

FISIOLOGIA DA REMODELAÇÃO ÓSSEA: revisão da literatura

Juliana de Carvalho Apolinário Coêlho

Fisioterapeuta-Doutora; Docente das Faculdades Integradas de Três Lagoas-AEMS

Elaine da Silva Kraievski

Coordenadora do curso de Fisioterapia
Docente das Faculdades Integradas de Três Lagoas – FITL/AEMS

Loyene Cristina Brito Pereira

Graduanda em Fisioterapia
Faculdades Integradas de Três Lagoas – FITL/AEMS

Mariana Correia da Silva

Graduanda em Fisioterapia
Faculdades Integradas de Três Lagoas – FITL/AEMS

RESUMO

O osso é tecido vivo, metabolicamente ativo, em equilíbrio dinâmico, que promove a regulação da mobilização e deposição mineral permanente. Este fenômeno ocorre principalmente em resposta às forças mecânicas impostas, níveis hormonais e ao envelhecimento, com a atuação de células especializadas denominadas osteoclastos, osteoblastos, osteócitos e células de revestimento, que promovem a remodelação óssea. A remodelação óssea exige a ação coordenada destas células ósseas dentro da unidade básica multicelular, também conhecida como compartimento de remodelação óssea. Nos seres humanos adultos saudáveis, o ciclo de remodelação óssea dura de 6 a 9 meses.

PALAVRAS-CHAVE: Células tronco; Osteoclastos; Osteoblastos; Tecido ósseo.

INTRODUÇÃO E OBJETIVO

O osso é dividido em unidades básicas multicelulares, composto de aproximadamente 10% de células (células de revestimento, osteócitos, osteoclastos e osteoblastos), 60% de cristais minerais (hidroxiapatita cristalina = cálcio e fósforo), e 30% de matriz orgânica. A matriz orgânica inclui principalmente colágeno tipo 1 (88%); outras proteínas representam 10%, e lipídeos e glicosaminoglicanos representam 1-2%. Na matriz orgânica protéica, além do colágeno do tipo I, tem-se a fração orgânica não colágena, denominada substância fundamental, que é constituída por osteocalcina, osteonectina, osteopontina, fosfatase alcalina, collagenase, lipoproteínas, fosfoproteínas, glicoproteínas e fatores de crescimento. O colágeno do tipo I é uma proteína fibrosa composta principalmente pelos

aminoácidos prolina, hidroxiprolina e glicina (MACKIE, 2003; CERRI, 2005; RAISZ, 1998; KATCHBURIAN, 2002).

Os íons mais abundantes encontrados no tecido ósseo, que compõe os cristais minerais, são o cálcio e o fósforo. Existem ainda, em menores quantidades, bicarbonato, sódio, potássio, citrato, magnésio, carbonato, lactato, fluoreto, zinco, bário e estrôncio. O cálcio e o fósforo formam um cristal semelhante às apatitas naturais e por ser hidratado, é denominado hidroxiapatita, cuja fórmula molecular é $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$. A associação entre a hidroxiapatita e as fibras colágenas é a responsável pela dureza e resistência características do tecido ósseo). Na parte celular do tecido ósseo temos os osteócitos, sendo células fusiformes resultantes da transformação do osteoblasto após a formação da matriz orgânica e sua mineralização, A remodelação óssea sendo um processo pelo qual os efeitos catabólicos dos osteoclastos estão em equilíbrio com os efeitos anabólicos dos osteoblastos, ocorre com a atuação destas células especializadas denominadas osteoclastos, osteoblastos, osteócitos e células de revestimento (MACKIE, 2003; CERRI, 2005; RAISZ, 1998; KATCHBURIAN, 2002; JUNQUEIRA; CARNEIRO, 2004; SEEMAN, 2008). Verifica-se um ciclo extremamente bem regulado onde os osteoclastos se aderem ao tecido ósseo e o removem por acidificação e digestão proteolítica, enquanto os osteoblastos sintetizam no mesmo local uma matriz orgânica protéica que é posteriormente calcificada (DATTA, 2009). Assim o objetivo deste artigo é explicar a fisiologia da remodelação óssea.

METODOLOGIA

Utilização de pesquisa em base de dados para revisão da literatura.

DESENVOLVIMENTO

Ao longo da vida, o tecido ósseo é continuamente renovado, com a atuação de células especializadas denominadas osteoclastos e osteoblastos, através do ciclo de remodelamento ósseo, caracterizado pela seqüência de eventos ativação-reabsorção-reversão-formação. Este processo ocorre em sítios das superfícies ósseas, nas unidades de remodelamento ósseo (BRUs, *bone remodeling units*) e

envolve a interação constante das atividades dos osteoblastos e osteoclastos (MARTIN, 2007; DATTA *et al.*, 2009). A quantidade, qualidade e a constituição do tecido ósseo tende ao declínio com o avanço da idade, promovendo a deterioração da microarquitetura, com conseqüente enfraquecimento, predispondo o surgimento de fraturas (GUYTON; HALL, 2011; ROBBINS, 2000; SILVA, 2003; CARVALHO, 2006; TURNER, 2007; PEDRINELLI *et al.*, 2009).

O processo de remodelação é acentuado e, envolve um complexo evento de diferenciação celular (KOBAYASHI, 2005), quando por ação de sinais físicos e hormonais, as células estromais e osteoclastos aumentam a produção de osteoprotegerina (OPG), receptor ativador de fator de necrose tumoral [NF- κ B (RANK)] e a citocina RANK ligante (RANKL) (STEEVE *et al.*, 2004), resultando na inibição da apoptose dos osteoclastos e estimulação de sua diferenciação e ativação (GORI *et al.*, 2000). Inicialmente, as células de revestimento ósseo degradam os osteóides desmineralizados e aumentam a expressão de fatores de crescimento, promovendo o recrutamento das células precursoras de osteoclastos para o osso, após estimular as Células Tronco Hematopoiéticas da medula óssea que se diferenciam em pré-osteoclastos e depois em Osteoclastos em resposta a elevadas concentrações de M-CSF (fator estimulante da colônia de macrófagos) e RANKL (receptor ativador do fator nuclear κ B ligante). Sinais físicos e hormonais determinam o recrutamento das células precursoras de osteoclastos para a região da superfície óssea que será reabsorvida, fundem-se e transformam-se em osteoclastos multinucleados. A ativação osteoclástica é provavelmente iniciada por fatores liberados pelos osteoblastos e por meio de contato célula a célula (FULLER *et al.*, 1991). A osteoprotegerina (OPG), receptor ativador de fator de necrose tumoral [NF- κ B (RANK)], e a citocina RANK ligante (RANKL) têm sido identificadas como fatores principais envolvidos na gênese de osteoclastos (GORI *et al.*, 2000). A interação de RANKL com RANK, presente na superfície de precursores de osteoclastos, resulta na inibição da apoptose dos osteoclastos e estimulação na diferenciação e ativação dessas células. Efeitos antagônicos resultam da ligação RANKL/OPG. Diversas citocinas e compostos, como os estrógenos, influenciam a gênese de osteoclastos por meio da regulação da produção de RANKL/OPG pelas células estromais e pelos osteoblastos (STEEVE *et al.*, 2004).

Os osteoclastos se ligam a superfície óssea e secretam enzimas ácidas e hidrolíticas para digerir a matriz óssea, resultando na degradação dos componentes minerais, orgânicos e na liberação de fragmentos minerais ósseos e colagenosos, fenômeno denominado reabsorção óssea. Os osteoclastos reabsorvem o osso e formam a lacuna de Howship, ocorrendo liberação elevada de cálcio local ou substâncias liberadas pela própria matriz (BANDEIRA *et al.*, 2007). Após a reabsorção óssea, os osteoclastos sofrem apoptose, possivelmente induzida pelo fator de crescimento transformador beta (TGF- β), responsável também pela atração dos osteoblastos. Finalmente, os osteoblastos ocupam o sítio de reabsorção e sintetizam a matriz extracelular (osteóide) que, após período de amadurecimento (aproximadamente 10 dias), será mineralizada. Ao final de cada ciclo de remodelamento, a quiescência é restaurada com consequente manutenção da integridade óssea (MUNDY; OYAJOB, 2003; MEGHJI, 1992).

Esta atração osteoblástica ocorre após as células mononucleadas da linhagem de macrófagos e monócitos preparar a superfície óssea para a adesão dos osteoblastos. Inicia-se então uma cascata de eventos que envolvem a proliferação de células tronco mesenquimais e osteoprogenitoras em pré-osteoblastos, que darão origem aos osteoblastos maduros. Os osteoblastos se proliferam mediados por fatores de crescimento liberados pelos próprios osteoblastos e pelo osso durante o processo de reabsorção. Entre os mais importantes estão o TGF- β e os fatores liberados pela matriz óssea, como o IGF-I e II, o fator de crescimento fibroblástico (FGF) e o fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGF). Pode ser que esses fatores auxiliem na formação óssea, impedindo também a apoptose osteoblástica (MUNDY, 1999; DALLAS *et al.*, 1994). O fim da atividade osteoblástica pode ser devido à inibição por *feedback* negativo ou à indução da apoptose do osteoblasto pelo TNF liberado pelas células medulares vizinhas. Entre os fatores de crescimento encontrados no osso, alguns são produzidos pelas células ósseas, como IGF, TGF, FGF, PDGF e BMP. Outros como IL-1 e TNF- α , são produzidos por tecidos relacionados (SUDA *et al.*, 1997).

As IL-1 e 7, assim como o TNF- α , estimulam a reabsorção e inibem a formação óssea, enquanto as IL-6 e 11 também estimulam a reabsorção, mas também a formação, e as IL-4, 13 e 18 inibem apenas a reabsorção óssea. Prostaglandinas, leucotrienos e óxido nítrico (ON) são fundamentais na resposta

rápida do osso a ações mecânicas e inflamatórias. As primeiras têm efeitos bifásicos na reabsorção e formação, mas o efeito predominante é estimulador. O ON inibe os osteoclastos, enquanto os leucotrienos estimulam a reabsorção óssea (AMADEI, *et al.*, 2006). Estes osteoblastos maduros sintetizam colágeno e outras proteínas da matriz, preenchendo a cavidade de reabsorção com osteóide lamelar novo e deposição mineral, resultando em um novo osso. Após a formação óssea alguns osteoblastos sofrem apoptose, outros se diferenciam em Osteócitos (células de sustentação) e outros em Células de Revestimento.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A remodelação óssea é um processo complexo que ocorre principalmente em resposta às forças mecânicas impostas, níveis hormonais e ao envelhecimento, e depende da atuação de células ósseas especializadas.

REFERÊNCIAS

AMADEI, S.; UNGARO, S.; SILVEIRA, V. A. S.; PEREIRA, A. C.; RODARTE, Y.; ROCHA, R. F. *Effect of estrogen deficiency on bone turnover and bone repair* **Journal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, v. 42, n. 1, p. 5-12, 2006.

BANDEIRA, F.; CARVALHO, E. F. Prevalência de osteoporose e fraturas vertebrais em mulheres na pós-menopausa atendidas em serviços de referência. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, v. 10 n. 1 p. 86-98, 2007.

CARVALHO, M. I. Osteoporose: visão do ortopedista. **Revista Brasileira de Ortopedia**, v. 41, n. 4, p. 91-97, 2006.

CERRI, P. S. *Osteoblasts engulf apoptotic bodies during alveolar bone formation in the rat maxilla.* **The Anatomical Record. Part A, Discoveries in Molecular, Cellular, and Evolutionary Biology**, v. 286, p. 833-840, 2005.

DATTA, H. K.; NG, W. F.; WALKER, J. A.; TUCK, S. P., VARANASI, S. S. *The cell biology of bone metabolism* **Journal of Clinical Pathology**, v. 61, n. 5, p. 577-587, 2009.

FULLER, K.; GALLAGHER, A. C.; CHAMBERS, T. J. *Osteoclast resorption: stimulating activity is associated with the osteoblast cell surface and/or the extracellular matrix.* **Biochemical and Biophysical Research Communications**, v. 181, n. 1, p. 67-73, 1991.

GORI, F.; HOFBAUER, L. C.; DUNSTAN, C. R.; SPELSBERG, T. C.; KHOSLA, S.; RIGGS, L. B. *The Expression of Osteoprotegerin and RANK Ligand and the Support of Osteoclast Formation by Stromal-Osteoblast Lineage Cells Is Developmentally Regulated.* **Endocrinology**, v. 141, n. 12, p. 4768-4776, 2000.

GUYTON, A.C.; HALL, J.E. **Tratado de fisiologia médica**. 12.ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2011.

JUNQUEIRA, L. C.; CARNEIRO, J. **Histologia básica**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; p. 1088-1090, 2005.

KATCHBURIAN, E. CERRI, P. S. Formação e destruição óssea. In: Cardoso R.J.A.; Gonçalves E.A.N. **Cirurgia para implantes**. São Paulo: Artes Médicas; p.437-445, 2002.

KOBAYASHI, T.; KRONENBERG, H. *Minireview: transcriptional regulation in development bone.* **Endocrinology**, v. 146, n. 3 , p. 1012-1017, 2005.

MACKIE, E. J. *Osteoblasts: novel roles in orchestration of skeletal architecture.* **The International Journal of Biochemistry & Cell Biology**, v. 35, p. 1301–1305, 2003.

MARTIN, R. B. *Targeted bone remodeling involves BMU steering as well as activation.* **Bone**, v. 40, n. 6, p. 1574–1580, 2007.

MEGHJI, S. *Bone remodeling.* **British Dental Journal**, v. 172, n. 6, p. 235-42, 1992.

MUNDY, G. R. *Cellular and molecular regulation of bone turnover.* **Bone**, v. 24, n. 5, suppl., p. 35-8, 1999.

MUNDY, G. D.; OYAJOBI, B. O. Bone remodeling. In: Favus M. J., ed. *Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism*. 5th ed. Washington, DC: **American Society for Bone and Mineral Research**, p. 46-58, 2003.

PEDRINELLI, GARCEZ-LEME, L. E.; NOBRE, R. S. A. Efeito da atividade física no aparelho locomotor do idoso. **Revista Brasileira de Ortopedia**, v. 44, n. 2, p. 96-101, 2009.

RAISZ, L. G.; RODAN, G. A. *Embriology and cellular biology of bone.* In: Avioli L.V. Krane S.M. **Metabolic Bone Diseases and Clinically Related Disorders**. San Diego: Academic Press; p.1-22, 1998.

ROBBINS, S. L.; COTRAN, R. S.; KUMAR, V. **Patologia estrutural e funcional**. 6.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2000.

SILVA, L. K. Avaliação tecnológica em saúde: densitometria óssea e terapêuticas alternativas na osteoporose pós-menopausa. **Caderno de Saúde Pública**, v. 19, n. 4, p. 987-1003, 2003.

SEEMAN, E. *Bone quality: the material and structural basis of bone strength.* **Journal of Bone and Mineral Metabolism**, v. 26, n. 1, p. 1-8, 2008.

STEEVE, K. T.; MARC. P.; SANDRINE, T.; DOMINIQUE, H.; YANNICK, F. IL-6, RANKL, TNF-alpha/IL-1: *interrelations in bone resorption pathophysiology*. *Citokine. Growth Factor Reviews*, v. 15, n. 1, p. 49-60, 2004.

SUDA, T., NAKAMURA, I., JIMI, E., TAKAHASHI, N. *Regulation of osteoclast function*. *Journal of Bone Mineral Research*, v. 12, n. 6, p. 869-79, 1997.

TURNER, C. H. *Aging and fragility of bone*. *Journal of Musculoskeletal and Neuronal Interactions*, v. 7, n. 4, p. 342-343, 2007.