

## USO DE BIFOSFONATOS EM LESÕES OSTEOARTICULARES EM EQUINOS

Bernardo Perácio Sales\*<sup>1</sup>, Ana Clara Silva dos Santos<sup>1</sup>, Gabriela de Souza Sales Gomes<sup>1</sup>, Júlia Gabriely de Souza Freitas<sup>1</sup>, Maria Clara Viana Cirilo<sup>1</sup>, Isabella Eduardo da Silva<sup>2</sup> e Ana Luisa Soares de Miranda<sup>3</sup>.

<sup>1</sup>Discente no Curso de Medicina Veterinária – Universidade Federal de Minas Gerais – UFMG – Belo Horizonte/MG – Brasil – \*Contato: bperaciosales@uol.com.br

<sup>2</sup>Discente no programa de residência integrada da EV - UFMG – Belo Horizonte/MG – Brasil

<sup>3</sup>Docente do curso de Medicina Veterinária – Universidade Federal de Minas Gerais – UFMG – Belo Horizonte/MG – Brasil

### INTRODUÇÃO

Doenças osteoarticulares envolvem uma grande casuística dentro da clínica de equinos. Diversos cavalos são acometidos por essas afecções, principalmente, aqueles que desempenham função atlética. E nessa categoria, lesões osteoarticulares representam um limitante na performance desses animais. A prevenção, o diagnóstico e o tratamento são fundamentais nesses casos, visando desempenho e bem-estar.

Para o tratamento de osteoartrites (OA), fármacos conhecidos como bifosfonatos, se apresentam como uma opção segura e eficiente, quando indicados de forma correta pelo médico veterinário. Sua história se iniciou em 1960 quando eram utilizados para tratar doenças ósseas relacionadas à reabsorção óssea excessiva<sup>5</sup>. Desde então, outros mecanismos de ação foram descobertos e sabe-se que outras afecções podem ser tratadas por eles<sup>5</sup>. O objetivo deste trabalho é realizar uma revisão de literatura sobre o uso e mecanismo de ação dos bifosfonatos em lesões osteoarticulares em equinos.

### MATERIAL ou MATERIAL E MÉTODOS

Para a confecção deste trabalho foram usados 6 artigos, acessados via plataforma sciencedirect, google acadêmico e Equine Veterinary Journal. Os artigos foram selecionados segundo relevância, atualidade e proximidade com o tema abordado. Além disso, foram utilizados dois livros como referência para o trabalho.

### RESUMO DE TEMA

O osso é uma estrutura dinâmica e a remodelação óssea é um processo fisiológico<sup>3,4</sup>. A reciclagem óssea ocorre com frequência, mas para que aconteça da forma correta deve haver uma homeostase óssea. Quando um osso sofre uma pressão crescente, ela é impedida de causar danos devido a resistência e tenacidade desse osso. Porém, quando essa pressão supera essa capacidade de defesa, ocorre uma injúria. Fármacos que são usados para modulação do metabolismo ósseo podem ser benéficos a depender do caso. E nesse grupo entram os bifosfonatos.

Os bifosfonatos começaram a ser utilizados em 1960, em lesões com excessiva reabsorção óssea. Sabe-se que eles podem incorporar a hidroxiapatita livre à estrutura do osso e podem inibir a ação de osteoclastos, os quais promovem reabsorção óssea<sup>1,3,5,7</sup>. Porém, além da ação sobre o metabolismo ósseo, essa classe de fármacos atua sobre a mediação da dor óssea e pode atuar com função anti-inflamatória, analgésica e imunomoduladora<sup>5</sup>. Os equinos estão sujeitos a lesões osteoarticulares, relacionadas a fadiga, microdanos, traumas e ineficiência metabólica e alguns bifosfonatos já foram liberados para o tratamento dessas afecções<sup>5</sup>.

Os bifosfonatos se caracterizam como compostos orgânicos formados por ligações carbono e fósforo. Essa condição confere uma propriedade de forte ligação a íons divalentes, como os íons de cálcio e, por isso, conseguem se ligar aos cristais de hidroxiapatita que ficam expostos durante o processo de remodelação óssea<sup>1,2,3,4,5</sup>. Os bifosfonatos vão se diferenciar no seu modo de ação de acordo com o grupo que fazem parte. Eles podem ser simples ou compostos. Os bifosfonatos simples não possuem nitrogênio na sua formação e tem como exemplares o etidronato, clodronato e tiludronato. Já os bifosfonatos compostos possuem nitrogênio na sua composição e possui como exemplares o alendronato, pamidronato e olpadronato. Além disso, os BFs nitrogenados possuem atuação extra esquelética, em macrófagos residentes<sup>5</sup>. Em termos de afinidade mineral, o tiludronato é aquele com maior capacidade de ligação à hidroxiapatita, seguido do ibandronato e alendronato<sup>1</sup>.

Os bifosfonatos assim que administrados são rapidamente ligados ao tecido ósseo e sofrem um constante processo de liberação e reabsorção, o que é chamado de reciclagem óssea<sup>3</sup>. Não possuem boa absorção oral e normalmente são administrados via intravenosa lenta ou intramuscular. O início da reabsorção óssea é influenciada pela dose total administrada, sendo que a longo prazo o nível de inibição da reabsorção óssea atinge uma fase estacionária e não possui um caráter progressivo<sup>1,5</sup>.

A inibição da reabsorção osteoclastica é o principal efeito dos BFs, porém outros efeitos têm sido estudados como a atividade anti-inflamatória, analgésica e imunomoduladora. O tiludronato mostrou eficiência na diminuição da liberação de óxido nítrico e citocinas pró inflamatórias relacionadas a macrófagos ativados<sup>3</sup>. Além disso, o tiludronato inibe as metaloproteinases, que estão relacionadas à dor e a danos causados nos osteoclastos, o que é positivo para o bem estar do animal<sup>3</sup>. Essas propriedades vão ser importantes para diminuir os efeitos negativos da osteoartrite. Poucas elucidações foram feitas sobre a atuação dos bifosfonatos no osso subcondral, mas sabe-se que os efeitos sistêmicos vão atuar na articulação<sup>3</sup>.

Em relação à atuação celular, os BFs podem atuar nos osteoclastos, osteoblastos e osteócitos. Nos osteoclastos, após os BFs serem endocitados, eles vão possuir dois mecanismos de ação de acordo com a sua estrutura. Os BFs simples ou não nitrogenados vão formar uma espécie de “ATP citotóxico” que se acumula no citoplasma do osteoclasto, levando-o à apoptose<sup>1</sup>. Já os BFs compostos ou nitrogenados vão levar a um prejuízo da sobrevivência dos osteoclastos por meio de modificações pós-traducionais de proteínas reguladoras. Sobre os osteócitos e osteoblastos, os BFs inibem a apoptose dessas células<sup>1</sup>, o que é benéfico pensando em alterações esqueléticas com reabsorção óssea.

Outros efeitos positivos dos bifosfonatos envolvem a relação imunogênica através da regulação da secreção de moléculas inflamatórias pelos macrófagos, pelo poder condroprotetor na inibição da secreção de metaloproteinases da matriz e mediação da secreção de IL-1 por condrocitos e células sinoviais<sup>1</sup>. No entanto, efeitos adversos sistêmicos pelos BFs também foram relatados na literatura, como a hipocalcemia após o tratamento e a irritação gastrointestinal no uso prolongado destes fármacos, devendo haver compreensão sobre todos os efeitos da sua administração<sup>1</sup>.

Atualmente no mercado existem duas moléculas disponíveis para uso na medicina equina: tiludronato, o Tildren (CEVA) e o clodronato, o osphos (DECHRA). Esses medicamentos são dose dependentes, administrados via intravenosa lenta, possuindo relatos de administração via perfusão regional e intra-articular<sup>1</sup>. Pelos efeitos condroprotetores, moduladores de dor e auxiliar na reparação de microdanos no osso subcondral, os BFs são utilizados no tratamento de lesões osteoarticulares<sup>6</sup>, possuindo indicações para tratamento de outras afecções como entesopatia do ligamento suspensor do boleto<sup>1,3,5</sup>. Tem-se bem relatado o tratamento com BFs na síndrome do navicular, osteoartrite társica, entesopatia do ligamento suspensor, osteoartrite do esqueleto axial, cistos ósseos, lesões subcondrais e desordens de fragilidade óssea<sup>1,5</sup>.

A síndrome do navicular é uma doença degenerativa crônica e progressiva, de etiologia multifatorial que possui como elemento central o osso navicular, mas que pode ter qualquer elemento da tróclea do pé envolvida, causando dor e claudicação nos animais afetados<sup>1,7,8</sup>. Áreas de intensa remodelação óssea, principalmente no osso navicular são encontradas, o que corrobora a atuação dos bifosfonatos. Estudos já relataram que o uso de BFs melhorou o grau de claudicação de animais com síndrome do navicular<sup>1</sup>. A osteoartrite társica, também conhecida como esparavão ósseo, envolve um processo inflamatório relacionados a remodelação, traumas ósseos, lises e osteófitos. Estudos também demonstraram a melhora da claudicação em animais com esparavão ósseo após 2 meses de tratamento com tiludronato<sup>1</sup>. Casos de



## XII Colóquio Técnico Científico de Saúde Única, Ciências Agrárias e Meio Ambiente

entesopatia, lesões no local de inserção de tendões e ligamentos, assim como casos de sesamoidite apresentam locais de osteólise e alargamento dos canais vasculares, o que justifica o uso de BF's. Também já foram relatados uso dessa classe de fármacos no tratamento de lesões ortopédicas no esqueleto axial<sup>1</sup>. Lesões ortopédicas ao longo da coluna vertebral levam a problemas de locomoção e flexibilidade, principalmente em cavalos atletas. Estudos mostraram que animais tratados com BF's mostraram melhora na flexibilidade de animais que apresentaram osteoartrite axial<sup>1</sup>. Outro relato apontado está relacionado a Doença da fragilidade óssea, uma condição progressiva e debilitante relacionada à atividade anormal de osteoclastos. Nesses casos, a atuação dos BF's foi positiva e houve melhora da dor e da claudicação de uma osteoartrite.

7. Chris Riggs, 2019. "Bisphosphonates: Why the Drama?". World Equine Veterinary Association.

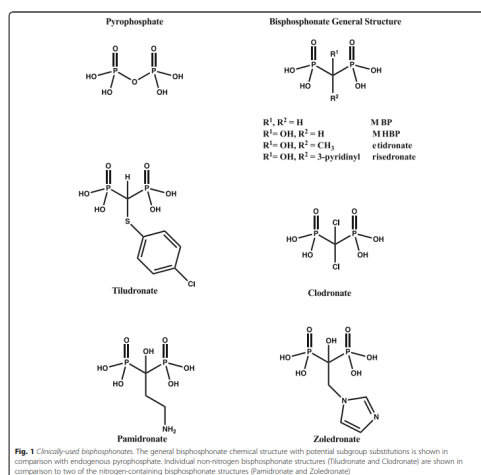
8. FLOYD, Andrea; MANSMANN, Richard. **Equine Podiatry-EBook**. Elsevier Health Sciences, 2007.

APOIO:



Estudos em Medicina Interna Equina

UFMG UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS



**Figura 1:** Estrutura química de alguns componentes da classe dos Bifosfonatos. Fonte: Mitchell, Alexis, et al. 2019

### CONSIDERAÇÕES FINAIS

A partir do exposto nesta revisão de literatura, os bifosfonatos, especialmente o tiludronato, que aparece como a principal opção do mercado, foram positivos no tratamento de diversas afecções, sendo uma delas a osteoartrite. O efeito sobre a reabsorção óssea é bem conhecido, porém ainda há mais a elucidar sobre outras ações que esses fármacos possam ter no metabolismo. A modulação da dor óssea e os efeitos analgésicos ainda precisam ser mais discutidos na literatura. As informações sobre o tempo de tratamento e a forma como ele deve ser administrado também necessitam de especificações. Entretanto, é certo que o uso de BF's possui efeitos benéficos potenciais e que o seu uso quando indicado por um Médico Veterinário da forma correta traz efeitos positivos em lesões de osteoartrite.

### REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Soto, Silvina Andrea, Angelina Chiappe Barbará. "Bisphosphonates: pharmacology and clinical approach to their use in equine osteoarticular diseases." *Journal of Equine Veterinary Science* 34.6 (2014): 727-737.
2. Kamm, Lacy, Wayne McIlwraith, and Chris Kawcak. "A review of the efficacy of tiludronate in the horse." *Journal of equine veterinary science* 28.4 (2008): 209-214.
3. Vasconcelos, Joana. "A utilização de bifosfonatos em lesões ósseas de equinos e o papel da ressonância magnética na decisão terapêutica". 2020. 52. Relatório final de estágio - Universidade do Porto, 2020.
4. Mitchell, Alexis, et al. "Bisphosphonate use in the horse: what is good and what is not?." *BMC Veterinary Research* 15.1 (2019): 211.
5. Yocom, Alicia, et al. "Review of the mechanism of action and use of bisphosphonates in horses". *Journal of Equine Veterinary Science* 127 (2023)
6. REED, Stephen M.; BAYLY, Warwick M.; SELLON, Debra C. **Equine Internal Medicine-E-Book**. Elsevier Health Sciences, 2017.