



Efeito da atividade física no osso normal e na prevenção e tratamento da osteoporose*

Natália de Melo Ocarino e Rogéria Serakides

RESUMO

A osteoporose é uma doença cada vez mais diagnosticada em mulheres e homens de todo o mundo. Embora os esteróides sexuais sejam importantes na gênese da osteoporose, a inatividade física constitui um fator de risco. O exercício físico atua no osso por efeito direto, via força mecânica, ou indireto, mediado por fatores hormonais. Mas os mecanismos pelos quais a atividade física melhora a massa óssea ainda não são totalmente conhecidos. Baseando-se nos resultados que demonstram os efeitos benéficos da atividade física no tecido ósseo, a prática de esportes vem sendo cada vez mais indicada na prevenção e até mesmo no tratamento da osteoporose. O objetivo desta revisão é descrever os efeitos da atividade física no tecido ósseo normal e na prevenção e tratamento da osteoporose.

ABSTRACT

Effect of the physical activity on normal bone and on the osteoporosis prevention and treatment

Osteoporosis has been increasingly diagnosed in women and men worldwide. Although the sexual steroids are important in the genesis of human osteoporosis, it is believed that the lack of physical activity constitutes a risk factor. Physical activity acts on the bone by direct effect via mechanical force, or indirect effect through hormonal factors. However, the mechanism through which physical activity improves the bone mass is not completely known. Sports practice has been increasingly recommended for prevention and even treatment of osteoporosis based on the results that have demonstrated the beneficial effects of physical activity on the bone tissue. The goal of this review is to describe the effects of physical activity in the normal bone tissue and on the osteoporosis prevention and treatment.

RESUMEN

Efectos de la actividad física en huesos normales y en la prevención y tratamiento de osteoporosis

La osteoporosis es una enfermedad que cada vez más se diagnostica en mujeres y hombres de todo el mundo. Aunque los esteroides sexuales sean importantes en la génesis de la osteoporosis, la inactividad física constituye un factor de riesgo. El ejercicio físico actúa en el hueso de forma directa, vía fuerza mecánica, o indirecta, mediado por factores hormonales. Sin embargo la patogénesis por la que la actividad física mejora la masa ósea todavía no es totalmente conocida. Con base en los resultados que demuestran los efectos benéficos de la actividad física en el tejido

Palavras-chave: Osteoporose. Exercício físico. Osso.

Keywords: Osteoporosis. Exercise. Bone.

Palabras-clave: Osteoporosis. Ejercicio físico. Hueso.

óseo, la práctica de deportes viene siendo indicada cada vez más como medio de prevención y hasta incluso como tratamiento de la osteoporosis. El objetivo de esta revisión es describir los efectos de la actividad física en el tejido óseo normal y en la prevención y tratamiento de la osteoporosis.

INTRODUÇÃO

Com o aumento da expectativa de vida, a osteoporose é uma doença cada vez mais diagnosticada em mulheres e homens de todo o mundo⁽¹⁾. Fala-se muito do papel da deficiência dos esteróides sexuais na gênese da osteoporose, principalmente a da menopausa, mas sabe-se também que a falta de atividade física é um fator de risco importante⁽²⁾.

Seja por ação direta ou indireta, a atividade física apresenta efeito potente e complexo sobre o tecido ósseo, mas os resultados de pesquisa ainda são contraditórios⁽²⁾ e dependentes da frequência, duração e intensidade do exercício. O efeito do exercício sobre alguns ossos, avaliado por densitometria ou por biópsias ósseas, é insuficiente para prover conclusões sobre a resposta de todo o esqueleto ao estímulo físico. Por isso, os estudos histológicos e morfométricos de diferentes ossos e com metabolismos distintos são fundamentais para melhor compreensão do efeito benéfico do exercício físico sobre todo o esqueleto, já que os ossos têm metabolismo diferenciado e podem apresentar respostas distintas aos mais variados estímulos, sejam eles nutricionais, hormonais e físicos.

O objetivo desta revisão é descrever os efeitos da atividade física no tecido ósseo normal e na prevenção e tratamento da osteoporose.

O TECIDO ÓSSEO NORMAL

O osso é um tecido multifuncional constituído por três tipos celulares: os osteoblastos, os osteócitos e os osteoclastos. O primeiro tipo celular deriva-se das células osteoprogenitoras da medula óssea e se localiza na superfície das trabéculas, no canal de Havers do tecido ósseo osteônico e no perióstio, e tem a função principal de sintetizar matriz óssea não mineralizada (aposição óssea)⁽³⁾ constituída por colágeno tipo I, por proteínas não colagênicas (fibronectina, tenascina e osteopontina), por proteínas λ -carboxiladas (osteocalcina e proteína Gla) e por proteoglicanos (sulfato de condroitina), dentre outros⁽⁴⁾. Cerca de 70% da matriz óssea são mineralizados logo após a sua síntese e o restante sofre mineralização gradual⁽⁵⁾.

À medida que a matriz óssea é sintetizada, os osteoblastos ficam envolvidos por ela e passam a ser chamados osteócitos. Essas células têm como função manter a viabilidade do tecido ósseo⁽⁶⁾ e reabsorver a matriz e os minerais do osso pela osteólise osteocítica.

* Setor de Patologia do Departamento de Clínica e Cirurgia Veterinárias da Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, MG.

Recebido em 7/4/05. Versão final recebida em 21/11/05. Aceito em 22/11/05.

Endereço para correspondência: Av. Pres. Antônio Carlos, 6.627, Caixa Postal 567 – 31270-901 – Belo Horizonte, MG, Brasil. Fax: (31) 3499-2230. E-mail: nataliamelo@terra.com.br / serakide@dedalus.lcc.ufmg.br

ca, mecanismo de reabsorção profunda, essencial para manter constantes os níveis de cálcio extracelulares⁽⁷⁾. Os osteócitos se alojam em lacunas no interior do tecido ósseo mineralizado e se comunicam com outros osteócitos e osteoblastos através de projeções intercanaliculares, as junções *gap*⁽⁶⁾. Essas junções são canais intramembranosos formados por proteínas conhecidas como conexinas (Cx) e que promovem a comunicação entre o citoplasma de duas células vizinhas, permitindo a passagem de metabólitos, íons e moléculas sinalizadoras intracelulares, tais como o cálcio e o AMPc⁽⁸⁾.

Os osteoclastos são células multinucleadas derivadas da fusão dos precursores das células mononucleares hematopoéticas com diferenciação dependente dos fatores liberados pelas células da linhagem osteoblástica. Os osteoclastos localizam-se na superfície das trabéculas e dos canais de Havers e no periosteio, alojados nas lacunas de Howship. Sua função principal, quando ativado, é promover a reabsorção óssea por osteoclastia⁽⁹⁾.

Por ser um tecido multifuncional, o osso é responsivo a uma variedade de estímulos, dentre eles, os biológicos, bioquímicos e biomecânicos.

O TECIDO ÓSSEO E A OSTEOPOROSE

O osso é um tecido metabolicamente dinâmico e sua higidez depende do equilíbrio entre os processos anabólicos (aposição) e catabólicos (reabsorção). Sabe-se que a constituição genética, a dieta e os estímulos físicos são fatores que influenciam o metabolismo ósseo, mas o controle efetivo da aposição e da reabsorção ósseas é mediado por hormônios, produtos celulares e pelos constituintes da matriz óssea^(10,11).

O processo catabólico ou reabsorção óssea tem a função vital de manter constantes os níveis de cálcio extracelulares. Já a aposição óssea (síntese e mineralização da matriz óssea) tem dois principais objetivos, que são: repor o tecido ósseo perdido pelo processo catabólico e suprir as necessidades do órgão em se adaptar às condições funcionais. Ao longo da vida do indivíduo, vão sendo acumulados desequilíbrios entre esses dois processos, principalmente em função da isocalcemia⁽¹²⁾. Com a supremacia do processo catabólico, a perda óssea se instala, principalmente se fatores inibidores da neoformação óssea como os inerentes à senescência estiverem associados. Assim, alterações no metabolismo, na absorção de cálcio e no perfil hormonal, principalmente em mulheres após a menopausa, associadas à inatividade física, contribuem para um balanço negativo no equilíbrio da remodelação óssea⁽¹³⁾, tendo a osteoporose como principal consequência^(10,11).

A osteoporose é uma doença metabólica generalizada, caracterizada por menor aposição óssea devido à insuficiência osteoblástica⁽⁵⁾, com redução da massa óssea por unidade de volume e de etiologia multifatorial⁽¹³⁾. É dada muita atenção no que concerne à deficiência dos hormônios sexuais na gênese da osteoporose da menopausa, uma vez que, após, cessada a produção dos hormônios sexuais, a massa óssea da mulher diminui rapidamente nos primeiros 10 anos e lentamente nos anos subsequentes⁽¹⁵⁾, havendo, a cada ciclo de remodelação, menor quantidade de osso formado e maior quantidade de osso reabsorvido^(14,15). O estrógeno e a progesterona atuam na remodelação óssea⁽¹⁴⁾, porém por mecanismos ainda não totalmente elucidados⁽¹⁰⁾. A presença de receptores para estrógeno em osteoblastos e osteócitos sugere efeito direto desse hormônio sobre o tecido ósseo⁽¹⁶⁾. Em relação aos osteoblastos, o estrógeno aumenta a diferenciação dessas células e estimula a síntese e a mineralização da matriz óssea, regulando a expressão de genes que codificam o colágeno tipo I e as proteínas não colagênicas como osteopontina, osteocalcina, osteonectina, etc.⁽¹¹⁾. Além disso, o estrógeno inibe indiretamente a reabsorção óssea ao regular tanto a síntese quanto a liberação de citocinas, prostaglandinas e de fatores de crescimento^(14,15). A

progesterona também participa do metabolismo ósseo, sobretudo da síntese de matriz óssea^(11,17). Ela estimula a proliferação e diferenciação das células osteoprogenitoras⁽¹⁵⁾ e atua nos osteoblastos, regulando a secreção de fatores de crescimento e estimulando a aposição e mineralização ósseas⁽¹¹⁾. Assim, a osteopenia observada na deficiência de progesterona parece ser decorrente da diminuição da aposição óssea^(11,18).

A redução da massa óssea decorrente do hipogonadismo também está relacionada com a diminuição da absorção intestinal de cálcio. O estrógeno tem ação direta sobre a mucosa intestinal e indireta, mediada pela vitamina D⁽¹⁹⁾. Sendo assim, espera-se, na deficiência de estrógeno, diminuição do número de receptores para vitamina D no intestino⁽²⁰⁾ e menor conversão renal da vitamina D inativa em sua forma ativa. Então, no hipogonadismo, há menor formação da proteína ligadora de cálcio, diminuindo sua absorção intestinal⁽²¹⁾.

Os hormônios tireoidianos T3 e T4 controlam o metabolismo ósseo e a homeostasia mineral de indivíduos adultos⁽²²⁾ e, há muitos anos, a relação tireóide-osteoporose vem sendo estudada. Os hormônios tireoidianos, assim como os hormônios sexuais, controlam a expressão de genes, nos osteoblastos, aumentando a atividade da fosfatase alcalina e a produção de colágeno tipo I e das proteínas não colagênicas^(11,17) e de fatores de crescimento semelhantes à insulina⁽¹⁷⁾, elevando subseqüentemente a síntese e a mineralização da matriz óssea⁽²³⁾. Nas hipofunções tireoidianas, há redução do metabolismo geral, o que afeta diretamente o recrutamento, a diferenciação, a maturação e o metabolismo das células responsáveis pela aposição, mineralização e reabsorção ósseas⁽²⁴⁾, com consequente osteoporose⁽¹²⁾. No hipotireoidismo, a diminuição da mineralização da matriz óssea parece ser devida à redução dos valores plasmáticos de cálcio e fósforo⁽²⁵⁾, já que os hormônios tireoidianos (T3 e T4) são importantes no transporte intestinal do cálcio e do fósforo mediado pelo 1,25(OH)₂D₃⁽²⁶⁾.

Não somente fatores hormonais estão envolvidos na gênese da osteoporose; acredita-se que a falta de atividade física seja um fator de risco, uma vez que inúmeros relatos vêm correlacionando inatividade física com perda óssea. Em humanos, foi demonstrada redução de 0,9%/semana do volume ósseo trabecular associado à diminuição de 1,3%/dia da força de contração muscular após imobilização prolongada⁽²⁷⁾. Devido à existência de forte relação entre atividade física, densidade óssea mineral e massa óssea, a atividade física tem sido preconizada como estratégia para impedir a perda óssea e para manter a integridade esquelética⁽²⁸⁾. Contudo, alguns mecanismos pelos quais a atividade física exerce seu efeito no tecido ósseo e pelos quais a inatividade física promove perda óssea ainda não foram esclarecidos.

EFEITO DA ATIVIDADE FÍSICA SOBRE O TECIDO ÓSSEO

A maioria dos pesquisadores concorda que a atividade física apresenta efeito potente e complexo sobre o osso, mas os resultados de pesquisa ainda são contraditórios. Nenhuma alteração, aumento e, até mesmo, redução da massa óssea já foram descritos em ratas submetidas à atividade física⁽²⁹⁾. **Há ainda a comprovação de que, em humanos, exercícios físicos, desenvolvidos nas fases de crescimento e de desenvolvimento, determinam ganho de 7 a 8% de massa óssea no indivíduo adulto, reduzindo substancialmente os riscos de fratura na idade avançada⁽³⁰⁾. É claro que, dependendo do tipo e da intensidade do exercício, os efeitos sobre o tecido ósseo variam, podendo ser deletérios⁽³¹⁾.** A atividade esportiva intensa pode conduzir à osteoporose, ao comprometimento da pulsação do hormônio gonadotrópico (GnRH) e à disfunção gonadal no indivíduo jovem^(30,32) e não proteger a mulher contra a perda óssea da menopausa⁽¹³⁾. Ginastas pré-púberes submetidas a exercício intenso apresentam retardo do crescimento e maior frequência de distúrbios locomotores, além de redução do fator de crescimento semelhante à insulina-1 (IGF-1) e dos hor-

mônios tireoidianos e elevação do cortisol séricos⁽³³⁾. Resultados semelhantes foram observados em ratas na fase de crescimento, submetidas à atividade física de impacto moderado (corrida em esteira). Esses animais apresentaram osteoporose nos ossos nalsais e vértebras torácicas, provavelmente, pela supressão do eixo hipotálamo-hipófise-ovário⁽³⁴⁾.

Há indícios de que a atividade física minimiza a osteopenia decorrente do avançar da idade e do declínio dos esteróides sexuais. Contudo, não são todos os tipos de exercício que promovem efeito benéfico sobre o esqueleto de mulheres na pós-menopausa. Há estudos que demonstram que exercícios com carga de peso moderada como caminhadas, cooper, promovem aumento do conteúdo mineral nos ossos dessas mulheres. Ao contrário, foi observado em mulheres na pós-menopausa, submetidas a exercícios físicos de baixa carga de peso como natação, que são satisfatórios no condicionamento cardiovascular, mas não promovem alteração no conteúdo mineral do esqueleto⁽¹³⁾. A relação da atividade física com os esteróides sexuais na gênese da osteoporose é bastante estudada. Em ratas castradas com osteoporose submetidas, diariamente, a corrida em esteira automática, de forma controlada e sistemática, o exercício físico não somente promoveu ganho de massa óssea, em todo o esqueleto, quando comparada com a quantidade de osso antes de iniciar o exercício, como também fez com que a quantidade de tecido ósseo em alguns sítios do esqueleto se igualasse ou até mesmo superasse a do grupo normal⁽³⁵⁾.

Além disso, também é comprovado que os exercícios físicos, com carga de peso moderada, ajudam na manutenção ou no ganho de massa óssea em mulheres na pós-menopausa⁽³⁶⁾. Nessa mesma fase, a atividade física quase sempre causa efeito anabólico sinérgico, quando associada a um tipo de tratamento convencional da osteoporose⁽²⁾.

A atividade física promove alterações no metabolismo ósseo por efeito direto, via força mecânica, ou indireto, promovido por fatores hormonais^(30,37). A força mecânica, quando aplicada sobre o tecido ósseo, forma sinais endógenos que interferem nos processos de remodelação óssea. Esses sinais são captados por um sistema mecanossensorial no qual o osteócito é a principal célula responsável por traduzir a força mecânica em sinais bioquímicos que regulam o *turnover* ósseo^(8,38). Acredita-se que a deformação celular causada pela força direta sobre a célula, o aumento da pressão intracanalicular provocado pela força dinâmica e o incremento da velocidade do fluxo do fluido intersticial sejam fatores que afetam diretamente o osteócito, sendo esse último o maior estímulo ao osteócito em resposta à carga mecânica. O fluxo de fluido intersticial pelos canalículos ao redor do osteócito parece ser responsável pela deformação da matriz extracelular e por alterações nas membranas celulares⁽⁶⁾. A atividade física também promove aumento das conexões das ramificações canaliculares dos osteócitos, aumentando a viabilidade da matriz óssea⁽³⁵⁾.

No que concerne ainda ao efeito da força mecânica sobre os osteócitos, muito se especula sobre a função autócrina da prostaglandina E2 (PGE2) na regulação das junções *gap* e na expressão da Cx43 na membrana dos osteócitos. Com a aplicação da força mecânica há, no osteócito, a conversão do ácido araquidônico em prostaglandina E2 e a sua liberação atua como fator autócrino⁽⁸⁾, uma vez que já foi relatado, em humanos, aumento de prostaglandina liberada no osso imediatamente após a submissão de uma força mecânica imposta pelo levantamento de peso⁽³⁹⁾. A PGE2 se liga ao seu receptor expresso na membrana do osteócito, elevando as concentrações de AMPc e estimulando a formação da proteína Cx43 e de novas junções *gap*⁽⁸⁾. Contudo, o efeito da prostaglandina sobre o esqueleto é controverso. Geralmente, ela atua como agente anabólico, já que a administração de prostaglandina em culturas de osteoblastos aumenta o número e a atividade dessas células, com conseqüente incremento da síntese de matriz óssea⁽⁴⁰⁾. Porém, seu efeito catabólico estimulando a formação e

a atividade dos osteoclastos também já foi descrito⁽¹⁰⁾. Acredita-se que os efeitos distintos da PGE2 sobre o osso sejam devidos aos seus vários subtipos de receptores, dentre eles o EP1, EP2, EP3 e o EP4, acoplados às proteínas G específicas. A função exata desses receptores sobre a célula óssea, principalmente sobre o osteócito, ainda é desconhecida. Já foi demonstrado que a expressão do receptor EP2 aumenta em resposta ao fluxo de fluido intersticial⁽⁸⁾. Embora já tenha sido descrito que a prostaglandina, *in vivo*, ativa a remodelação óssea, tanto em animais intactos quanto ovariectomizados⁽⁴¹⁾, não se conhece qual seria a participação da prostaglandina como intermediária dos efeitos da atividade física no esqueleto com osteoporose.

Numa avaliação, em todo o esqueleto, do efeito da atividade física no tratamento da osteoporose, foi observado que, após três meses de atividade física, a espessura do osso nasal das ratas com osteoporose, submetidas a atividade física diária, era significativamente maior em relação aos animais com osteoporose sedentários e até mesmo em relação aos animais normais. Contudo, o osso nasal não sofre qualquer tipo de impacto durante o exercício, sugerindo, assim, que o efeito benéfico provocado pela atividade física seja mediado, não somente pela força mecânica, mas também, por hormônios e fatores de crescimento⁽³⁵⁾.

O efeito indireto da atividade física sobre o osso efetivado por fatores hormonais compreende a produção de citocinas e a liberação de fatores de crescimento pelas células ósseas, com conseqüente aumento da atividade osteoblástica⁽³⁰⁾. Além disso, o exercício físico desencadeia uma série de respostas fisiológicas envolvendo o eixo hipotálamo-hipófise-adrenal e hipotálamo-hipófise-gônadas⁽³²⁾. A atividade física estimula a secreção do hormônio de crescimento (GH)^(31,37) que tem efeito anabólico direto ou indireto, via fator de crescimento semelhante à insulina 1 (IGF-1)⁽³⁷⁾. O IGF-1 é uma citocina que estimula a síntese de DNA e conseqüentemente promove a síntese de colágeno pelas células osteogênicas, aumentando a formação de matriz óssea *in vivo*⁽³⁸⁾. Estudos relatam que seis horas após o exercício há aumento dos níveis de RNAm de IGF-1; contudo, há controvérsia sobre a liberação de IGF-1 na atividade física^(31,37). Em seres humanos, postula-se que, mesmo não havendo elevação plasmática, a liberação local de IGF-1 é a responsável pelo efeito anabólico do exercício sobre o tecido ósseo⁽³⁷⁾.

Os hormônios tireoidianos circulantes e a secreção de cortisol⁽³³⁾ também se elevam durante a atividade física. Entretanto, nenhuma menção é feita sobre a participação deles como intermediários do efeito da atividade física no metabolismo ósseo. O mesmo se diz do paratormônio (PTH), cujas concentrações não se alteram ou se elevam durante ou após a atividade física⁽³⁷⁾. Já os esteróides sexuais podem ter sua secreção inibida pela atividade física, com retardo da maturidade sexual⁽⁴²⁾ e, se a atividade for realizada com intensidade inadequada, pode causar hipoestrogenismo e hipoprogesteronismo^(30,32).

O exercício físico não afeta o osso somente como tecido, mas também o osso como órgão, por sua ação nas cartilagens de crescimento. O estresse mecânico regula a homeostasia da cartilagem não somente durante o crescimento endocondral, mas também durante o reparo de fraturas⁽⁴³⁾. O processo de crescimento da cartilagem envolve basicamente três estágios: o primeiro consiste na ativação dos condrócitos em repouso e na produção de colágeno tipo II e de agregan pelas células. O segundo estágio é marcado pela parada da proliferação celular, com maturação dos condrócitos e aumento da síntese de matriz cartilaginosa. O último estágio do crescimento caracteriza-se pela hipertrofia dos condrócitos e síntese de colágeno tipo X. Ainda nesse estágio, os condrócitos entram em apoptose, a matriz óssea é sintetizada sobre o arcabouço cartilaginoso, que posteriormente é removido⁽⁴⁵⁾. O mecanismo pelo qual a força mecânica regula o crescimento da cartilagem, alterando a proliferação, maturação, hipertrofia e apoptose dos condrócitos ainda não foi totalmente esclarecido. Há re-

latos de que a força mecânica promove, na cartilagem, deformações da matriz, efeitos eletrocinéticos, alterações da pressão hidrostática e aumento do fluxo de fluido intersticial⁽⁴⁴⁾. Segundo esses pesquisadores, todos esses fatores seriam importantes no processo de mecanotransdução do sinal mecânico. Há relatos, também, de que canais iônicos, principalmente os de cálcio, seriam responsáveis em transmitir o sinal mecânico até a célula, estimulando a proliferação, maturação e hipertrofia dos condrócitos, e que o controle da abertura e fechamento desses canais iônicos seria feito pela deformação da matriz de colágeno causada pelo estresse mecânico⁽⁴⁴⁾.

EFEITO DA ATIVIDADE FÍSICA SOBRE A MEDULA ÓSSEA

O osso, como órgão, é composto por várias células mesenquimais; dentre elas estão os osteoblastos, os condrócitos, os mio-blastos e as células do estroma da medula, incluindo os adipócitos⁽⁴⁶⁾. Acredita-se que todas essas linhagens celulares sejam originadas de células progenitoras comuns, chamadas de células-tronco do estroma da medula óssea (MSCs). O tecido ósseo está em constante renovação durante a vida de um indivíduo e este processo requer o recrutamento e a proliferação de células-tronco com capacidade para se diferenciar em osteoblastos, os quais irão sintetizar e mineralizar a matriz óssea. As MSCs fornecem células osteoprogenitoras e há na literatura comprovação de que transplantes de células da medula na epífise de ossos longos de camundongos promoveram repopulação de células com capacidade para se diferenciarem em osteoblastos funcionais⁽⁴⁷⁾, o que reafirma a importância das células do estroma da medula na diferenciação osteoblástica.

Os principais fatores que estimulam a diferenciação de células da medula em células osteoprogenitoras têm sido alvo de pesquisas. Embora nem todos os fatores que estimulam a medula óssea no fornecimento de células ósseas sejam conhecidos, já se sabe que a prostaglandina E2⁽²⁸⁾, o hormônio do crescimento, o IGF1 e as proteínas morfogenéticas do osso (BMPs) são fatores importantes para o recrutamento de células osteoprogenitoras da me-

dula⁽⁴⁶⁾. Além disso, estudos recentes mostraram que culturas de células do estroma da medula óssea, *in vitro*, submetidas à estimulação mecânica, apresentam maior diferenciação para células capazes de produzir matriz óssea⁽⁴⁸⁾. Resultado semelhante foi observado, *in vivo*, no qual a atividade física promoveu, no esqueleto osteopênico, hiperplasia osteoblástica e aumento da razão medula óssea vermelha / medula óssea amarela⁽³⁵⁾. A atividade física aumenta a velocidade dos fluidos intracanaliculares por entre os osteócitos e conseqüentemente eleva os níveis de prostaglandina E2⁽³⁹⁾, que apresenta ação autócrina importante no osso, estimulando a diferenciação das células do estroma da medula em células osteoprogenitoras⁽⁸⁾.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Embora alguns resultados sejam contraditórios, a literatura não deixa dúvidas quanto aos efeitos benéficos da atividade física sobre o tecido ósseo, tanto em indivíduos normais quanto na prevenção e tratamento da osteoporose. Os mecanismos pelos quais a atividade física estimula a diferenciação osteoblástica a partir das células do estroma da medula óssea devem ser melhor elucidados. Aliás, esse é um campo de pesquisa promissor, principalmente com o aumento da expectativa no que concerne ao uso de células-tronco para o tratamento de doenças. Uma vez elucidados os fatores e mecanismos pelos quais a atividade física aumenta a massa óssea em indivíduos osteopênicos, terapêuticas mais adequadas podem ser desenvolvidas para o tratamento de indivíduos com osteoporose, principalmente daqueles que possuem restrições para a prática de atividade física ou de mulheres na pós-menopausa, já que a restrição quanto ao uso da reposição hormonal vem aumentando a cada dia, devido aos amplos efeitos colaterais.

Todos os autores declararam não haver qualquer potencial conflito de interesses referente a este artigo.

REFERÊNCIAS

1. Notomi T, Okimoto N, Okazaki Y, Nakamura T, Suzuki M. Tower climbing exercise started 3 months after ovariectomy recovers bone strength of the femur and lumbar vertebrae in aged osteopenic rats. *J Bone Miner Res* 2003;18:140-9.
2. Mosekilde L, Thomsen JS, Orhii PB, McCarter RJ, Meijia W, Kalu DN. Additive effect of voluntary exercise and growth hormone treatment on bone strength assessed at four different skeletal sites in an aged rat model. *Bone* 1999;24:71-80.
3. Mackie EJ. Osteoblast: novel roles in orchestration of skeletal architecture. *Int J Biochem Cell Biol* 2003;35:1301-5.
4. Robey PG. The biochemistry of bone. *Biol Metab Clin North Am* 1989;18:859-902.
5. Nunes IJ, Nunes VA. Doenças metabólicas do osso. *Cad Tec Esc Vet UFMG* 1988;3:1-66.
6. Tate MK, Adamson JR, Tami AE, Bauer TW. The osteocytes. *Int J Biochem Cell Biol* 2004;36:1-8.
7. Cilliname DM. The role of osteocytes in bone regulation: mineral homeostasis versus mechanoreception. *J Musculoskelet Neuronal Interact* 2002;2:242-4.
8. Cherian PP, Cheng B, Gu S, Sprague E, Bonewald LF, Jiang JX. Effects of mechanical strain on the function of gap junctions in osteocytes are mediated through the prostaglandin EP2 receptor. *J Biol Chem* 2003;278:43146-56.
9. Boyle WJ, Simonet WS, Lacey DL. Osteoclast differentiation and activation. *Nature* 2003;423:337-42.
10. Raisz LG. Physiology and pathophysiology of bone remodeling. *Clin Chem* 1999;45:1353-8.
11. Bland R. Steroid hormone receptor expression and action in bone. *Clin Sci* 2000;98:217-40.
12. Ribeiro AFC, Serakides R, Ocarino NM, Nunes VA. Efeito da associação hipotireoidismo-castração no osso e nas paratireóides de ratas adultas. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2004;48:525-34.
13. Sinaki M. Exercise and osteoporosis. *Arch Phys Med Rehabil* 1989;70:220-9.
14. Hillard TC, Stevenson JC. Role of oestrogen in the development of osteoporosis. *Calcif Tissue Int* 1991;49:S55-9.
15. Ishida Y, Tertinegg I, Heersche JNM. Progesterone and dexamethasone stimulate proliferation and differentiation of osteoprogenitors and progenitors for adipocytes and macrophages in cell populations derived from adult rat vertebrae. *J Bone Miner Res* 1996;11:921-30.
16. Tomkinson A, Gevers EF, Wit JM, Reeve J, Noble BS. The role of estrogen in the control of rat osteocyte apoptosis. *J Bone Miner Res* 1998;13:1243-50.
17. Bilezikian JP, Raisz LG, Rodan GA. Principles of bone biology. San Diego: Academic Press, 1996;1398p.
18. Serakides R. Relação tireóide, gônadas e metabolismo ósseo em ratas adultas hipertireóideas e eutireóideas (Tese, Doutorado em Ciência Animal). Belo Horizonte, Escola de Veterinária, UFMG, 2001;90p.
19. Colin EM, Van Den Bemd GH, Van Aken M, Christakos S, De Jonge HR, Deluca HF, et al. Evidence for involvement of 17 beta-estradiol in intestinal calcium absorption independent of 1,25-dihydroxyvitamin D3 level in the rat. *J Bone Miner Res* 1999;14:57-64.
20. Liel Y, Shany S, Smirnoff P, Schwartz B. Estrogen increases 1,25-dihydroxyvitamin D receptors expression and bioreponse in the rat duodenal mucosa. *Endocrinology* 1999;140:280-5.
21. Schwartz B, Smirnoff P, Shany S, Liel Y. Estrogen controls expression and bioreponse of 1,25-dihydroxyvitamin D receptors in the rat colon. *Mol Cell Biochem* 2000;203:87-93.
22. Williams GR, Robson H, Shalet SM. Thyroid hormone actions on cartilage and bone: interactions with other hormones at the epiphyseal plate and effects on linear growth. *J Endocrinol* 1998;157:391-403.
23. Serakides R, Nunes VA, Ocarino NM, Nascimento EF. Efeito da associação hipertireoidismo-castração no osso de ratas adultas. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2004;48:875-84.

24. Banovac K, Koren E. Triiodothyronine stimulates the release of membrane-bound alkaline phosphatase in osteoblastic cells. *Calcif Tissue Int* 2000;67:460-5.
25. Cross HS, Pölzleitner D, Peterlik M. Intestinal phosphate and calcium absorption: joint regulation by thyroid hormones and 1,25-dihydroxyvitamin D3. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1986;113:96-103.
26. Cross HS, Peterlik M. Differentiation-dependent expression of calcitriol actions of absorptive processes in cultured chick intestine: modulation by triiodothyronine. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1991;124:679-84.
27. Krolner B, Toft B. Vertebral bone loss: unheeded side effect therapeutic bed rest. *Clin Sci* 1983;64:537-40.
28. Mo A, Yao W, Li C, Tian X, Su M, Ling Y, et al. Bipedal stance exercise and prostaglandin E2 (PGE2) and its synergistic effect in increased bone mass and in lowering the PGE2 dose required to prevent ovariectomized-induced cancellous bone loss in aged rats. *Bone* 2002;31:402-6.
29. Bourrin S, Genty C, Palle S, Gharib C, Alexandre C. Adverse effects of strenuous exercise: a densitometric and histomorphometric study in the rat. *J Appl Physiol* 1994;76:1999-2005.
30. Henderson NK, White CP, Eisman JA. The roles of exercise and fall risk reduction in the prevention of osteoporosis. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1998; 27:369-87.
31. Wallace J D, Cuneo RS, Lundberg PA, Rosen T, Jorgensen JOL, Longobardi S, et al. Responses of markers of bone and collagen turnover to exercise, growth hormone (GH) administration, and GH withdrawal in trained adult male. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:124-33.
32. Warren MP, Perlroth NE. The effects of intense exercise on the female reproductive system. *J Endocrinol* 2001;170:3-11.
33. Jahreis G, Kauf E, Frohner G, Schmidt HE. Influence of intensive exercise on insulin-like growth factor 1, thyroid and steroid hormones in female gymnasts. *Growth Regul* 1991;1:95-9.
34. Guimaraes CV, Borges LS, Rocha CC, Ocarino NM, Cardoso TGS, Marubayashi U, Serakides R. Atividade física em ratas durante o crescimento causa osteoporose em ossos não submetidos ao impacto mecânico direto. *Arq Bras Med Vet Zootec* 2005;57(Supl 1):127.
35. Ocarino NM. Atividade física no tratamento da osteoporose: histomorfometria do esqueleto axial e apendicular de ratas (Dissertação, Mestrado em Medicina Veterinária). Belo Horizonte, Escola de Veterinária, UFMG, 2004;78p.
36. Berard A, Bravo G, Gauthier P. Meta-analysis of the effectiveness of physical activity for the prevention of bone loss in postmenopausal women. *Osteoporos Int* 1997;7:331-7.
37. Brahm H, Piehl-Aulin K, Ljunghall S. Net fluxes over working thigh of hormones, growth factors and biomarkers of bone metabolism during short lasting dynamic exercise. *Calcif Tissue Int* 1997;60:175-80.
38. Nomura S, Yamamoto TT. Molecular event caused by mechanical stress in bone. *Matrix Biol* 2000;19:91-6.
39. Thorsen K, Kristoffersson AO, Lerner H, Lorentzon RP. In situ microdialysis in bone tissue- stimulation of prostaglandin E2 release by weight-bearing mechanical loading. *J Clin Invest* 1996;98:2446-9.
40. Baylink TM, Mohan S, Fitzsimmons RJ, Baylink DJ. Evaluation of signal transduction mechanisms for the mitogenic effects of prostaglandin E2 in normal human bone cells in vitro. *J Bone Miner Res* 1996;10:1413-8.
41. Juliani MH, Souza GM, Klein C. cAMP stimulation of Dictyostelium discoideum destabilizes the mRNA for 117 antigen. *J Biol Chem* 1990;265:9077-82.
42. Pellerin-Massicotte J, Brisson GR, St-Pierre C, Rioux P, Rajotte D. Effect of exercise on the onset of puberty, gonadotropins, and ovarian inhibin. *J Appl Physiol* 1987;63:1165-73.
43. Kim YJ, Sah RL, Grodzinsky AJ, Plaas AH, Sandy JD, et al. Mechanical regulation of cartilage biosynthetic behavior: physical stimuli. *Arch Biochem Biophys* 1994; 31:1-12.
44. Sah RL, Grodzinsky AJ, Plaas AH, Sandy JD. Effects of tissue compression on the hyaluronate-binding properties of newly synthesized proteoglycans in cartilage explants. *Biochem J* 1990;267:803-8.
45. Wu QQ, Chen Q. Mechanoregulation of chondrocyte proliferation, maturation and hypertrophy: ion-channel dependent transduction of matrix deformation signals. *Exp Cell Res* 2000;256:383-91.
46. Yamaguchi A, Komori T, Suda T. Regulation of osteoblast differentiation mediated by bone morphogenetic proteins, hedgehogs, and Cbfa1. *Endocr Rev* 2000;21:393-411.
47. Olmsted-Davis EA, Gugala Z, Camargo F, Gannon FH, Jackson K, Kienstra KA, et al. Primitive adult hematopoietic stem cells can function as osteoblast precursors. *Medical Sci* 2003;100:15877-82.
48. Mauney JR, Sjøstorm S, Blumberg J, Horan R, O'Leary JP, Vunjak-Novakovic G, et al. Mechanical stimulation promotes osteogenic differentiation of human bone marrow stromal cells on 3-D partially demineralized bone scaffolds *in vitro*. *Calcif Tissue Int* 2004;74:458-68.