. A formação óssea requer recrutamento, proliferação e diferenciação de células osteoprogenitoras¹.

O tecido ósseo forma-se de dois modos, um denominado de intramembranoso e outro, endocondral. O processo chamado intramembranoso ocorre no interior de uma membrana de tecido conjuntivo, e o endocondral sobre um molde de cartilagem hialina, que, gradualmente, é destruído e substituído por tecido ósseo formado a partir da diferenciação de células do tecido conjuntivo adjacente. Tanto na ossificação intramembranosa como na endocondral, o primeiro tecido ósseo a ser formado é do tipo primário e este aos poucos é substituído por tecido ósseo secundário, que é mais resistente².

A formação dos ossos longos é do tipo endocondral, um processo mais complexo do que o que ocorre nos outros ossos. Parte de um molde cartilaginoso, parecido ao do futuro osso, logo possui uma parte média estreita e extremidades mais dilatadas, correspondendo, respectivamente, à diáfise e às epífises do osso maduro. O primeiro tecido ósseo a aparecer no osso longo é formado por ossificação intramembranosa, na periferia do molde cartilaginoso, no pericôndrio que recobre a parte média da diáfise, formando um cilindro, o colar ósseo. Enquanto se forma o colar ósseo, as células cartilaginosas envolvidas pelo mesmo se hipertrofiam e morrem por apoptose, levando à mineralização da matriz da cartilagem. Vasos sanguíneos, partindo do perioste, atravessam o cilindro ósseo e penetram na cartilagem calcificada, levando consigo células osteoprogenitoras originárias do perioste, que proliferam e se diferenciam em osteoblastos. Estes formam uma camada de células contínua nas superfícies dos tabiques cartilaginosos calcificados e iniciam a síntese da matriz óssea que logo se mineraliza. Forma-se, assim, o tecido ósseo primário sobre restos da cartilagem calcificada³.

O centro de ossificação, descrito anteriormente, que aparece na parte média da diáfise, é chamado de centro primário. Seu crescimento rápido, em sentido longitudinal, acaba por ocupar toda a diáfise, que fica assim formada por tecido ósseo. Esse alastramento do centro primário é acompanhado pelo crescimento do cilindro ósseo que se formou a partir do pericôndrio e que cresce também na direção das epífises. Mais tarde formam-se os centros de ossificação secundária, um em cada epífise, porém não simultaneamente, nestes centros ocorre o crescimento radial².

Após a ossificação das epífises e das diáfises, as cartilagens restantes do modelo cartilaginoso dos ossos longos são: articular e a do disco epifisário. A cartilagem

articular persistirá por toda a vida, e a cartilagem do disco epifisário, constituída por um disco cartilaginoso que não foi substituído pelo osso em expansão, será responsável pelo crescimento longitudinal do osso e desaparecerá com o tempo. Essa cartilagem fica entre o tecido ósseo das epífises e o da diáfise. Seu desaparecimento ocorre aproximadamente aos 20 anos de idade, no qual determina a parada do crescimento longitudinal dos ossos longos e, conseqüentemente, a parada de crescimento do indivíduo^{2,3}.

O tecido ósseo é um tecido conjuntivo especializado apresentando vasos sanguíneos, nervos e células (osteoblastos, osteócitos e osteoclastos) que sintetizam, reabsorvem e fazem a manutenção da matriz óssea (MO), essa atividade está sob influência hormonal^{3,4}. A formação do tecido ósseo envolve além das células osteoprogenitoras, um processo complexo, como a apoptose das células presentes no tecido cartilaginoso (condrócitos) que são substituídas pelas células do tecido ósseo (osteoblastos e osteócitos). A remodelação óssea ocorre pela síntese e degradação sequenciais da matriz óssea durante o seu crescimento, o que é feito por células especiais (osteoblastos e osteoclastos respectivamente)².

AÇÃO HORMONAL SOBRE A FORMAÇÃO DA CARTILAGEM E ÓSSEA

Numerosos fatores agem nas células ósseas durante a sua diferenciação, tais como: moléculas circulantes, hormônios (paratormônio – PTH, hormônio do crescimento – GH, estrogênios, progestagênios e androgênios), ou não hormonais (1,25 di-hidrocolecalciferol, fator de crescimento semelhante à insulina tipos 1 e 2 – IGF 1 e 2), moléculas produzidas localmente e que agem por ação autócrina/parácrina (IGF1 e 2, proteína óssea morfogenética – BMP, prostaglandina E2 – PGE2, interleucina 1 – Il-1, fator de necrose tumoral α – TNF α , fator estimulante de colônias de granulócitos – macrófagos – GM-CSF, fator transformador de crescimento β – TGF β , fator de crescimento básico de fibroblastos – FGF2), e moléculas presentes na matriz extracelular óssea (FGF2, TGF β , GM-CSF, IGF1 e 2), inativas quando estão ligadas às moléculas constituintes da matriz extracelular óssea (MEC), mas se tornam ativas sobre as células ósseas quando ocorre a degradação da MEC. Os osteoblastos quiescentes regulam o acesso dos osteoclastos, mas sob a ação de fatores osteorreabsorventes (PTH, di-hidrocolecalciferol e PGE2), os osteoblastos se retraem e deixam lugar aos osteoclastos que podem aderir à matriz extracelular. A vitamina D e o PTH estimulam a atividade dos osteoclastos enquanto a calcitonina inibe. Os oncôgenes c-fos e c-myc são expressos na proliferação dos osteoblastos^{5,6}.

A regulação do crescimento cartilaginoso é complexa e está sob ação hormonal: hormônio do crescimento, IGF1 e 2, estrogênios e androgênios, mas também de

certos fatores produzidos localmente (FGF2, TGF β , fator de crescimento epidermal - EGF, fator de crescimento derivado de plaquetas - PDGF)⁵.

Os estrogênios agem acelerando a proliferação dos condrócitos, e a ação dos androgênios sobre a cartilagem é assegurada via ativação dos receptores de estrogênios, pois os androgênios sintetizados pelas gônadas penetram nos condrócitos, onde são transformados em estrogênios pela enzima aromatase^{7,8}.

O peptídeo relacionado com o paratormônio (PTHrP) é sintetizado em numerosas células da epífise óssea. Ao contrário do seu receptor que só está presente no disco epifisário, na zona de transição entre os condrócitos que proliferam e os hipertróficos. A proteína *Indian hedgehog* e de seu receptor desempenham papel na regulação do crescimento e na diferenciação do disco epifisário. *Indian hedgehog* é identificada nos condrócitos pré-hipertróficos e age nas células do pericôndrio que expressam o seu receptor. De fato, a ativação desse último determina aumento da secreção de PTHrP pelas células do pericôndrio. Existe um anel de regulação: os condrócitos na região de repouso (pré-proliferação) causam via *Indian Hedgehog* a síntese de PTHrP, que age sobre os condrócitos do disco epifisário, permitindo sua proliferação⁸.

As células parafoliculares da glândula tireoide secretam, entre outros hormônios, a calcitonina, que age na regulação dos níveis de cálcio no sangue e no armazenamento de cálcio nos ossos. A glândula paratireoide secreta o PTH, que atua nos ossos, nos rins e no intestino, mantendo os níveis de cálcio do líquido intersticial equilibrados. No osso, o PTH liga-se a receptores nos osteoblastos, sinalizando para as células aumentarem a secreção do fator estimulante de osteoclastos⁹.

ESTEROIDES SEXUAIS

Os hormônios sexuais são esteroides que interagem com receptores de andrógenos e estrógenos nos vertebrados. Os esteroides sexuais naturais são produzidos pelas gônadas (ovários ou testículos), pelas adrenais ou pela conversão de outros esteroides sexuais. Os esteroides sexuais desempenham papéis importantes induzindo o corpo a mudanças conhecidas como características sexuais primárias e caracteres sexuais secundários¹⁰.

PROGESTAGÊNIOS

Os progestagênios são esteroides sexuais femininos produzidos pelo corpo lúteo menstrual ou até cerca de oito semanas de gestação, sendo depois sintetizados pela placenta. São precursores dos esteroides sexuais estrogênios e androgênios e da síntese de cortisona pelo córtex das suprarrenais. Na primeira etapa, a molécula de colesterol é convertida em pregnenolona (P5). A P5 e outros membros da classe dos esteroides progestagênicos servem como precursores de todos os outros esteroides, incluindo

os estrogênios, androgênios, mineralocorticoides e glicocorticoides. A progesterona prepara a mulher para a amamentação e o aleitamento, e age em todo o corpo físico e emocional da mulher preparando-a para a gravidez. Muitas mulheres que têm deficiência desse esteroide podem ter amenorreia e abortos espontâneos recorrentes¹¹.

Os progestagênios ainda apresentam várias funções como preparação do endométrio para recepção e implantação do zigoto, produção do leite durante o aleitamento, bloqueio da proliferação endometrial e equilibra a predominância estrogênica, mostrando-se, ainda, fundamental na prevenção dos sintomas mais comuns da tensão pré-menstrual (TPM). No tecido ósseo, estimula a proliferação e a diferenciação dos osteoblastos estimulando a formação dos ossos, evitando, assim, a perda óssea¹¹⁻¹³.

ANDROGÊNIOS

Os androgênios são hormônios masculinos produzidos pelos testículos e encontrados em pequena quantidade nas mulheres. Apresentam várias funções, assim como os estrogênios, já que são precursores destes, como: aumentar a atividade dos osteoblastos, inibir a retirada de cálcio do organismo ao diminuir a formação e atividade dos osteoclastos, estimular o crescimento longitudinal dos ossos longos na puberdade, assim como causando a ossificação do disco epifisário. Com a diminuição da secreção desse hormônio sexual, a atividade osteoclástica é maior do que a osteoblástica, reduzindo potencialmente a formação óssea^{6,7}.

Os principais tipos de androgênios são testosterona e androsterona. A testosterona é o principal hormônio masculino que é produzido por influência do hormônio luteinizante produzido pela hipófise, estimulando a produção de espermatozoides e as características sexuais masculinas na puberdade^{14,15}.

ESTROGÊNIOS

Os estrogênios são esteroides femininos que produzem o fenótipo feminino como aparência física, sexual e emocional. São produzidos principalmente pelos folículos ovarianos e são encontrados em pequena quantidade nos homens. O fato de os estrogênios serem produzidos pelos ovários, tendo os androgênios como precursores, obriga a mulher a primeiro ter de produzir hormônios masculinos para, subsequentemente, transformá-los em hormônios femininos. O estradiol - E2, tal como outros esteroides sexuais, é obtido a partir de colesterol. Após a clivagem da cadeia lateral, uma fração da androstenediona é convertida em testosterona, que, por sua vez, sofre conversão para estradiol por uma enzima chamada aromatase. Alternativamente, a androstenediona é "aromatizada" a estrona, que é posteriormente convertida em estradiol^{10,15}.

Esses esteroides sexuais apresentam várias funções no tecido ósseo, tais como: aumentar a atividade dos

osteoblastos, inibir a retirada de cálcio do organismo ao interferir e diminuir a formação e atividade dos osteoclastos, e estimular o crescimento dos ossos longos após a puberdade. Ainda promove a rápida calcificação óssea fazendo com que o disco epifisário tenha a sua atividade de proliferação diminuída até cessar^{4,10}.

No adulto, a manutenção óssea é devida aos estrogênios por causa de efeitos antirreabsortivos e anabólicos. Os osteoclastos, na mulher, apresentam receptores para estrogênios alfa (ER α), assim esses hormônios atuam diminuindo sua atividade de reabsorção; já no sexo masculino o estímulo da formação óssea seria mediado pelos ER α presentes nos osteoblastos¹⁶.

O termo receptor de estrógeno refere-se a um grupo de receptores que são ativados pelo hormônio 17- β -estradiol. Existem dois tipos de receptores de estrógeno -ER α e ER β , membros da família nuclear de receptores intracelulares, e a proteína G acoplada ao receptor de GPR30 - GPER. O estrogênio e a expressão de seu receptor ER- α , estão presentes no núcleo e no citoplasma das células da cartilagem articular e no osso subcondral e afetam diretamente o metabolismo ósseo durante a vida do indivíduo. A terapia hormonal utilizando estrogênios (estradiol e dietilestilbestrol) tem sido utilizada para inibir a reabsorção óssea e prevenir a perda óssea em mulheres na pós-menopausa^{9,11,17}.

OSTEOARTRITE

No Brasil, o crescimento dos casos registrados de doenças degenerativas das cartilagens articulares é de 20% ao ano, o que representa, atualmente, que mais de 200 mil brasileiros desenvolvem doenças degenerativas nas articulações e ossos. Há uma incidência de 35% dos casos ocorrendo nos joelhos, que aparece a partir dos 30 anos, aumentando drasticamente com a idade e afetando 80% das pessoas acima dos 50 anos. Na osteoartrite (OA), a densidade óssea (DMO) é reduzida, a microarquitetura óssea é interrompida e a quantidade de proteínas não colágenas no osso é alterada. Pode ocorrer pela produção excessiva do PTH, disfunção na síntese de matriz óssea, pela diminuição na secreção de esteroides sexuais, como o estrogênio, o progestágeno e o andrógeno, após a menopausa; pela ação de enzimas de degradação do tecido cartilaginoso ou, ainda, por carência de vitamina A, que equilibra a atividade entre osteoblastos e osteoclastos^{3,18}.

A matriz cartilaginosa, como fibras colágenas e proteoglicanas, sofre constante remodelação pelos condrócitos, que são fontes das atividades catabólicas quanto das anabólicas da cartilagem. O processo catabólico é mediado por metaloproteases tais como gelatinase, estromelina e colagenase. A atividade das metaloproteases pode ser bloqueada por inibidores tissulares - TIMPs, que também são produzidos pelos condrócitos. Os condrócitos, por sua vez, estão sujeitos à influência de mediadores bio-

químicos, existindo, basicamente, dois grupos, sendo um relacionado com as atividades predominantemente da interleucina-1 (IL-1) e do fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), e o outro constituído por fatores de crescimento (fator de crescimento do fibroblasto - FGF, fator de crescimento derivado das plaquetas - PDGF e fator de crescimento semelhante à insulina - IGF). O mecanismo inicial da osteoartrite ainda é controverso; sabe-se que no seu início existe um aumento de produção de IL-1 e TNF- α pelos sinoviócitos os quais, agindo nos condrócitos, estimulam a via catabólica. Enquanto o condrócito conseguir repor o material catabolizado, através de um aumento compensatório das atividades anabólicas, a doença fica sob controle. Entretanto, quando a sua capacidade de reparação se esgotar, sobrevém a doença clínica. Pode-se entender a OA, portanto, como sendo um desequilíbrio do processo de remodelamento fisiológico da cartilagem articular^{18,19}.

Quando o aumento de matriz degenerada por enzimas condrocíticas exceder o aumento da nova matriz sintetizada, as cartilagens se degeneram naturalmente (condrócitos em excesso criam substâncias úteis à reposição da cartilagem como também criam enzimas que destroem seus componentes). Se esse processo continuar, haverá uma diminuição no número de osteoblastos e aumento nos osteoclastos que degeneram a articulação, causa perda da cartilagem e alterações o osso subcondral. O resultado é dor, deformidade e movimento limitado nas articulações²⁰.

CONCLUSÃO

Os esteroides sexuais (estrogênios, progestágenos e androgênios) estão relacionados com a manutenção dos tecidos cartilaginoso e ósseo, assim, em mulheres na pós-menopausa ou com osteoartrite, a administração desses hormônios deve ser avaliada.

REFERÊNCIAS

- Hogan BL. Bone morphogenetic proteins in development. *Curr Opin Genet Dev.* 1996;6:432-8.
- Chrysis D, Nilsson O, Ritzen EM. Apoptosis is developmentally regulated in rat growth plate. *Endocrinology.* 2002;18:271-8.
- Hochberg Z. Clinical physiology and pathology of the growth plate. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2002;16:399-419.
- Irie T, Aizawa T, Kokubum S. The role of sex hormones in the kinetics of chondrocytes in the growth plate. *J Bone Joint Surg.* 2005;87:1278-84.
- Kresse H, Schonher E. Proteoglycans of the extracellular matrix and growth control. *J Cell Physiol.* 2001;189:266-74.
- Karperien M, Van der Eerden BCJ, Wit JM. Genomic and non - genomic actions of sex steroids in the growth plate. *Pediatr Nephrol.* 2005;20:323-9.
- Tivesten A, Moverare-Skrtic S, Chagin A, Veken K, Salmon P, Vandershueren D *et al.* Additive protective effects of estrogen and androgen treatment on trabecular bone in ovariectomized rats. *J Bone Miner Res.* 2004;19:1833-44.
- Paez-Pereda M, Kuchnbauer F, Arzt E, Stalla GK. Regulation of pituitary hormones and cell proliferation by components of the extracellular matrix. *Braz J Med Biol Res.* 2005;38:1487-94.
- Greenberg C, Kukreja SC, Bowser EN, Haris K, Henderson WJ, Williams GA. Effects of estradiol and progesterone on calcitonin secretion. *Endocrinology.* 1986;118:2594-8.
- Oshima Y, Matsuda K, Yoshida A, Watanabe N, Kawata M, Kubo T. Localization of estrogen receptors α and β in the articular surface of the rat femur. *Acta Histochem Cytochem.* 2007;40:27-34.

11. Kalaivani G, Chidanbaram B, Bhakthavatsalan MM, Rengargulu P. Comparative studies on the interplay of testosterone, estrogen and progesterone in collagen induced arthritis in rats. *Bone*. 2008;43:758-65.
12. Chamoux E, Coxam V, Lebecque P, Davicco MJ, Miller SC, Barlet JP. Influence of sex steroids on development of cultured fetal rat metatarsal bones. *Growth Dev Aging*. 1997;61:79-91.
13. Chen L, Zeng T, Xia W, Ke L. Comparison on the effects of three sex hormones on the fetal rat calvarial osteoblasts. *J Tongjimed Univ*. 2000;20:59-62.
14. Vanderschueren D, Vandepunt L, Boonen S, Lindberg MK, Bouillon R, Ohlsson C. Androgens and bone. *Endocr Rev*. 2004;25:389-425.
15. Walters KA, Allan CM, Handerman DJ. Androgen actions and the ovary biology of reproduction. *Biol Reprod*. 2008;78:380-9.
16. Frenkel B, Hong A, Banival SK, Coetzee GA, Ohlsson C, Khalid O *et al*. Regulation of adult bone turnover by sex steroids. *J Cell Physiol*. 2010;224:305-10.
17. Rachón D, Seidlová-Wuttke D, Vortherms T, Wuttke W. Effects of dietary equol administration on ovariectomy induced bone loss in Spague-Dawley rats. *Maturitas*. 2007;20:308-15.
18. Sniekers YH, Weimans H, Biermo-Zeinska SM, van Leeurmem JPTM, van Osch GJVM. Anual models for osteoarthritis: the effect of ovariectomy and estrogen treatment, a systematic approach. *Osteoarthr Cartil*. 2008;16:533-41.
19. Oddis CV. New perspectives of osteoarthritis. *Am J Med* 1996;100:10-5.
20. Pizzorno JE. Natural medicine approach to treating osteoarthritis. *Altern Complement Ther*. 1995;1:93-5.