



Correlação entre Corticoterapia e Necrose Avascular do Colo do Fêmur: Uma Revisão Crítica da Literatura

Faraz Rezaei, Noêmia Maria Bachega Mantovani, Vinicius Inacio Brito Ujacov, Marcos Vinicius Leite Arce, Genilson Silva Lemos, Gabriel Fares Abib, Paulo César Farias, Bernardo Fortes de Medeiros, Maria Eduarda de Toledo Barros, Miguel Augusto de Castello Branco Rodrigues, Enzo Pereira Bossay

REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

RESUMO

Objetivos: O presente estudo teve como objetivo explorar a correlação entre o uso de corticosteroides e a ocorrência de necrose avascular do colo do fêmur (NACF), identificar os mecanismos biológicos subjacentes a essa correlação, e avaliar a incidência e os fatores de risco adicionais associados ao desenvolvimento de NACF em pacientes submetidos à corticoterapia.

Métodos: Foi realizada uma revisão crítica da literatura com a seleção de estudos relevantes que investigam a relação entre a corticoterapia e a NACF. A busca de literatura incluiu bases de dados como PubMed e MEDLINE, utilizando termos específicos relacionados a osteonecrose, corticoterapia e fatores de risco. Os estudos selecionados foram analisados quanto à qualidade metodológica e à relevância dos achados para os objetivos do estudo.

Resultados: A revisão revelou uma forte correlação dose-dependente entre a administração de corticosteroides e o risco de desenvolvimento de NACF, com a apoptose dos osteócitos e a redução da angiogênese emergindo como mecanismos patogênicos centrais. Além disso, regimes de administração em dias alternados demonstraram reduzir significativamente o risco de NACF em pacientes com lúpus eritematoso sistêmico. Fatores de risco adicionais, como consumo de álcool e coagulopatias, foram identificados como amplificadores significativos do risco de NACF quando combinados com corticoterapia.

Conclusão: A análise consolidada dos estudos revisados reforça a necessidade de personalização dos tratamentos com corticosteroides, considerando a dose, a duração e os fatores de risco individuais dos pacientes para mitigar o risco de NACF.

Palavras-chave: Corticoterapia; Necrose Avascular do Colo do Fêmur; Osteonecrose; Fatores de Risco; Terapia com Corticosteroides.

Correlation between Corticosteroid Therapy and Avascular Necrosis of the Femoral Head: A Critical Literature Review

ABSTRACT

Objectives: The aim of this study was to explore the correlation between corticosteroid use and the occurrence of avascular necrosis of the femoral head (ANFH), identify the underlying biological mechanisms explaining this correlation, and assess the incidence and additional risk factors associated with the development of ANFH in patients undergoing corticosteroid therapy.

Methods: A critical literature review was conducted by selecting relevant studies that investigate the relationship between corticosteroid therapy and ANFH. The literature search included databases such as PubMed and MEDLINE, using specific terms related to osteonecrosis, corticosteroid therapy, and risk factors. The selected studies were analyzed for methodological quality and relevance to the study's objectives.

Results: The review revealed a strong dose-dependent correlation between corticosteroid administration and the risk of developing ANFH, with osteocyte apoptosis and reduced angiogenesis emerging as central pathogenic mechanisms. Additionally, alternate-day dosing regimens significantly reduced the risk of ANFH in patients with systemic lupus erythematosus. Additional risk factors, such as alcohol consumption and coagulopathies, were identified as significant amplifiers of ANFH risk when combined with corticosteroid therapy.

Conclusion: The consolidated analysis of the reviewed studies reinforces the need for personalized corticosteroid treatment plans, considering dose, duration, and individual patient risk factors to mitigate the risk of ANFH.

Keywords: Corticosteroid Therapy; Avascular Necrosis of the Femoral Head; Osteonecrosis; Risk Factors; Corticosteroid Treatment.

Dados da publicação: Artigo recebido em 05 de Julho e publicado em 25 de Agosto de 2024.

DOI: <https://doi.org/10.36557/2674-8169.2024v6n8p-4267-4285>

This work is licensed under a [Creative Commons Attribution 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).



INTRODUÇÃO

A corticoterapia desempenha um papel fundamental na prática médica moderna, sendo amplamente utilizada no tratamento de diversas condições inflamatórias, autoimunes e alérgicas, além de ser uma opção terapêutica crucial para o manejo de várias doenças reumatológicas, como o lúpus eritematoso sistêmico (LES) e a artrite reumatoide. Os corticosteroides, por sua potente ação anti-inflamatória e imunossupressora, são frequentemente prescritos para controlar exacerbações agudas dessas doenças, bem como para o manejo crônico de pacientes com condições inflamatórias severas. Contudo, apesar de seus benefícios terapêuticos indiscutíveis, o uso prolongado ou em altas doses de corticosteroides está associado a uma série de efeitos colaterais graves, entre os quais se destaca a necrose avascular do colo do fêmur (NACF).

A necrose avascular do colo do fêmur (NACF) é uma condição clínica severa caracterizada pela morte do tecido ósseo devido à interrupção do suprimento sanguíneo para a cabeça femoral. Essa condição pode levar à dor intensa, perda de função articular e, eventualmente, à necessidade de intervenções cirúrgicas invasivas, como a artroplastia total do quadril. A NACF é uma complicação que pode surgir de múltiplos fatores, sendo o uso de corticosteroides um dos principais agentes associados ao desenvolvimento dessa patologia. A relevância clínica da NACF é acentuada pelo fato de que, uma vez instalada, a necrose avascular pode progredir rapidamente para a destruição articular, limitando drasticamente a qualidade de vida dos pacientes e aumentando a carga sobre o sistema de saúde.

Dado o uso generalizado de corticosteroides e o impacto significativo que a NACF pode ter sobre os pacientes, é essencial investigar a relação entre a corticoterapia e a ocorrência desta condição. Compreender os mecanismos subjacentes que ligam o uso de corticosteroides à necrose avascular do colo do fêmur é crucial não apenas para o desenvolvimento de estratégias preventivas, mas também para a formulação de abordagens terapêuticas mais eficazes. Além disso, identificar os fatores de risco adicionais que podem predispor certos indivíduos ao desenvolvimento de NACF pode ajudar a personalizar o manejo clínico, minimizando os riscos e otimizando os benefícios da corticoterapia. A presente revisão crítica da literatura busca explorar essas questões,

oferecendo uma visão abrangente sobre a correlação entre o uso de corticosteroides e a NACF, com o objetivo de contribuir para uma prática clínica mais segura e informada.

OBJETIVOS

O presente estudo tem como objetivo principal explorar a correlação entre o uso de corticosteroides e a ocorrência de necrose avascular do colo do fêmur (NACF). Para alcançar esse objetivo, o estudo se propõe a identificar os mecanismos biológicos subjacentes que possam explicar essa correlação, considerando os processos fisiopatológicos envolvidos na necrose óssea, como a apoptose de osteócitos e a interrupção do fluxo sanguíneo. Além disso, o estudo busca avaliar a incidência da NACF em diferentes populações de pacientes submetidos à corticoterapia, bem como identificar os fatores de risco adicionais que possam aumentar a susceptibilidade ao desenvolvimento dessa condição, incluindo comorbidades e variáveis demográficas. Ao atingir esses objetivos, espera-se contribuir para um entendimento mais profundo dos riscos associados à corticoterapia e para a formulação de estratégias preventivas e terapêuticas mais eficazes no manejo clínico de pacientes que necessitam desse tipo de tratamento.

METODOLOGIA

Para realizar esta revisão crítica da literatura, foram estabelecidos critérios rigorosos de seleção dos estudos a serem incluídos na análise. Os critérios de inclusão contemplaram artigos que abordassem a relação entre o uso de corticosteroides e a ocorrência de necrose avascular do colo do fêmur, publicados em inglês ou português, em periódicos revisados por pares, e que apresentassem dados clínicos ou experimentais relevantes para os objetivos deste estudo. Estudos que tratassem exclusivamente de necrose avascular em contextos não relacionados ao uso de corticosteroides, ou que não apresentassem informações detalhadas sobre a metodologia utilizada, foram excluídos da revisão. Além disso, foram priorizados estudos com amostras significativas e seguimento longitudinal, a fim de garantir a robustez dos dados analisados.

A estratégia de busca foi cuidadosamente delineada para garantir a abrangência e a relevância dos artigos selecionados. As buscas foram realizadas nas bases de dados PubMed, Scopus, e Web of Science, utilizando os seguintes termos de pesquisa: "corticosteroids AND avascular necrosis", "glucocorticoid-induced osteonecrosis", "femoral head necrosis AND corticosteroid therapy", e "osteonecrosis AND corticosteroid risk factors". Foram aplicados filtros para restringir os resultados a estudos publicados nos últimos 24 anos, com o objetivo de incluir as pesquisas mais atuais e relevantes. Os artigos identificados por meio dessa estratégia foram avaliados quanto à sua relevância para os objetivos do estudo e à qualidade metodológica.

Os dados extraídos dos estudos selecionados foram analisados de forma sistemática. Inicialmente, as informações foram organizadas em categorias que refletissem os objetivos da revisão, como a descrição dos mecanismos biológicos envolvidos na necrose avascular associada ao uso de corticosteroides, a incidência da condição em diferentes populações de pacientes, e os fatores de risco adicionais identificados. Posteriormente, essas informações foram sintetizadas e comparadas, buscando-se identificar padrões e discrepâncias nos achados dos estudos revisados. A análise qualitativa dos dados permitiu a construção de uma narrativa coerente que integra os diferentes aspectos investigados, contribuindo para um entendimento mais amplo e fundamentado da correlação entre corticoterapia e necrose avascular do colo do fêmur.

REVISÃO DA LITERATURA

Mecanismo de Ação dos Corticosteroides

Os corticosteroides, derivados sintéticos dos hormônios produzidos pelas glândulas adrenais, são amplamente reconhecidos por suas potentes propriedades anti-inflamatórias e imunossupressoras. Esses agentes são fundamentais na gestão de uma vasta gama de doenças, incluindo condições autoimunes, inflamatórias e alérgicas, como o lúpus eritematoso sistêmico (LES), a artrite reumatoide, a doença inflamatória intestinal e várias condições respiratórias, como asma e doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) (1,4). Introduzidos na prática clínica em meados do século XX, os corticosteroides continuam sendo uma pedra angular no tratamento dessas condições

devido à sua eficácia em controlar a inflamação e modular o sistema imunológico (4).

A ação dos corticosteroides no organismo é mediada por sua ligação aos receptores de glicocorticoides, que estão presentes em quase todas as células do corpo. Após a ligação, esses receptores translocam-se para o núcleo celular, onde modulam a expressão de genes envolvidos na resposta inflamatória e imunológica. Esse processo resulta em uma supressão da produção de citocinas pró-inflamatórias, como IL-1, IL-6 e TNF- α , e inibe a ativação e a proliferação de células imunes, como linfócitos T e macrófagos (4,3). Essa ampla ação imunossupressora torna os corticosteroides altamente eficazes no manejo de doenças autoimunes, mas também é responsável por uma série de efeitos colaterais significativos associados ao seu uso prolongado (4,5).

Entre os efeitos adversos mais graves do uso prolongado de corticosteroides está a osteonecrose, também conhecida como necrose avascular do osso. A osteonecrose é uma condição patológica caracterizada pela morte de células ósseas, que ocorre devido à interrupção do suprimento sanguíneo para o tecido ósseo. Essa condição é particularmente prevalente em pacientes submetidos a regimes de corticoterapia de longa duração, especialmente aqueles que requerem doses altas para o controle de doenças graves, como o LES (2,4,5).

Os mecanismos subjacentes à osteonecrose induzida por corticosteroides são multifatoriais e complexos. Um dos principais mecanismos envolve a apoptose de osteócitos e osteoblastos. Os osteócitos, que são células ósseas maduras incrustadas na matriz óssea, desempenham um papel crucial na manutenção da integridade do osso e na comunicação celular através do sistema lacunar-canalicular. A apoptose desses osteócitos, induzida pela exposição prolongada aos corticosteroides, resulta em uma perda da viabilidade celular, comprometendo a estrutura óssea e levando à fraqueza óssea e eventual colapso da estrutura (5). Estudos histológicos têm demonstrado que a apoptose de osteócitos é uma característica distintiva da osteonecrose induzida por corticosteroides, em contraste com outros tipos de osteonecrose, como a induzida por trauma, onde a apoptose não é um fator predominante (5,12).

Além da apoptose celular, os corticosteroides também afetam negativamente a angiogênese, o processo pelo qual novos vasos sanguíneos são formados. Os corticosteroides reduzem a produção de VEGF (fator de crescimento endotelial

vascular), que é crucial para a formação de novos vasos sanguíneos. A redução na angiogênese contribui para um menor suprimento sanguíneo ao osso, exacerbando o risco de isquemia óssea e necrose (4,5). Esse efeito é particularmente devastador nas áreas de alta demanda metabólica do osso, como a cabeça do fêmur, onde o fluxo sanguíneo comprometido pode rapidamente levar à morte do tecido ósseo e colapso articular (12).

Outro fator que contribui para a osteonecrose é o aumento da pressão intraóssea, causado pela hipertrofia de células adiposas na medula óssea. Os corticosteroides promovem o acúmulo de gordura na medula óssea, o que aumenta a pressão intraóssea e, conseqüentemente, reduz o fluxo sanguíneo ao osso. Esse aumento na pressão pode contribuir para a compressão dos vasos sanguíneos intraósseos, exacerbando a isquemia e a subsequente necrose (5,7).

Dada a natureza multifatorial da osteonecrose induzida por corticosteroides, é evidente que a prevenção e o manejo dessa condição requerem uma abordagem abrangente. Além de monitorar cuidadosamente a dosagem e a duração da corticoterapia, os clínicos devem considerar intervenções que possam mitigar os efeitos adversos, como o uso concomitante de medicamentos que promovam a saúde óssea, incluindo bisfosfonatos, e a implementação de estratégias que melhorem a perfusão óssea (5,9). Além disso, a identificação precoce de sinais de comprometimento ósseo através de técnicas de imagem, como a ressonância magnética (MRI), é crucial para evitar a progressão da osteonecrose e preservar a função articular (1,12).

Portanto, enquanto os corticosteroides continuam a ser indispensáveis no manejo de várias doenças inflamatórias e autoimunes, a conscientização sobre seus potenciais efeitos adversos, como a osteonecrose, é essencial. A compreensão detalhada dos mecanismos fisiopatológicos envolvidos permite não apenas a implementação de estratégias preventivas, mas também o desenvolvimento de abordagens terapêuticas mais seguras e eficazes, garantindo que os benefícios da corticoterapia superem seus riscos.

Fisiopatologia da Necrose Avascular do Colo do Fêmur

A necrose avascular do colo do fêmur, também conhecida como osteonecrose, é uma condição patológica complexa que resulta da perda do suprimento sanguíneo

para o tecido ósseo, levando à morte celular e subsequente colapso da estrutura óssea. A fisiopatologia desta condição envolve uma série de eventos interconectados, que culminam na destruição do osso e comprometimento da função articular (3,5).

Mecanismos que Levam à Necrose Avascular

O principal mecanismo fisiopatológico por trás da necrose avascular é a interrupção do fluxo sanguíneo para o osso, que pode ser causada por uma variedade de fatores. A interrupção do suprimento sanguíneo resulta em isquemia óssea, levando à morte de osteócitos e outras células ósseas, além de comprometer a capacidade do osso de reparar danos microestruturais (3,6). Esta isquemia pode ser causada por trombose dos vasos sanguíneos intraósseos, embolia de gordura ou hipertensão intraóssea, todos esses fatores têm sido associados à osteonecrose (7).

Em termos de patogênese celular, a necrose avascular é frequentemente caracterizada por apoptose de osteócitos e osteoblastos, o que resulta na perda da função celular e na incapacidade do osso de manter sua integridade estrutural (5). A apoptose dos osteócitos leva à falha no sistema de manutenção óssea, conhecido como sistema lacunar-canalicular, o que compromete a nutrição celular e a remoção de resíduos metabólicos, exacerbando a deterioração óssea (5). Além disso, a redução na angiogênese, devido à diminuição na expressão do fator de crescimento endotelial vascular (VEGF) induzida por corticosteroides, contribui para a redução do fluxo sanguíneo e agrava a isquemia (5,12).

Outro mecanismo importante é o aumento da pressão intraóssea, frequentemente associado à hipertrofia das células adiposas na medula óssea. Este fenômeno pode ser exacerbado por corticosteroides, que promovem o acúmulo de gordura na medula, levando ao aumento da pressão e, consequentemente, à compressão dos vasos sanguíneos intraósseos, interrompendo ainda mais o fluxo sanguíneo (5,7).

Fatores de Risco Conhecidos, Além da Corticoterapia

Embora a corticoterapia seja um fator de risco significativo para o desenvolvimento de necrose avascular, existem outros fatores que também contribuem para o surgimento desta condição. O consumo excessivo de álcool é amplamente reconhecido como um fator de risco importante, devido à sua capacidade de causar

hipertrofia das células adiposas na medula óssea, aumento da pressão intraóssea e, eventualmente, isquemia (3). Além disso, o álcool também pode induzir a apoptose de células endoteliais, contribuindo para a disfunção vascular e redução do fluxo sanguíneo para o osso (3).

Traumas diretos, como fraturas e luxações, são outra causa comum de necrose avascular, especialmente em jovens adultos. Esses traumas podem causar danos diretos aos vasos sanguíneos que irrigam o fêmur, resultando em isquemia e necrose subsequente (1,6). Em muitos casos, o trauma pode levar à interrupção do fluxo sanguíneo através da ruptura dos vasos, o que impede a nutrição adequada das células ósseas e promove a necrose (7).

Coagulopatias, incluindo estados de hipercoagulabilidade como a resistência à proteína C ativada e a síndrome do anticorpo antifosfolípide, também são fatores de risco significativos para a necrose avascular. Essas condições podem causar trombose nos vasos sanguíneos intraósseos, levando à obstrução do fluxo sanguíneo e, assim, à isquemia do tecido ósseo (6,7). A hipofibrinólise, que retarda a dissolução dos coágulos, também contribui para a manutenção da trombose e piora a isquemia (7).

Doenças metabólicas, como a doença de Gaucher, e certas infecções, como a infecção pelo HIV, também têm sido associadas à necrose avascular, embora o mecanismo exato não seja completamente compreendido. No caso da doença de Gaucher, acredita-se que o acúmulo de glicocerebrosídeos nas células da medula óssea leva ao aumento da pressão intraóssea e à compressão vascular (3,6). Já em pacientes com HIV, a necrose avascular pode estar relacionada ao uso de medicamentos antirretrovirais, além da própria patologia imunológica e inflamatória associada ao vírus (3).

Portanto, a necrose avascular do colo do fêmur é uma condição multifatorial que pode resultar de uma combinação de fatores genéticos, ambientais e iatrogênicos. Compreender esses fatores de risco é crucial para a prevenção, diagnóstico precoce e tratamento adequado da osteonecrose, especialmente em pacientes submetidos a terapias de alto risco, como a corticoterapia de longo prazo.

Resumo de Estudos Clínicos que Investigam a Relação entre Corticoterapia e Necrose Avascular

Diversos estudos clínicos têm investigado a relação entre o uso de corticosteroides e o desenvolvimento de necrose avascular do colo do fêmur, confirmando uma forte associação entre a corticoterapia e essa condição debilitante. A necrose avascular induzida por corticosteroides é uma complicação bem documentada, especialmente em pacientes que recebem doses elevadas ou são submetidos a terapias prolongadas.

Zalavras e Lieberman (2014) destacam que a osteonecrose do colo do fêmur é uma complicação comum em pacientes tratados com corticosteroides, com o risco aumentando proporcionalmente à dose e à duração do tratamento (1). Em outro estudo, Doğan et al. (2020) examinaram a prevalência de necrose avascular em pacientes com lúpus eritematoso sistêmico (LES) submetidos à corticoterapia. Eles observaram que o uso diário de corticosteroides estava fortemente associado ao desenvolvimento de necrose avascular, enquanto o uso em dias alternados parecia ter um efeito protetor, sugerindo que a modificação do regime de administração pode reduzir o risco (2).

Assouline-Dayane et al. (2002) conduziram uma revisão abrangente da literatura sobre a patogênese da osteonecrose, identificando o uso de corticosteroides como um dos principais fatores de risco. A revisão cobriu mais de 500 estudos, destacando que a necrose avascular frequentemente ocorre em pacientes que recebem altas doses de corticosteroides, independentemente da doença tratada (3). Este estudo reforça a importância da monitorização rigorosa dos pacientes que utilizam corticosteroides, especialmente aqueles em risco elevado de complicações ósseas.

Weinstein (2012) contribuiu significativamente para a compreensão da relação entre corticosteroides e osteonecrose, detalhando como a apoptose dos osteócitos induzida por esses medicamentos é um mecanismo crucial no desenvolvimento da necrose avascular. Ele afirma que a osteonecrose pode se desenvolver em até 40% dos pacientes que recebem corticoterapia prolongada, mesmo em doses moderadas, com o risco aumentando com a intensidade do tratamento (5).

Apresentação de Dados Estatísticos e Achados Significativos

Os dados estatísticos provenientes desses estudos mostram de forma consistente uma correlação significativa entre o uso de corticosteroides e o

desenvolvimento de necrose avascular. No estudo de Doğan et al. (2020), foi relatado que 8,7% dos pacientes com LES que estavam em regime diário de corticoterapia desenvolveram necrose avascular, comparado a uma incidência significativamente menor em pacientes que usaram corticosteroides em dias alternados (2). Esses achados sugerem que a modificação do regime de corticoterapia pode ser uma estratégia eficaz para reduzir o risco de osteonecrose em pacientes de alto risco.

Assouline-Dayane et al. (2002) relataram que a necrose avascular é diagnosticada em até 52% dos pacientes que recebem corticosteroides para tratar condições não traumáticas, dependendo dos métodos diagnósticos utilizados, como a ressonância magnética, que é mais sensível na detecção precoce da condição (3). Este alto percentual ressalta a gravidade da complicação e a necessidade de vigilância rigorosa.

Weinstein (2012) destacou que, entre os pacientes que desenvolvem necrose avascular, a maioria apresenta sinais da condição dentro dos primeiros seis meses de tratamento com corticosteroides, com a incidência variando de 9% a 40%, dependendo da dose e da duração do tratamento (5). Esses dados sugerem que intervenções precoces, como a redução da dose ou a alternância dos dias de administração, podem ser cruciais para prevenir a progressão da osteonecrose.

Além disso, Kaneko et al. (2021) observaram que a prevalência de necrose avascular em pacientes com LES pode variar entre 1,7% e 52%, refletindo a diversidade nas práticas clínicas e nos regimes de corticoterapia utilizados. Eles também notaram que fatores adicionais, como a presença de comorbidades e a variabilidade na resposta aos corticosteroides, podem influenciar significativamente o risco de desenvolvimento da condição (4).

Em resumo, as evidências clínicas apontam para uma associação robusta entre a corticoterapia e a necrose avascular do colo do fêmur, com múltiplos estudos corroborando o impacto significativo dos corticosteroides na saúde óssea. A compreensão dos dados estatísticos e dos achados significativos desses estudos é fundamental para guiar a prática clínica, permitindo a implementação de estratégias que minimizem o risco de necrose avascular em pacientes que necessitam de corticoterapia.

RESULTADOS

Ao analisar de forma abrangente os estudos disponíveis, algumas correlações e padrões importantes emergem, revelando novas perspectivas sobre a relação entre a corticoterapia e a necrose avascular do colo do fêmur. A seguir, são discutidos os resultados mais significativos dessas correlações.

Relação Dose-Dependente e Regime de Administração

Uma das conclusões mais consistentes entre os estudos é a clara relação dose-dependente entre a administração de corticosteroides e o risco de desenvolvimento de necrose avascular. Estudos como o de Weinstein (2012) mostram que até 40% dos pacientes que recebem corticoterapia prolongada desenvolvem osteonecrose, mesmo com doses moderadas, e que o risco aumenta proporcionalmente com a intensidade e a duração do tratamento (5). Essa observação é corroborada pelos achados de Zalavras e Lieberman (2014), que identificaram uma relação direta entre a dose de corticosteroides e a progressão da necrose avascular (1).

Além disso, o estudo de Doğan et al. (2020) introduz uma perspectiva inovadora ao demonstrar que a administração de corticosteroides em dias alternados pode reduzir significativamente o risco de necrose avascular em pacientes com lúpus eritematoso sistêmico (LES). A observação de que o regime de administração pode modificar o risco de complicações ósseas sugere que estratégias de tratamento mais personalizadas, levando em consideração a periodicidade da administração, podem ser uma forma eficaz de mitigar os efeitos adversos da corticoterapia (2).

Apoptose dos Osteócitos e Redução da Angiogênese

Os mecanismos celulares subjacentes à necrose avascular, como a apoptose dos osteócitos e a redução da angiogênese, destacam-se como fatores críticos na patogênese da doença. A pesquisa de Weinstein (2012) revela que a apoptose dos osteócitos, induzida pela exposição prolongada aos corticosteroides, compromete a integridade estrutural do osso e desempenha um papel central no desenvolvimento da necrose avascular (5). Este achado é particularmente significativo quando correlacionado com a diminuição da angiogênese observada por Kaneko et al. (2021), que destacam a redução nos níveis de VEGF como um fator que contribui para a

isquemia e a subsequente morte celular no tecido ósseo (4).

Essa combinação de fatores – apoptose e diminuição da angiogênese – não apenas acelera o processo de necrose, mas também limita as capacidades regenerativas do osso, resultando em uma degradação mais rápida e pronunciada da estrutura óssea. A integração desses mecanismos celulares proporciona uma compreensão mais profunda de como os corticosteroides influenciam diretamente a saúde óssea e por que sua administração prolongada é tão prejudicial.

Fatores de Risco Adicionais e Interação com a Corticoterapia

Além dos corticosteroides, outros fatores de risco, como o consumo de álcool e as coagulopatias, interagem com a corticoterapia para aumentar significativamente o risco de necrose avascular. Assouline-Dayana et al. (2002) indicam que pacientes que apresentam múltiplos fatores de risco, como consumo elevado de álcool e distúrbios de coagulação, têm uma probabilidade significativamente maior de desenvolver osteonecrose quando expostos a corticosteroides (3). Isso sugere que a presença de comorbidades deve ser cuidadosamente considerada ao decidir o regime de corticoterapia em pacientes de alto risco.

A interação entre esses fatores e os corticosteroides cria um ambiente fisiológico que favorece a isquemia óssea e a subsequente necrose. Por exemplo, o estudo de Jones Jr. (1992) sobre a coagulação intravascular aponta que a trombose intraóssea, exacerbada pelo uso de corticosteroides, pode ser um caminho final comum para a osteonecrose, especialmente em indivíduos com condições de hipercoagulabilidade (7).

Prevenção e Manejo Personalizado

Dado o alto risco de necrose avascular associado à corticoterapia, emergem novas direções para a prevenção e o manejo desta condição. A evidência sugerida por Doğan et al. (2020) sobre o efeito protetor do regime de administração em dias alternados abre a possibilidade de ajustar os tratamentos para minimizar os riscos (2). Além disso, intervenções precoces, como a redução da dose e a adição de terapias que promovam a saúde óssea (por exemplo, bisfosfonatos), mostraram-se promissoras na prevenção da progressão da necrose, conforme relatado por Weinstein (2012) (5).

A personalização do tratamento, considerando fatores de risco individuais como

coagulopatias e histórico de consumo de álcool, pode melhorar significativamente os resultados dos pacientes. Essa abordagem integrativa, que combina a modificação do regime de corticosteroides com estratégias preventivas direcionadas, pode representar um avanço significativo na mitigação dos efeitos adversos da corticoterapia.

Discrepâncias e Áreas para Pesquisas Futuras

Apesar das evidências substanciais, há discrepâncias na literatura sobre a prevalência exata da necrose avascular em diferentes populações e regimes terapêuticos. Kaneko et al. (2021) relatam uma ampla variação na prevalência, de 1,7% a 52%, dependendo das características da população estudada e dos métodos diagnósticos utilizados (4). Isso sugere que fatores adicionais, como genética e variabilidade na resposta ao tratamento, podem desempenhar um papel crucial e ainda precisam ser totalmente compreendidos.

Essas discrepâncias indicam a necessidade de mais pesquisas para identificar subgrupos de pacientes que são particularmente suscetíveis à necrose avascular e para desenvolver estratégias de intervenção mais eficazes. A combinação de abordagens clínicas com avanços em biologia molecular pode oferecer novas ferramentas para prevenir e tratar esta complicação associada à corticoterapia.

DISCUSSÃO

A análise dos resultados obtidos a partir dos estudos revisados revela uma clara convergência no reconhecimento do papel central que a corticoterapia desempenha no desenvolvimento da necrose avascular do colo do fêmur (NACF). Estudos como os de Zalavras e Lieberman (2014) e Weinstein (2012) demonstram consistentemente que o risco de NACF é dose-dependente, aumentando de forma significativa com a duração e intensidade do tratamento com corticosteroides (1, 5). Essa relação dose-resposta é uma das conclusões mais robustas que emergem da literatura, sustentando a ideia de que regimes de corticoterapia mais agressivos necessitam de monitoramento rigoroso e, possivelmente, de ajustes para mitigar riscos.

No entanto, há divergências importantes que merecem atenção. Por exemplo, enquanto a maioria dos estudos reconhece a corticoterapia como um fator de risco

primário para NACF, a pesquisa de Doğan et al. (2020) sugere que o regime de administração em dias alternados pode reduzir significativamente esse risco em pacientes com LES (2). Este achado é particularmente interessante, pois aponta para a possibilidade de personalizar regimes terapêuticos para minimizar os efeitos adversos, algo que não é amplamente abordado em outros estudos. A variabilidade na prevalência relatada de NACF, como observado por Kaneko et al. (2021), também sugere que fatores adicionais, como predisposição genética e comorbidades, podem influenciar significativamente os resultados (4).

Outro ponto de divergência é a interpretação dos mecanismos subjacentes à NACF. Enquanto Weinstein (2012) destaca a apoptose dos osteócitos como um fator central, outros estudos, como o de Assouline-Dayana et al. (2002), enfatizam o papel das coagulopatias e da redução da angiogênese como elementos críticos no desenvolvimento da necrose (3, 5). Essas diferentes perspectivas sugerem que a NACF é uma condição multifatorial, onde a interação entre diversos mecanismos patológicos pode variar entre os indivíduos, dependendo de sua exposição a corticosteroides, predisposições genéticas e presença de outras comorbidades.

Implicações Clínicas

As implicações clínicas dos achados revisados são profundas, especialmente para a gestão da NACF em pacientes submetidos à corticoterapia. Primeiramente, a forte correlação entre a dose de corticosteroides e o desenvolvimento de NACF sugere que a minimização da dose e da duração do tratamento pode ser uma estratégia eficaz para reduzir o risco. A prática clínica deve considerar não apenas a necessidade terapêutica dos corticosteroides, mas também o potencial risco de complicações ósseas, o que pode exigir uma abordagem mais conservadora em alguns pacientes.

A descoberta de que o regime de administração em dias alternados pode reduzir o risco de NACF (2) abre uma nova avenida para a prevenção da osteonecrose. Esse regime, que parece oferecer um equilíbrio entre a eficácia terapêutica e a redução de efeitos colaterais, deve ser explorado mais a fundo e possivelmente integrado nas diretrizes clínicas para pacientes que requerem corticoterapia prolongada.

Além disso, os achados que correlacionam fatores de risco adicionais, como o consumo de álcool e coagulopatias, com o aumento do risco de NACF (3, 7), indicam a

necessidade de uma avaliação cuidadosa dos pacientes antes de iniciar a corticoterapia. Pacientes com fatores de risco adicionais podem se beneficiar de uma monitorização mais intensiva e de estratégias preventivas, como o uso de medicamentos que promovam a saúde óssea, incluindo bisfosfonatos, conforme sugerido por Weinstein (2012) (5).

Limitações e Direções Futuras

Embora os estudos revisados ofereçam uma visão abrangente sobre a relação entre corticoterapia e NACF, várias limitações devem ser reconhecidas. Primeiramente, a variabilidade nos métodos diagnósticos e nas populações estudadas, como evidenciado pela ampla faixa de prevalência relatada por Kaneko et al. (2021) (4), limita a generalização dos achados. Além disso, a maioria dos estudos se baseia em dados retrospectivos ou revisões de literatura, o que pode introduzir vieses de seleção e limitar a capacidade de estabelecer causalidade.

Outra limitação significativa é a falta de estudos que explorem a interação entre predisposições genéticas e o uso de corticosteroides na patogênese da NACF. Embora alguns estudos apontem para o papel de coagulopatias e outros fatores de risco metabólicos, há uma necessidade clara de pesquisas que examinem como variações genéticas específicas podem influenciar a suscetibilidade à NACF em pacientes sob corticoterapia. Além disso, estudos prospectivos que comparem diferentes regimes de administração de corticosteroides, como os regimes diários versus em dias alternados, seriam valiosos para confirmar os achados preliminares e informar práticas clínicas mais seguras.

Em termos de direções futuras, pesquisas focadas em intervenções terapêuticas para prevenir a apoptose dos osteócitos e promover a angiogênese em pacientes sob corticoterapia poderiam abrir novas possibilidades para o tratamento da NACF. O desenvolvimento de biomarcadores para identificar precocemente pacientes em risco de NACF também representaria um avanço significativo, permitindo intervenções preventivas mais eficazes.

Em suma, enquanto o corpo de evidências atual fornece uma base sólida para entender a relação entre corticoterapia e NACF, há um claro espaço para o avanço da

pesquisa, especialmente em áreas que podem levar a intervenções mais personalizadas e eficazes para a prevenção e o manejo dessa condição.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A revisão abrangente da literatura realizada neste estudo reafirma a forte correlação entre o uso de corticosteroides e o desenvolvimento de necrose avascular do colo do fêmur (NACF). A relação dose-dependente e a duração do tratamento com corticosteroides emergem como fatores críticos, aumentando significativamente o risco de NACF, conforme evidenciado por múltiplos estudos. A apoptose dos osteócitos e a redução da angiogênese destacam-se como mecanismos patogênicos centrais, enquanto a modificação dos regimes de administração de corticosteroides, como a adoção de regimes em dias alternados, mostra-se promissora na redução desse risco.

Além dos corticosteroides, a presença de fatores de risco adicionais, como o consumo de álcool e coagulopatias, amplifica a vulnerabilidade dos pacientes à NACF, ressaltando a importância de uma avaliação clínica abrangente antes de iniciar a corticoterapia. A identificação e manejo precoce desses fatores podem, portanto, desempenhar um papel crucial na prevenção da NACF.

As implicações clínicas dos achados são claras: a prática médica deve integrar estratégias que minimizem a dose e duração dos corticosteroides, além de considerar a adoção de regimes alternativos de administração para pacientes de alto risco. Embora as evidências atuais forneçam uma base sólida para a prática clínica, há uma necessidade urgente de pesquisas futuras que explorem as interações genéticas e desenvolvam novas intervenções terapêuticas para prevenir a NACF em pacientes sob corticoterapia.

Em conclusão, a personalização dos tratamentos com corticosteroides, aliada a um monitoramento rigoroso dos fatores de risco, representa uma abordagem promissora para mitigar os efeitos adversos dessa terapêutica essencial, oferecendo assim uma melhor qualidade de vida para os pacientes.

REFERÊNCIAS

1. Zalavras CG, Lieberman JR. Osteonecrosis of the femoral head: evaluation and treatment. *J Am Acad Orthop Surg*. 2014 Jul;22(7):455-64. doi: 10.5435/jaaos-22-07-455. PMID: 24966252.
2. Doğan I, Kalyoncu U, Kiliç L, Akdoğan A, Karadağ Ö, Kiraz S, et al. Avascular necrosis less frequently found in systemic lupus erythematosus patients with the use of alternate day corticosteroid. *Turk J Med Sci*. 2020;50(1):219-24. doi: 10.3906/sag-1908-182.
3. Assouline-Dayana Y, Chang C, Greenspan A, Shoenfeld Y, Gershwin ME. Pathogenesis and natural history of osteonecrosis. *Semin Arthritis Rheum*. 2002;32(2):94-124.
4. Kaneko K, Chen H, Kaufman M, Sverdlov I, Stein EM, Park-Min KH. Glucocorticoid-induced osteonecrosis in systemic lupus erythematosus patients. *Clin Transl Med*. 2021;11(10). doi: 10.1002/ctm2.526.
5. Weinstein RS. Glucocorticoid-induced osteonecrosis. *Endocrine*. 2012;41(2):183-90. doi: 10.1007/s12020-011-9580-0.
6. Jones JP. Epidemiologische Risikofaktoren für die nichttraumatische Osteonekrose. *Orthopäde*. 2000 May;29(5):370-9. German. doi: 10.1007/s001320050458. PMID: 10875131.
7. Jones JP Jr. Intravascular coagulation and osteonecrosis. *Clin Orthop Relat Res*. 1992 Apr;(277):41-53. PMID: 1532547.
8. Mont MA, Jones LC, Hungerford DS. Nontraumatic osteonecrosis of the femoral head: ten years later. *J Bone Joint Surg Am*. 2006 May;88(5):1117-32. doi: 10.2106/JBJS.E.01041. PMID: 16651589.
9. Mazziotti G, Angeli A, Bilezikian JP, Canalis E, Giustina A. Glucocorticoid-induced osteoporosis: an update. *Trends Endocrinol Metab*. 2006 May-Jun;17(4):144-9. doi: 10.1016/j.tem.2006.03.009. PMID: 16678739.
10. Whittier X, Saag KG. Glucocorticoid-induced osteoporosis. *Rheum Dis Clin North Am*. 2016 Feb;42(1):177-89. doi: 10.1016/j.rdc.2015.08.005. PMID: 26611558.
11. Mitra R. Adverse effects of corticosteroids on bone metabolism: a review. *PM R*. 2011 May;3(5):466-71; quiz 471. doi: 10.1016/j.pmrj.2011.02.017. PMID: 21570035.
12. Petek D, Hannouche D, Suva D. Osteonecrosis of the femoral head: pathophysiology and current concepts of treatment. *EFORT Open Rev*. 2019 Mar 15;4(3):85-97. doi: 10.1302/2058-5241.4.180036. PMID: 30993010; PMCID: PMC6440301.