

# HORMONAS SEXUAIS E OSTEOPOROSE: A PERSPECTIVA FISIOLÓGICA DA PREVENÇÃO E TERAPÊUTICA

JOSÉ ANTÓNIO P. DA SILVA, ARMANDO PORTO  
Serviço de Medicina III e Reumatologia. Hospitais da Universidade de Coimbra

## RESUMO

A deficiência estrogénica constitui o principal determinante da osteoporose pós-menopáusicas e a terapêutica hormonal de substituição representa, consensualmente, a primeira escolha de tratamento profilático desta condição. A sua eficácia na prevenção da perda óssea associada à artrite reumatóide e à corticoterapia está também demonstrada. A lógica do seu emprego na artrite reumatóide é reforçada pelos efeitos benéficos sobre a actividade inflamatória da doença reumática. Os estrogénios têm também efeitos protectores ósseos no sexo masculino. Os progestativos C-19 poderão potenciar os efeitos esqueléticos dos estrogénios, enquanto os derivados C-21 não parecem interferir significativamente. Os progestativos poderão ser particularmente úteis na prevenção da osteopenia dos corticosteróides. A testosterona revela-se eficaz no tratamento da osteoporose masculina por hipogonadismo mas também, provavelmente, na osteoporose do homem idoso eugonádico. A associação de testosterona poderá potenciar os efeitos dos estrogénios sobre a densidade óssea na osteoporose pós-menopáusicas. Os androgénios anabolizantes têm sido preferidos à testosterona no sexo feminino em virtude do menor efeito androgenizante. Constituem uma alternativa terapêutica válida, particularmente na osteoporose cortical de baixa remodelação, especialmente nos mais idosos e frágeis. No geral, as diversas modalidades de tratamento hormonal merecem, indiscutivelmente, lugar de maior destaque na prevenção e tratamento da osteoporose do que lhe tem sido reservado na prescrição habitual no nosso país. É tempo de rever o assunto, dissipar receios infundados e reforçar a fundamentação científica das nossas opções terapêuticas nesta área.

## SUMMARY

### SEX STEROIDS IN OSTEOPOROSIS: THE PHYSIOLOGICAL APPROACH TO PREVENTION AND TREATMENT

Estrogen deficiency is the main cause of post-menopausal osteoporosis and hormone replacement therapy is consensually regarded as the first line choice for its prevention. Hormone-replacement has also been shown to prevent bone loss associated with rheumatoid arthritis (RA) and corticotherapy. The rationale for its use in RA is reinforced by evidence of beneficial effects on disease activity. Estrogens also have bone-protective effects in males. C-19 progestagens seem to potentiate the skeletal effects of estrogens whereas C-21 derivatives appear to have no significant influence. Progestagens may be particularly useful in the prevention of steroid-induced osteopenia. Testosterone is an effective treatment for male osteoporosis associated with hypogonadism and is also promising in the treatment of osteoporosis in aged eugonadal males. The association of this hormone potentiates the effects of estrogens on bone mineral density in post-menopausal women. However, anabolic androgens have been preferred in this condition, due to a lower androgenizing effect. They represent a valid therapeutic alternative, particularly in cases of cortical osteoporosis with low bone turnover and in the aged and frail. In general, the different modalities of hormonal therapy clearly deserve a higher degree of preference in the treatment and prevention of osteoporosis than common present practice in our country. It is time to reassess this matter, clear unfounded fears and reinforce the physiological and scientific foundations of our therapeutic options for osteoporosis.

## ESTROGÉNIOS E OSTEOPOROSE PÓS-MENOPÁUSICA. CONCEITOS GERAIS

A importância dos efeitos tróficos dos estrogénios sobre o esqueleto feminino está solidamente estabelecida. Não persistem dúvidas de que a insuficiência estrogénica é o principal determinante da osteoporose pós-menopáusicas, e estudos recentes demonstram que os estrogénios interferem positivamente com quase todos os mecanismos de regulação da biologia óssea<sup>1</sup>, com particular ênfase na regulação da produção e acção de citocinas produzidas localmente<sup>2,3</sup>.

A eficácia da terapêutica de reposição estrogénica na prevenção da osteoporose pós-menopáusicas está amplamente demonstrada. Os estrogénios reduzem as taxas de remodelação óssea para níveis pré-menopáusicos. O efeito primário consiste numa diminuição da reabsorção óssea mas, devido à articulação biológica, também a formação óssea fica deprimida ao fim de alguns meses. O efeito global resulta num aumento discreto, mas significativo, da densidade mineral óssea (DMO) tanto ao nível do osso trabecular (2 a 6% em 2 anos) como do osso cortical (2 a 4%). O ganho de massa óssea tende a estabilizar-se ao fim de dois a três anos de terapêutica, em virtude da inibição secundária da formação óssea.

Contudo, a DMO é apenas uma das muitas determinantes do risco de fractura osteoporótica, que verdadeiramente importa combater, e não são raros os estudos em que as medidas terapêuticas resultaram em aumentos significativos da DMO sem oferecerem protecção segura contra as fracturas<sup>4</sup>. A evicção de fracturas osteoporóticas pela terapêutica estrogénica prolongada está claramente demonstrada. Meta-análises da literatura apontam para uma redução de 30 a 50% no risco de fractura do colo do fémur e de 60 a 80% no que se refere às fracturas vertebrais<sup>5,6</sup>.

Estas estimativas, baseadas em numerosos estudos de diferentes grupos, são muitíssimo mais favoráveis do que as apontadas para qualquer terapêutica alternativa da osteoporose. Embora algumas terapêuticas de desenvolvimento recente, especialmente no grupo dos bifosfonatos, apontem índices de protecção semelhantes, o volume e solidez da demonstração científica deste facto são, naturalmente, muito escassos em comparação com a terapêutica hormonal.

Dado que o aumento da DMO é semelhante com as diversas terapêuticas anti-reabsorptivas, a mais valia da terapêutica hormonal na prevenção efectiva de fracturas sugere que os estrogénios possam ter importantes efeitos protectores em outros factores de risco, não afectados pelas medicações que actuam exclusivamente no osso. A sua influência sobre o alerta psicológico, coordenação motora e força muscular, risco de quedas e panículo adiposo tem sido pouco estudada, mas poderá mostrar-se decisiva num futuro muito próximo<sup>7</sup>.

Os estrogénios são também eficazes no tratamento da osteoporose estabelecida, permitindo obter aumentos de DMO semelhantes ou mesmo mais elevados do que os

observados na pós-menopausa precoce<sup>8,9</sup>. Deve sublinhar-se a este propósito que, contrariamente a um conceito comum, os estrogénios mantêm o seu efeito sobre o osso em doentes idosas: aumentos significativos de DMO têm sido repetidamente demonstrados em doentes com mais de 70 anos de idade<sup>9-11</sup>. Na realidade a relação risco/benefício dos estrogénios não parece ser significativamente afectada pelo envelhecimento.

### *Duração do tratamento*

É importante ter presente que os efeitos protectores dos estrogénios sobre o osso persistem apenas enquanto se mantiver a terapêutica. Isto significa, por um lado, que o benefício não desaparece em terapêuticas prolongadas, havendo demonstração de eficácia continuada por, pelo menos, 15 anos de administração contínua<sup>10,12</sup>. Por outro lado, é sabido que, uma vez que se suspenda a administração de estrogénios a perda de massa óssea sofre uma aceleração semelhante à que se observa na pós-menopausa precoce.

Estes factos implicam que a terapêutica de substituição deva ser iniciada tão cedo quanto possível após a menopausa e prolongada por, pelo menos, 5 anos (idealmente mais de 10), se quisermos ser eficazes na prevenção de fracturas osteoporóticas cujo pico de incidência se situa em torno dos 70 anos<sup>9,13</sup>. Importa sublinhar, contudo, que não há limite de idade para o início nem limite de duração para a terapêutica hormonal de substituição: desde que a doente aceite continuar e não haja contraindicações, o tratamento poderá e deverá manter-se indefinidamente.

### *Vias de administração*

Todas as diferentes formas de estrogénios, por qualquer via de administração são, demonstradamente, eficazes sobre o osso, desde que uma quantidade suficiente atinja a circulação sanguínea. A dose, e não a via, parece ser o factor determinante da eficácia, embora se deva ter em atenção que a via transvaginal não permite, em regra, atingir concentrações sanguíneas suficientes. As implicações da via de administração sobre a protecção cardiovascular estão ainda pouco estudadas, mas os indicadores actualmente disponíveis sugerem que este aspecto será, também aqui, pouco relevante.

### *Adesão à terapêutica*

O principal problema da terapêutica hormonal de substituição reside no facto de que uma parte substancial das doentes que dela poderiam beneficiar ou recusam a terapêutica ou a interrompem em poucos meses. Estamos certos de que um esclarecimento cuidadoso da paciente e uma maior convicção dos Médicos em geral poderá ultrapassar em grande medida esta dificuldade. A principal causa de suspensão resulta da inconveniência das hemorragias de privação nas doentes com útero e dispomos hoje de algumas alternativas, seguras e eficazes para as evitar, como sejam a terapêutica estro-progestativa combinada contínua e a tibolona.

Os receios que parecem ainda afectar boa parte dos Médicos no que se refere ao manuseamento e controlo da terapêutica hormonal são claramente infundados. Embora uma revisão exaustiva destes aspectos esteja fora do alcance deste artigo, importa salientar, desde já, que os efeitos secundários da terapêutica hormonal de substituição nada têm a ver com os atribuíveis à contracepção hormonal, que, contudo, se encontra completamente liberalizada no nosso país. Por outro lado, as contraindicações formais à terapêutica de substituição são poucas e facilmente detectáveis e o seu controlo não deve exigir mais do que deveria ser aplicado a todas as mulheres após a menopausa.

#### *Efeitos sistémicos da terapêutica hormonal de substituição*

A maior vantagem da THS sobre as terapêuticas alternativas para a osteoporose reside, indiscutivelmente, nos seus efeitos sistémicos. A reposição estrogénica na menopausa não só consiste no tratamento mais eficaz e fisiológico das manifestações climatéricas como contribui, indiscutivelmente, para uma melhoria geral da qualidade de vida, com efeitos benéficos sobre manifestações tão variadas como a irritabilidade, insónia, incontinência e infecções urinárias, trofismo cutâneo, líbido, etc. Mais decisivo ainda é o seu efeito protector contra a isquemia coronária e risco de enfarte do miocárdio, a principal causa de morte na mulher pós-menopáusicas. A reposição estrogénica permite reduzir o risco de morte cardiovascular em cerca de 30 a 40 %, na mulher menopáusicas, uma eficácia comparável ao combate ao tabagismo e à hipercolesterolemia e superior à dos antiagregantes plaquetários<sup>5, 14</sup>.

Na prática, a protecção óssea pela THS quase pode considerar-se como um bónus a adicionar aos benefícios sistémicos do tratamento, naturalmente inexistentes nas terapêuticas mais específicas da osteoporose, como a calcitonina e bifosfonatos.

#### *O lugar da THS na prevenção da osteoporose*

Com base nos dados anteriormente apresentados, está completamente justificada a recomendação feita pela recente Conferência de Consenso sobre Osteoporose (Amsterdão, Maio de 1996): «*A terapêutica hormonal de substituição continua a ser o gold-standard na prevenção da osteoporose: desde que a doente aceite e não haja contra-indicações, deve ser prescrita*».

Julgamos que poucas afirmações de índole terapêutica se poderão fazer com tão segura fundamentação em qualquer área da Medicina e esperamos sinceramente que o perfil de prescrição na prevenção da osteoporose em Portugal se possa aproximar progressivamente desta recomendação, para bem das nossas doentes. Tal como está já vertido na generalidade dos livros de texto, as restantes terapêuticas preventivas da osteoporose na pós-menopausa devem, indiscutivelmente, ser consideradas «alternativas à terapêutica hormonal de substituição», quando ela não seja possível ou aceitável.

#### *A THS na osteoporose associada a outras doenças reumáticas*

A osteoporose difusa é uma complicação reconhecida da artrite reumatóide, embora a sua gravidade dependa da duração da doença, grau de incapacidade e terapêutica corticóide. A artrite reumatóide acarreta um risco de fractura do colo do fémur e da coluna, duas vezes superior ao da população geral<sup>15, 16</sup>.

O maior estudo prospectivo e controlado sobre a eficácia da THS na osteoporose em doentes reumatóides pós-menopáusicas, foi publicado por Hall e col, em 1994<sup>17</sup>. Ao fim de dois anos de tratamento, as 60 mulheres que receberam THS apresentaram um aumento médio de 2,2 % da DMO ao nível da coluna lombar, enquanto que as doentes tratadas só com cálcio, perderam uma média de 1,2 % (diferença estatisticamente significativa). Estas doentes não estavam a receber corticosteróides. Ao contrário do observado em alguns estudos de menor dimensão, estes autores não observaram aumento significativo da DMO ao nível do colo do fémur.

Os resultados sobre a coluna lombar são sobreponíveis aos observados em mulheres pós-menopáusicas saudáveis, e coincidem com outros estudos de menor dimensão em doentes com artrite reumatóide<sup>18, 19</sup>.

#### *A THS na osteoporose induzida por corticosteróides*

O mesmo estudo acima citado<sup>17</sup> oferece alguma da evidência mais segura de que a THS é também eficaz no combate aos efeitos deletérios dos glucocorticóides sobre o esqueleto. Ao longo de dois anos foram seguidas 32 doentes reumatóides pós-menopáusicas em terapêutica glucocorticóide: as 16 pacientes em THS apresentaram um aumento médio de 3,75 % da DMO da coluna lombar, enquanto as que receberam cálcio perderam cerca de 0,5 %.

É interessante notar que, neste estudo, a terapêutica combinada de estrogénios e progestativo se mostrou significativamente superior ao estrogénio isolado na prevenção da osteoporose associada a corticosteróides, enquanto as duas modalidades foram equivalentes em doentes sem corticoterapia. Este ponto será debatido mais adiante.

A capacidade da THS prevenir a perda óssea induzida por corticóides foi também demonstrada em estudos mais pequenos envolvendo doentes reumáticas<sup>18</sup> e asmáticas<sup>20</sup>.

Num editorial recente, dedicado à osteoporose por glucocorticóides, Dequeker<sup>21</sup> propõe o uso de THS como primeira escolha em todos os casos aplicáveis, excepto na presença de osteoporose de predomínio cortical com baixa remodelação óssea, em que dá preferência à tibolona (uma forma de terapêutica humana) ou aos androgénios anabolizantes.

Globalmente, a THS parece ser eficaz na prevenção da osteoporose associada à artrite reumatóide e aos corticosteróides. Para além disso, estes autores<sup>22</sup> demonstraram que a THS resultou também na melhoria de diversos índices de actividade inflamatória da artrite reumatóide. Estas observações foram confirmadas por outros<sup>23</sup>, mas

não todos os estudos<sup>24</sup>. Em todo o caso, estes resultados apoiam a perspectiva de que a THS poderá representar uma terapêutica adjuvante valiosa para a artrite reumatóide em doentes pós-menopáusicas.

### Estrogénios e metabolismo ósseo no homem

Várias linhas de investigação sugerem que os estrogénios poderão também desempenhar um papel de grande importância no metabolismo ósseo no sexo masculino, particularmente em idades mais avançadas, a que se associa uma diminuição progressiva dos níveis de androgénios.

No recente Congresso Mundial de Osteoporose (Amsterdão, Maio 1996), três grupos diferentes de investigadores apresentaram resultados demonstrando que a DMO em diferentes locais, em homens de mais de 60 anos, apresenta uma forte correlação com os níveis circulantes de estrogénios<sup>25-27</sup>. Os coeficientes de correlação foram suficientemente altos (0,2 a 0,3) para sugerir que os estrogénios são um importante factor determinante da DMO, pelo menos neste grupo etário.

Na realidade, a correlação revelou-se mais forte do que com os níveis de androgénios. Não se observou correlação significativa entre testosterona e BMD no estudo de Bernecker, enquanto Slemenda relatou mesmo uma correlação negativa, que os autores atribuem ao facto de que os homens com níveis mais elevados de testosterona tendiam a ter peso mais baixo.

Estas observações poderão ter implicações na estratégia terapêutica. Um derivado estrogénico que fosse altamente específico para o osso (e alguns estão em desenvolvimento) poderá ter lugar na prevenção e tratamento da osteoporose masculina. Por outro lado, estes dados poderão sugerir que os ésteres de testosterona poderão ser mais eficazes do que os androgénios anabolizantes no tratamento da osteoporose masculina, dado que os androgénios naturais<sup>28</sup> sofrem aromatização periférica em estrogénios, enquanto os anabolizantes o não fazem.

### Progestativos e metabolismo ósseo

Os progestativos são geralmente vistos como o componente da THS necessário à protecção do endométrio. Contudo, existem fortes indicações de que os progestativos têm um relevante efeito próprio sobre o osso.

Em 1977 Dequeker e col<sup>29</sup> publicaram um estudo fortemente sugestivo de que o linestrenol (uma pró-droga da noretisterona) estimula a formação de osso cortical. Lobo e col<sup>30</sup> descreveram que a medroxiprogesterona tem efeitos semelhantes aos estrogénios sobre os marcadores de remodelação óssea.

Os resultados de Christiansen<sup>31</sup> reforçaram esta perspectiva: verificaram que durante a fase de tomada de noretisterona de THS combinada, se observa um aumento dos níveis séricos de osteocalcina e fosfatase alcalina. Estes resultados sugerem que este progestativo poderá ter um efeito trófico sobre o osso, estimulando a formação óssea que, pelo contrário, é secundariamente inibida na terapêutica com estrogénios isolados.

Na verdade, existem suficientes dados na literatura para sugerir que os progestativos têm um efeito trófico próprio sobre o osso<sup>32</sup>.

### Terapêutica estro-progestativa combinada e osteoporose

Apesar do acima exposto, os potenciais benefícios ósseos da terapêutica estro-progestativa combinada sobre a reposição estrogénica simples tem sido pouco avaliada.

Os resultados de três estudos prospectivos apresentados ao recente Congresso Mundial de Osteoporose parecem vir consolidar as principais linhas de pensamento nesta área.

Num grande estudo de apreciação de doses, Genant e col<sup>33</sup> verificaram que a administração continuada de noretisterona (um progestativo C-19) resulta na potenciação dos efeitos do etinil estradiol sobre a DMO da coluna lombar. Ao fim de dois anos de tratamento, a terapêutica combinada resultou num aumento significativamente mais acentuado da DMO lombar, com um ganho de 3,5 % acima do conseguido só com etinil estradiol.

Pelo contrário, o uso de progestativos C-21 não parece adicionar qualquer benefício ao conseguido com estradiol isolado: nem a associação cíclica de acetato de medroxiprogesterona (Tlustocowicz<sup>34</sup>) nem a administração contínua de didrogesterona (de Roo e col<sup>35</sup>) modificaram significativamente os efeitos sobre a DMO obtidos com 17 $\beta$  estradiol isolado.

No conjunto, a evidência acumulada até agora sugere que os progestativos C-21, como a medroxiprogesterona e didrogesterona, não antagonizam nem potenciam significativamente os efeitos dominantes dos estrogénios sobre o osso. Os derivados 19-Nor, com destaque para a noretisterona e suas pró-drogas, potenciam os efeitos dos estrogénios. Se esta potenciação é devida ao efeito progestativo propriamente dito ou às acções androgénicas que estes derivados também possuem, não está ainda claro.

Quando usados isoladamente, os progestativos poderão ter um efeito protector ósseo próprio, pelo menos em mulheres pós-menopáusicas. Em mulheres pré-menopáusicas os resultados são algo contraditórios: enquanto alguns apontam efeitos benéficos em mulheres com irregularidades menstruais<sup>36</sup>, outros sugerem que o efeito poderá ser contrário quando usado em mulheres normais, como contraceptivo, devido à inibição da secreção estrogénica<sup>37</sup>.

Estas observações poderão ter implicações terapêuticas práticas. Embora alguns questionem a existência de mulheres que resistem à reposição estrogénica no que se refere ao metabolismo ósseo, a adição de um progestativo 19-Nor poderá ser considerada quando a terapêutica estrogénica pura, em dose adequada, se mostre insuficiente para evitar a progressão da perda de massa óssea. Importa, contudo, ter em conta que os derivados 19-Nor poderão também antagonizar, pelo menos em parte, os efeitos benéficos dos estrogénios sobre o sistema cardiovascular.

### *Progestativos e osteoporose induzida por corticosteróides*

Existem boas razões para sugerir que os progestativos poderão ser particularmente úteis na prevenção da osteoporose induzida por glucocorticóides. Na realidade, os dois grupos hormonais competem para os mesmos receptores no osso<sup>32</sup>.

Greco e col<sup>38</sup> publicaram o estudo mais influente nesta área: doentes idosos com asma submetidos a corticoterapia prolongada apresentaram uma perda média de massa óssea de 15 % ao nível da coluna, ao fim de 1 ano. A administração de 250 mg de acetato de medroxiprogesterona cada 6 semanas, permitiu reverter completamente os efeitos deletérios dos corticóides, resultando num notável aumento de 17 % da DMO lombar, no mesmo período de tempo.

Alguns estudos mais pequenos relatam resultados semelhantes, embora menos espectaculares, na osteopenia dos corticosteróides. Hall e col<sup>17</sup> no seu estudo sobre a DMO em doentes reumatóides em corticoterapia, verificaram também que a terapêutica estro-progestativa é superior ao estradiol isolado, reforçando este conceito.

### **Androgénios e osteoporose masculina**

Os efeitos benéficos dos androgénios sobre o metabolismo ósseo são ilustrados pelo facto de que o hipogonadismo constitui uma das principais causas de osteoporose no sexo masculino<sup>39-40</sup>. Muito recentemente, Talalaj<sup>41</sup> sublinhou este conceito, num estudo envolvendo 26 homens adultos com carcinoma da próstata: o bloqueio androgénico completo por orquidectomia associada a flutamida, resultou numa perda dramática de 6 % da DMO ao nível da coluna lombar e de 3,5 % no colo do fémur, ao fim de 1 ano.

A eficácia da reposição de testosterona na osteoporose masculina por hipogonadismo está também demonstrada.

Devogelaer e col<sup>42</sup> relataram que a administração de ésteres combinados de testosterona (Sustenon®, 250 mg/mês) a 16 homens hipogonádicos com osteoporose resultou num ganho de 5,7 % por ano na DMO do rádio distal, ao longo de até oito anos de tratamento. De acordo com estes investigadores, o aumento de massa óssea manteve-se linear, sem diminuição ao longo do tempo.

Esta observação, que não é, infelizmente, universal, sublinha o facto de que os androgénios promovem um efectivo aumento da formação de osso e não se limitam a inibir a reabsorção óssea, como sucede com os estrogénios. Na realidade, estudos experimentais demonstram um aumento efectivo da massa óssea e da resistência mecânica do osso em primatas tratados com androgénios<sup>43</sup>.

Utilizando uma dose maior do mesmo produto (250 mg/semana), Isaia e col<sup>44</sup> comunicaram aumentos notáveis da DMO na coluna lombar, atingindo uma média de 13 % em apenas 3 meses, num estudo de 10 homens com osteoporose por hipogonadismo.

A testosterona pode também ser útil no tratamento de osteoporose estabelecida em homens idosos sem hipogonadismo.

Anderson e col<sup>25</sup> descrevem um aumento médio de 5 % na DMO lombar em apenas 6 meses, em 21 homens de mais de 63 anos de idade, tratados com Sustenon®, 250 mg/2 semanas. É importante notar que, neste estudo, o aumento de DMO se mostrava fortemente relacionado com os níveis séricos de estrogénios atingidos com a medicação ( $r = 0,4$ ;  $p = 0,013$ ), mas não com os níveis de testosterona ( $r = 0,12$ ;  $p = N.S.$ ), reforçando o papel dos estrogénios no esqueleto masculino.

No conjunto, pode afirmar-se que a testosterona é eficaz na osteoporose masculina associada a hipogonadismo e, provavelmente, também na osteoporose idiopática de homens idosos. Tudo indica, por outro lado, que os ésteres de testosterona deverão ser preferidos aos androgénios anabolizantes na prevenção e tratamento da osteoporose masculina, em virtude da sua metabolização em estrogénios.

### *Androgénios e osteoporose associada a outras doenças reumáticas*

A influência dos androgénios sobre a osteoporose associada à artrite reumatóide está pouco estudada.

Num artigo recentemente publicado<sup>45</sup>, apresentámos resultados de um estudo prospectivo, controlado, randomizado e em dupla-ocultação, envolvendo 30 homens eugonádicos com artrite reumatóide, em que comparámos os efeitos de enantato de testosterona (250 mg/mês) com placebo.

Ao fim de 9 meses de tratamento, as modificações da DMO da coluna lombar e do colo do fémur eram semelhantes nos dois grupos. Observámos uma correlação fraca entre o aumento da DMO e os níveis de estrogénios, mas não com a testosterona. Infelizmente não houve também efeito benéfico da terapêutica hormonal sobre a actividade da doença reumatóide: pelo contrário, observámos um maior número de agudizações no grupo tratado.

Este resultados não suportam, naturalmente, a sugestão de que a testosterona possa ter um papel na prevenção da osteoporose associada à artrite reumatóide no sexo masculino. Importa reconhecer, contudo, que os nossos doentes não apresentavam hipogonadismo e que a dose utilizada foi inferior à geralmente recomendada para correcção de hipoandrogenismo. A utilidade da testosterona sob outros critérios de selecção e dosagem merece ainda investigação.

### **Androgénios e metabolismo ósseo na mulher**

Os androgénios têm também efeitos significativos sobre o metabolismo ósseo no sexo feminino.

De facto, receptores androgénicos foram demonstrados em osteoblastos de mulheres<sup>46</sup> e estudos *in vitro* provam que são biologicamente activos, resultando os androgénios numa estimulação da proliferação e diferen-

ciação dos osteoblastos<sup>47</sup>, à semelhança do observado no sexo masculino.

A sua influência sobre o metabolismo *in vivo* é fortemente apoiada por observações de que os níveis androgénicos apresentam uma forte correlação com os valores de DMO em mulheres pre, peri e pós-menopáusicas<sup>48-49</sup>. Os níveis androgénicos têm também uma relação estreita com a taxa de perda de massa óssea após a menopausa, independentemente dos níveis estrogénicos<sup>50-51</sup>.

Acresce ainda que as mulheres amenorreicas com hirsutismo, i.e. com níveis elevados de androgénios, se apresentam protegidas contra a osteoporose que em regra se observa na amenorreia de outra natureza<sup>52</sup>, sugerindo que os androgénios podem compensar, no osso, a carência estrogénica.

#### *Associação de testosterona e estrogénios na osteoporose pós-menopáusicas*

Diversos estudos sugerem que esta associação pode ter algumas vantagens sobre a terapêutica estrogénica isolada, não só na melhoria da libido e bem estar geral, mas também numa potenciação dos efeitos ósseos.

Davis e col<sup>53</sup> utilizaram implantes subcutâneos de estradiol, com ou sem testosterona, em mulheres pós-menopáusicas, ao longo de dois anos. Descreveram um aumento de 8% na DMO lombar com a terapêutica combinada, em comparação com apenas 3% de ganho com estrogénios isolados. Esta diferença foi ainda mais marcada no que se refere ao colo do fêmur (10% vs 2,4%).

Estudos com marcadores biológicos de remodelação óssea reforçam o conceito de que os androgénios estimulam a formação óssea e revertem a inibição secundária devida aos estrogénios, podendo, por isso, resultar num aumento significativo da massa óssea. Raisz e col<sup>54</sup>, entre outros, verificaram que tanto os estrogénios como a sua combinação com testosterona determinam uma redução dos marcadores de reabsorção óssea. Pelo contrário, os marcadores de formação estavam diminuídos na terapêutica estrogénica isolada, mas apresentavam-se elevados nas mulheres que receberam terapêutica combinada.

#### **Androgénios anabolizantes**

Apesar do potencial terapêutico antes descrito, o uso de androgénios no sexo feminino é fortemente limitado pelos seus efeitos masculinizantes. Isto levou ao emprego preferencial de derivados androgénicos, os esteróides anabolizantes, que apresentam uma relação mais favorável entre a potência anabolizante e androgénica. Os esteróides anabolizantes foram já extensamente estudados na osteoporose feminina.

O decanoato de nandrolona tem sido o preferido, em virtude da sua melhor tolerabilidade.

Geusens e Dequeker<sup>55</sup> apresentaram, em 1986, resultados demonstrando um aumento significativo de 3,3% na DMO do rádio com decanoato de nandrolona (50 mg /3 semanas) por dois anos. Apresentam ainda uma forte sugestão de que este tratamento poderia resultar numa

efectiva diminuição do risco de fracturas vertebrais no 2.º ano de tratamento.

O trabalho de Need e col<sup>56</sup> é provavelmente o mais influente nesta área. Administrando decanoato de nandrolona (50 mg a cada 2 a 3 semanas) a mulheres pós-menopáusicas, estes autores descrevem um aumento de 20% na DMO lombar após 14 meses de tratamento, em comparação com um efeito nulo observado com uma variedade de terapêuticas anti-reabsorptivas.

Mais recentemente, Mets e col<sup>57</sup> descreveram que a associação de nandrolona aumenta significativamente a eficácia do tratamento com cálcio e calcitriol em idosos, embora os ganhos de DMO sejam francamente menos espectaculares do que os apontados por Need.

No geral, os androgénios anabolizantes constituem uma alternativa terapêutica válida, particularmente na presença de osteoporose cortical com baixa taxa de remodelação óssea, em que a sua actividade anabólica é mais útil. Um dos maiores benefícios poderá resultar do aumento da massa e força muscular, com consequente redução do risco de quedas.

Por este motivo e pelo receio de efeitos secundários, a recomendação habitual é que o seu uso seja limitado aos idosos e frágeis. Contudo, os trabalhos publicados na área da osteoporose sugerem uma boa tolerância, com um número reduzido de doentes que abandonam o tratamento por hirsutismo ou alteração da voz, o que poderá justificar uma reavaliação do lugar dos androgénios anabolizantes no tratamento da osteoporose estabelecida.

#### **BIBLIOGRAFIA**

- DICK IM, PRINCE RL, KELLY JJ, HO KKY: Oestrogen effects on calcitriol levels in post-menopausal women: a comparison of oral versus transdermal administration. *Clin Endocrinol* 1995; 43: 219-24.
- MANOLAGAS SC, BELLIDO T, JILKA RL. Sex steroids, cytokines and the bone marrow: new concepts on the pathogenesis of osteoporosis. *Ciba Foundation Symposium* 1995;191:187-202.
- HARMS HM, NEUBAUERE O, KAYSER C et al: Pulse amplitude and frequency modulation of parathyroid hormone in early postmenopausal women before and on hormone replacement therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;78:48-52
- RIGGS BL, O'FALLON, LANE A et al: Clinical trial of fluoride therapy in postmenopausal osteoporotic women: extended observations and additional analysis. *J Bone Miner Res* 1994;9:265-75.
- GRADY D, RUBIN SM, PETITTI DB et al: Hormone therapy to prevent disease and prolong life in postmenopausal women. *Ann Intern Med* 1992;117:1016-37.
- KANIS JA: Osteoporosis. Oxford: Blackwell Science Ltd, 1ª Edição, 1994:148-67.
- NAESSEN T, LINDMARK B, LARSEN HC: Better neuromuscular balance function in estrogen users. (Abstract). *World Congress of Osteoporosis*, 1996.
- ARMAMENTO-VILLAREAL R, CIVITELLI R: Estrogen action on the bone mass of postmenopausal women is dependent on body mass and initial bone density. *J Clin Endocrinol Metab* 1995;80:776-82.
- CAULEY JA, SEELEY DG, ENSRUD K, ETTINGER B, BLACK D, CUMMINGS SR: Estrogen replacement therapy and fractures in older women. *Ann Int Med* 1995;122:9-16.
- LYNDSAY R, HART DM, AITKEN JM, MACDONALD EB, ANDERSON JB, CLARKE AC: Long term prevention of postmenopausal osteoporosis by oestrogen. Evidence for an increased bone mass after delayed onset of oestrogen treatment. *Lancet* 1976;1:1038-41.
- MARX CW, DAILEY GE 3RD, CHENEY C, VINT VC 2D, MUCHMORE DB: Do estrogens improve bone mineral density in osteoporotic women over age 65? *J Bone Miner Res* 1992;7:1275-9.
- ETTINGER B, GENANT HK, CANN CE: Long-term estrogen replacement therapy prevents bone loss and fractures. *Ann Int Med* 1985; 102: 319-24.

13. FELSON DT, ZHANG Y, HANNON MT, KIEL DP, WILSON PW, ANDERSON JJ: The effect of postmenopausal estrogen therapy on bone density in elderly women. *N Engl J Med* 1993;329:1141-6.
14. MANSON JE, TOSTESON H, RIDKER PM et al: The primary prevention of myocardial infarction. *N Engl J Med* 1992;326:1406-16.
15. SPECTOR TD, HALL GM, MCCLOSKEY EV, KANIS JA: Risk of vertebral fracture in women with rheumatoid arthritis. *Br Med J* 1993;306:558.
16. COOPER C, WICKHAM C: Rheumatoid Arthritis, corticosteroid therapy and hip fracture. In Christiansen C e Overgaard K, eds. *Osteoporosis 1990*. Copenhagen, Osteopress, 1990.
17. HALL GM, DANIELS M, DOYLE DV, SPECTOR TD: Effect of hormone replacement therapy on bone mass in rheumatoid arthritis patients treated with and without steroids. *Arthritis Rheum* 1994;37:1499-505.
18. SAMBROOK P, BIRMINGHAM J, CHAMPION D et al: Postmenopausal bone loss in rheumatoid arthritis: effect of estrogens and androgens. *J Rheumatol* 1992;19:357-61.
19. van der BRINK HR, LEMS WF, VAN EVERDRINGEN AA, BIJLSMA JWJ: Adjuvant oestrogen treatment increases bone density in post-menopausal women with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1993;52:302-5.
20. LUKERT BP, JOHNSON BE, ROBINSON RG: Estrogen and progesterone replacement therapy reduces glucocorticoid-induced bone loss. *J Bone Miner Res* 1992;7:1063-9.
21. DEQUEKER J, WESTHOVENS R: Low dose corticosteroid associated osteoporosis in rheumatoid arthritis and its prophylaxis and treatment: bones of contention (ed.). *J Rheumatol* 1995;22:1013-9.
22. HALL GM, DANIELS M, HUSKISSON EC, SPECTOR TD: A randomized controlled trial of hormone replacement therapy in postmenopausal rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1994;53:112-6.
23. MACDONALD AG, MURPHY EA, CAPELL HA, BANKOWSKA UZ, RALSTON SH: Effects of hormone replacement therapy in rheumatoid arthritis: a double blind placebo-controlled study. *Ann Rheum Dis* 1994;53:54-7.
24. van den BRINK HR, VAN EVERDRINGEN A, VAN WIJK MJG, JACOBS JWJ, BIJLSMA JWJ: Adjuvant estrogen therapy has no effect on disease activity in postmenopausal women with active rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1992;35:S202.
25. ANDERSON F, FRANCIS R, HINDMARSH P, FALL C, COOPER C: Serum oestradiol in osteoporotic and normal men is related to bone mineral density. (Abstract). *World Congress of Osteoporosis*, 1996.
26. SLEMENDA C, LONGCOPE C, HUI S, ZHOU L, JOHNSTON CC: Estrogens but not androgens are positively associated with bone mass in older men. (Abstract). *World Congress of Osteoporosis*, 1996.
27. BERNECKER PM, WILLVONSEDER R, RESCH H: Sex hormone levels and parameters of bone metabolism in osteoporotic men. (Abstract). *World Congress of Osteoporosis*, 1996.
28. SCHWELKERT H-U, WOLF L, ROMALO G: Oestrogen formation from androstenedione in human bone. *Clin Endocrinol* 1995;43:37-42.
29. DEQUEKER J, DEMUYLDER E, FERIN J: The effect of long-term lynestrenol treatment on bone mass in cycling women. *Contraception* 1977;15:717-23.
30. LOBO RA, MCCORMICK W, SINGER F: Depo-medroxyprogesterone acetate compared with conjugated estrogens for treatment of postmenopausal osteoporosis. *Obst Gynecol* 1984;63:1-5.
31. CHRISTIANSEN C, NILAS L, RIIS BJ, RODBRO P, DEFTOS LJ: Uncoupling of bone formation and resorption by combined oestrogen and progestagen therapy in postmenopausal osteoporosis. *Lancet* 1985;2:800-1.
32. PRIOR JC: Progesterone as a bone-trophic hormone. *Endocr Reviews* 1990;11:386-98.
33. GENANT H, SYMONS J, ROWAN J, SPEROFF L: The effect of continuous HRT on spinal trabecular bone mineral density. (Abstract). *World Congress of Osteoporosis*, 1996.
34. TLUSTOCOWICZ W, STASZEWSKI A, JASTRZAB L, KALINSKI A: 17 $\beta$ -estradiol and 17 $\beta$ -estradiol combined with medroxyprogesterone in postmenopausal osteoporosis treatment - comparison of efficacy and influence on serum lipids. (Abstract). *World Congress of Osteoporosis*, 1996.
35. VALK DE ROO GW, NETELENBOS JC, PETERS-MULLER E et al: Effects of continuously combined replacement therapy on the biochemical markers of bone turnover. (Abstract). *World Congress of Osteoporosis*, 1996.
36. PRIOR JC, VIGNA YM, BARR SI, REXWORTHY C, LENTLE BC: Cyclic medroxyprogesterone treatment increases bone density: a controlled trial in active women with menstrual disturbances. *Am J Med* 1994;96:521-30.
37. CUNDY T, CORNISH J, EVANS MC, HOLMES H, REID IR: Spinal bone density in women using depot medroxyprogesterone contraception. (Abstract). *World Congress of Osteoporosis*, 1996.
38. GRECU E, GORDAN G, SIMMONS R: Medroxyprogesterone acetate as an antagonist of adverse glucocorticoid effects on calcium metabolism in man. In Christiansen C, Johansen JS e Riis BJ, eds; *Osteoporosis 1987*. Copenhagen, Osteopress 1987.
39. STANLEY HL, SCHMITT BP, POSES RM, DEISS WP: Does hypogonadism contribute to the occurrence of a minimal trauma hip fracture in elderly men? *J Am Geriatr Soc* 1991;39:766-71.
40. SEEMAN E, MELTON LJ III: Risk factors for osteoporosis in men. *Am J Med* 1983;75:977-83.
41. TALALAJ M, DEBSKI K, MARCINOWSKA-SUCHOWIERSKA E, WITESKA A, BOROWICZ J: Effects of artificial andropause on calcium-phosphate homeostasis and bone mass in patients with prostatic carcinoma. (Abstract). *World Congress of Osteoporosis*, 1996.
42. DEVOGELAER JP, DE COOMAN S, NAGANT DE DEUX-CHAISNES C: Low bone mass in hypogonadal males. Effect of testosterone substitution therapy, a densitometric study. *Maturitas* 1992;15:17-23.
43. KASRA M, GRYPAS MD: The effects of androgens on the mechanical properties of primate bone. *Bone* 1995;17:265-70.
44. ISAIA G, MUSSETTA M, PECCHIO F, SCIOLLA A, DI STEFANO M, MOLINATTI GM: Effect of testosterone on bone in hypogonadal males. *Maturitas* 1992;15:47-51.
45. HALL GM, LARBRE JP, SPECTOR TD, PERRY LA, DA SILVA JAP: A randomized trial of testosterone therapy in males with rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol* 1996;35:568-73.
46. COLVARD D, ERKSEN E, KEETING P et al: Identification of androgen receptors in normal human osteoblast-like cells. *Proc Natl Acad Sci* 1989; 86: 854-7.
47. KASPERK CH, WERGEDAL JE, FARLEY FR et al: Androgens directly stimulate proliferation of bone cells in vitro. *Endocrinology* 1989;124:1576-8.
48. SLEMENDA C, LONGCOPE C, PEACOCK M, HUI S, JOHNSTON CC: Sex steroids, bone mass, and bone loss. A prospective study of pre-, peri-, and postmenopausal women. *J Clin Invest* 1996;97:14-21.
49. NORDIN BEC, ROBERTSON A, SEAMARK RF et al: The relation between calcium absorption, serum dehydroepiandrosterone, and vertebral mineral density in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 1985;60:651-6.
50. GASPERINO J: Androgenic regulation of bone mass in women. *Clin Orthop Rel Res* 1995, 311:278-86.
51. SLEMENDA CW, HUI SL, LONGCOPE CL, JOHNSTON CC: Sex steroids and bone mass. A study of change about the time of menopause. *J Clin Invest* 1987;80:1261-9.
52. DIXON JE, RODIN A, MURBY B et al: Bone mass in hirsute women with androgen excess. *Clin Endocrinol* 1989;30:271-7.
53. DAVIS SR, MCCLOUD P, STRAUSS BJG, BURGER H: Testosterone enhances estradiol's effects on postmenopausal bone density and sexuality. *Maturitas* 1995;21:227-36.
54. RAISZ LG, WIITA B, ARTIS A et al: Comparison of the effects of estrogen alone and estrogen plus androgen on biochemical markers of bone formation and resorption in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:37-43.
55. GEUSENS P, DEQUEKER J: Long-term effect of nandrolone decanoate, 1 $\alpha$ -hydroxyvitamin D3 or intermittent calcium infusion therapy on bone mineral content, bone remodeling and fracture rate in symptomatic osteoporosis: a double-blind controlled study. *Bone Min* 1986;1:347-57.
56. NEED AG, HOROWITZ M, BRIDGES A, MORRIS HA, NORDIN BEC: Effects of nandrolone decanoate and antiresorptive therapy on vertebral density in osteoporotic postmenopausal women. *Arch Int Med* 1989;149:57-60.
57. METS T, VERBRUGGEN LA, LOUIS O, SMITZ J, VERHAEVERBEKE I, KAUF L: Treatment of severe osteoporosis in the very old. (Abstract). *World Congress of Osteoporosis*, 1996.