

UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA "JÚLIO DE MESQUITA FILHO"

FACULDADE DE CIÊNCIAS - CAMPUS BAURU

DEPARTAMENTO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS

BACHARELADO EM CIÊNCIAS BIOLÓGICAS

RAFAELA APARECIDA DOS REIS COUTO

**ESTUDO DA INTERVENÇÃO LOCAL DE BISFOSFONATOS NO
TRATAMENTO DE OSTEOPENIA OU OSTEOPOROSE**

Bauru

Dezembro/2023

RAFAELA APARECIDA DOS REIS COUTO

**ESTUDO DA INTERVENÇÃO LOCAL DE BISFOSFONATOS NO
TRATAMENTO DE OSTEOPENIA OU OSTEOPOROSE**

Trabalho de conclusão de curso apresentado à
Faculdade de Ciências da Universidade Estadual
Paulista “Júlio de Mesquita Filho” para obtenção do
título de bacharel em Ciências Biológicas sob
orientação do Prof. Dr. Paulo Noronha Lisboa Filho.

Bauru
Dezembro/2023

C871e

Couto, Rafaela Aparecida dos Reis

Estudo da intervenção local de bisfosfonatos no tratamento de osteopenia ou osteoporose. / Rafaela Aparecida dos Reis Couto. -- Bauru, 2023

36 p. : il., tabs., fotos

Trabalho de conclusão de curso (Bacharelado - Ciências Biológicas) - Universidade Estadual Paulista (Unesp), Faculdade de Ciências, Bauru

Orientador: Paulo Noronha Lisboa Filho

1. Revisão bibliográfica. 2. Osteoporose. 3. Medicamentos. 4. Alendronato. 5. Biovidro. I. Título.

Sistema de geração automática de fichas catalográficas da Unesp. Biblioteca da Faculdade de Ciências, Bauru. Dados fornecidos pelo autor(a).

Essa ficha não pode ser modificada.

RAFAELA APARECIDA DOS REIS COUTO

**ESTUDO DA INTERVENÇÃO LOCAL DE BISFOSFONATOS NO
TRATAMENTO DE OSTEOPENIA OU OSTEOPOROSE**

Trabalho de conclusão de curso apresentado à Faculdade de Ciências da Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” para obtenção do título de bacharel em Ciências Biológicas.

Orientador: Prof. Paulo Noronha Lisboa Filho

Bauru, 07 de dezembro de 2023.

Banca examinadora:

Prof^o Dr. Wallance Moreira Pazin
Faculdade de Ciências – UNESP – Bauru/SP

Prof^a Dr.^a Paola Ferreira da Silva
Faculdade de Ciências – UNESP – Bauru/SP

Prof^o Dr. Paulo Noronha Lisboa Filho
Faculdade de Ciências – UNESP – Bauru/SP

AGRADECIMENTOS

Agradeço a UNESP/Bauru, e toda a equipe de profissionais, técnicos, docentes e colaboradores.

Agradeço ao meu orientador, professor Paulo Noronha, por toda a paciência, confiança e aprendizado, fico muito feliz por ter o conhecido e carrego uma enorme admiração e carinho.

Agradeço imensamente à minha mãe, Sidneia, por se esforçar tanto, trabalhando duro para me agraciar com uma vida confortável e ter estado ao meu lado em todos os momentos. Obrigada por ser tão compreensiva comigo e ser minha conselheira oficial, sua alegria sempre me deixa mais feliz e sua força me inspira.

Sou eternamente grata ao meu pai, Francisco, pelo constante apoio financeiro e sua confiança. Agradeço por sua dedicação me levando ao horto florestal de nossa cidade todos domingos, nesse momento eu era uma pequena bióloga artista, pois o meu pai me ensinou. Sou imensamente grata aos meus queridos pais e suas orações, vocês são meu alicerce.

Grata pelas atividades de entretenimento que aprendi e realizei ao longo desses anos de graduação, como fazer crochê, ouvir músicas novas, jogar *videogames*, desenhar e brincar com meu cachorrinho Bidu. Isso tudo foi de suma importância para que eu não parasse de estudar e me esforçar.

Meus sinceros agradecimentos a todas as amigas e amigos da minha cidade natal querida Bebedouro-SP, por simplesmente gostarem da minha companhia e se divertirem comigo. Obrigada amigas do ensino médio: Ana, Marina, Maria Paula e Isabela pelos encontros fazendo receitas com morangos.

Um agradecimento especial, Bruna, por ler cartas de tarot para mim e me dizer para ter paciência, já que tudo daria certo.

Somente tenho a agradecer às amigas queridas que me acompanharam desde o começo da graduação: Katienny, Julia, Fernanda e Luisa, sempre me divirto com vocês. Agradeço também ao meu recente amigo Davi, por todo apoio e ajuda, e a melhor colega de quarto, Rebeca, por todas as conversas e pipoca no final da tarde. Vocês são incríveis, obrigada pela amizade.

Finalmente, só tenho a agradecer a todas as pessoas que contribuíram positivamente para a minha trajetória pessoal e acadêmica e por todas as oportunidades que fizeram com que eu realizasse esse sonho e crescesse como ser humano.

“Per scientiam ad justitiam”
Magnus Hirschfeld

RESUMO

A osteoporose é uma condição caracterizada pela diminuição da densidade mineral óssea, afetando predominantemente mulheres na pós-menopausa devido à redução nos níveis de estrógeno, essencial para a absorção de cálcio. No entanto, a terapia hormonal, uma opção comum para enfrentar esse problema, torna-se impraticável por causa de seus efeitos colaterais, como o aumento do risco de câncer de mama, limitando sua utilização ao longo de vários anos. Diante desse cenário, os bisfosfonatos emergem como uma alternativa viável. Esses medicamentos exibem uma elevada afinidade pelos íons de cálcio, desempenhando um papel crucial na preservação da saúde óssea. No entanto, é importante destacar que, infelizmente, os bisfosfonatos não estão isentos de efeitos colaterais, especialmente quando administrados oralmente, o que pode levar a complicações como irritação gastrointestinal. Portanto, este estudo propõe uma revisão abrangente que se concentra na exploração de sistemas de ação local para os bisfosfonatos, com ênfase em estratégias de *drug delivery*. A análise se baseia em estudos recentemente publicados sobre o tema, buscando compreender de forma aprofundada como esses sistemas podem oferecer benefícios terapêuticos significativos na gestão da osteoporose, minimizando potenciais efeitos adversos associados à administração oral convencional desses medicamentos. Resultados promissores foram identificados no contexto do sistema de ação local de medicamentos, como o alendronato de sódio. Contudo, para consolidar e avançar nessa abordagem terapêutica, é imperativo que se realizem um número mais substancial de pesquisas *in vivo*, pois é crucial para validar os dados promissores obtidos em experimentos *in vitro*, permitindo uma transição mais confiável para possíveis aplicações clínicas. Estas investigações proporcionarão um esclarecimento valioso acerca da eficácia, segurança e possíveis desdobramentos clínicos desses métodos.

Palavras-chave: revisão bibliográfica, osteoporose, medicamentos, alendronato, biovidro.

ABSTRACT

Osteoporosis is a condition characterized by a decrease in bone mineral density, predominantly affecting postmenopausal women due to a decline in estrogen levels, which are essential for calcium absorption. However, hormonal therapy, a common option to address this issue, becomes impractical due to its side effects, such as an increased risk of breast cancer, limiting its use over several years. In this scenario, bisphosphonates emerge as a viable alternative. These medications exhibit a high affinity for calcium ions, playing a crucial role in preserving bone health. However, it is important to note that, unfortunately, bisphosphonates are not without side effects, especially when administered orally, which can lead to complications such as gastrointestinal irritation. This study proposes a comprehensive review focusing on exploring local action systems for bisphosphonates, with an emphasis on drug delivery strategies. The analysis is based on recently published studies on the subject, seeking to understand in-depth how these systems can offer significant therapeutic benefits in managing osteoporosis while minimizing potential adverse effects associated with the conventional oral administration of these medications. Promising results have been identified in the context of the local action system of medications, such as sodium alendronate. However, to consolidate and advance this therapeutic approach, it is imperative to conduct a more substantial number of in vivo studies. This is crucial to validate the promising data obtained in in vitro experiments, enabling a more reliable transition to potential clinical applications. These investigations will provide valuable insights into the effectiveness, safety, and potential clinical implications of these methods.

Keywords: literature review, osteoporosis, medications, alendronate, bioglass

Lista de Figuras

Figura 1- Comparação estrutural dos bisfosfonatos nitrogenados Alendronato de Sódio e o Ácido Zoledrônico.....	10
Figura 2 - Componentes do osso longo.....	14
Figura 3 - Componentes estruturais do tecido ósseo.....	15
Figura 4 - Células associadas do osso.....	16
Figura 5 - Relação entre os genes Bsp (a), Spp1 (b) e Bglap (c) à deposição de hidroxiapatita na matriz óssea.....	27

Lista de Quadros

Quadro 1 - Classificação dos métodos de tratamento para osteoporose existentes.....	17
Quadro 2 - Componentes da pergunta da pesquisa via anagrama de PICOS.....	21
Quadro 3 - Termos de busca e frequência de publicações encontrada.....	22

Lista de Abreviaturas e Siglas

ALN	alendronato
N-BPs	bisfosfonatos nitrogenados
THM	tratamento hormonal na menopausa
TiO ₂	dióxido de titânio

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	9
1.1. Contexto.....	9
1.2. Justificativa.....	10
1.3. Pergunta da pesquisa.....	11
1.4. Objetivos.....	11
2. REFERENCIAL TEÓRICO.....	12
2.1. Estrutura óssea.....	12
2.2. Células do tecido ósseo.....	14
2.3. Ossificação.....	15
2.4. Remodelação óssea.....	16
2.5. Métodos para tratamento de osteoporose.....	17
2.6. Métodos de liberação local.....	18
2.7. Enxerto ósseo.....	19
2.8. Biovidros.....	19
3. METODOLOGIA.....	21
3.1. Escolha das fontes.....	21
3.2. Coleta de dados.....	22
4. ANÁLISE DOS RESULTADOS.....	24
4.1. Alendronato de sódio.....	24
4.2. Integralização de enxerto ósseo com outros compostos.....	26
5. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	28
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	29

1. INTRODUÇÃO

1.1. Contexto

A osteoporose, por definição de Tu *et al.* (2018), é uma doença caracterizada pela baixa densidade de massa óssea (BMD), o que ocasiona o aumento de risco de fraturas no nesse tecido e, desta forma, prejudica a qualidade de vida e, até mesmo, aumenta a chance de mortalidade. Já a osteopenia, de acordo com Silva (2018), é uma condição que precede o quadro de osteoporose, em que a densidade mineral do osso é menor que o nível considerado normal (com valores entre -1 e 2,5). Em contrapartida, a referência anterior afirma que a osteopenia não é considerada perigosa, uma vez que nem sempre progride no quadro de osteoporose, a qual é diagnosticada quando a densidade mineral óssea cai abaixo do valor de -2,5. Dessa forma, esses índices representam a desregulação da maquinaria celular presente nos ossos e para o diagnóstico são feitas análises de imagem para identificar a diminuição da densidade mineral óssea ou fraturas vertebrais assintomáticas avaliando localizações ósseas recomendadas (Kanis *et al.*, 1994)

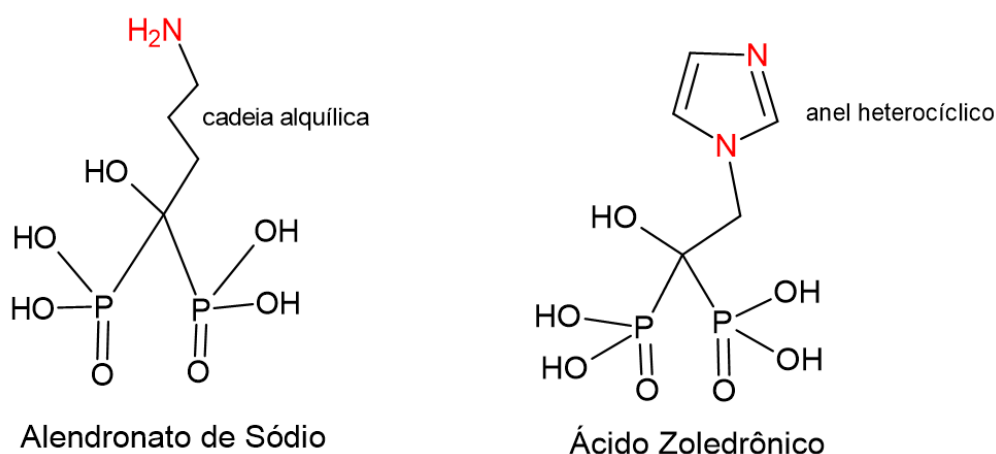
No que relaciona ao tratamento da osteoporose, os bisfosfonatos são amplamente empregados, segundo Kanis *et al.* (2019), uma vez que apresentam uma ação robusta na redução do recrutamento e da atividade dos osteoclastos, que são células envolvidas na reabsorção óssea, resultando na diminuição de sua apoptose. A perda óssea ocasionada por essa reabsorção pode acarretar a condição osteoporótica e os bisfosfonatos atuam contra esse processo (Rogers, 2003), auxiliando na formação dos ossos.

Dessa forma, essas moléculas podem ser divididas em bisfosfonatos sem nitrogênio (não N-BPs) e os bisfosfonatos que contêm nitrogênio (N-BPs), com os mecanismos de ação variando de acordo com o tipo de molécula (Qayoom *et al.*, 2018). Dentre os não N-BPs, destacam-se o Ácido Etidrônico, ou Etidronato, e o Ácido Clodrônico, ou Clodronato Dissódico, os quais são amplamente utilizados ainda que possuam uma baixa capacidade antirreabsortiva, ou seja, uma atuação menor em inibir a reabsorção óssea (Qayoom *et al.*, 2018). Já entre os N-BPs, o Ácido Pamidrônico, ou Pamidronato Dissódico, e o Alendronato de Sódio contêm um nitrogênio primário em sua cadeia alquílica; já o Ibandronato e o Olpadronato apresentam nitrogênio terciário em sua cadeia alquila. Há também o Ácido Risedrônico e o Ácido Zoledrônico, que se destacam no tratamento de doenças relacionadas a perda óssea uma vez que possuem o átomo de nitrogênio em seu anel heterocíclico (Qayoom *et al.*, 2018), como demonstrado na Figura 1, resultando em agentes antirreabsortivos mais potentes que os demais, isso por conta da relação da presença do nitrogênio na composição com a inibição da reabsorção óssea, já que quanto maior a cadeia lateral com o átomo N,

maior será a sua potencialidade e por isso medicamentos como o Ácido Zoledrônico foram desenvolvidos com o intuito de aumentar a potencialidade com menos efeitos colaterais (Zen, Filho, 2014). Em específico, esses últimos bisfosfonatos possuem dez mil vezes mais potência relativa em relação aos outros (Ballantyne, 2016).

Nesse sentido, para otimizar o uso dos bisfosfonatos, os implantes combinados a eles são uma ótima alternativa para uma melhor regeneração óssea. Os implantes como o biovidro 45S5 exibe excelente bioatividade, além de possuir uma alta biocompatibilidade e degradabilidade, o que favorece o processo de osteocondução e osteoindução, contribuindo significativamente para a reconstrução de ossos já fraturados. Os bisfosfonatos revestidos com implantes de vidro bioativo apoiaram as células osteoblásticas formadoras de osso e inibiram as células osteoclásticas (Thavornnyutikarn *et al.*, 2019).

Figura 1- Comparação estrutural dos bisfosfonatos nitrogenados Alendronato de Sódio e o Ácido Zoledrônico.



Fonte: Elaborado pelo autor.

1.2. Justificativa

Considerando que os riscos de desenvolvimento de osteoporose aumentam com a retirada de estrogênio durante a menopausa, é intuitivo pensar na reposição do hormônio para o tratamento da doença, já que ele é responsável pela fixação de cálcio. Infelizmente, estudos como o de Nelson *et al.* (2002) demonstraram que esse tipo de abordagem possui muitos riscos, como na incidência de acidente vascular cerebral e câncer de mama com cinco ou mais anos de uso. Porém, em pesquisas mais recentes, como no trabalho de Pinkerton (2018), foi possível criar uma visão menos rígida sobre o tratamento hormonal na menopausa.

(THM), visando uma avaliação da idade como um requisito para determinar a forma de tratamento utilizada e, dessa forma, diminuir os riscos (Yong; Logan, 2021). Nesse sentido, é preciso realizar o THM com cautela, principalmente após os 60 anos, pois há um risco maior de desenvolver câncer de mama (Le Ray *et al.*, 2012) e, a partir desse momento, os bisfosfonatos são preferíveis para a continuação do tratamento.

Os bisfosfonatos são análogos sintéticos não hidrolisados de pirofosfatos inorgânicos (PPi) que é um polifosfato natural comumente encontrado na urina e soro (Qayoom *et al.*, 2018). A capacidade de se ligarem a cátions como o Ca^+ (cálcio), que são equivalentes, é atribuída a sua semelhança com a estrutura do polifosfato natural (P-O-P) (Rogers, 2008) e o fato de que os bisfosfonatos apresentam um carbono como ponte entre os dois fosfatos (P-C-P) auxilia na ligação deles com as superfícies minerais dos ossos, principalmente quando se trata de locais com alta taxa de remodelação (Masarachia *et al.*, 1996).

Entre as vias de administração dos bisfosfonatos, destacam-se a via oral e parenteral. A forma oral é a mais comum por conta de sua tolerância geral. Porém, nessa via, os bisfosfonatos são menos absorvidos no trato gastrointestinal, com 1% a 2%, o que os tornam menos biodisponíveis no local desejado (Qayoom *et al.*, 2018). Foi observado também uma irritação gastrointestinal superior causada por bisfosfonatos nitrogenados (zoledronato). Para contornar a situação, há a administração parenteral, porém, o método tem mostrado sintomas de gripe transitórios e, por vezes, graves mas auto limitados em 10% a 15% das mulheres osteoporóticas tratadas por meio do zoledronato (Reid *et al.*, 2002).

As dosagens de bisfosfonatos podem ser feitas diária, semanal ou mensalmente e a forma de administração oral tem o custo menor. Porém, nos casos em que os riscos de fratura são maiores, o ácido zoledrônico intravenoso anual é mais eficiente, apesar de seu maior preço (Anthamatten; Parish, 2019). De acordo a pesquisa de Reid e colaboradores em 2002, o ácido zoledrônico administrado anualmente produz efeitos na remodelação óssea e densidade óssea mais que equivalentes aos obtidos com doses orais diárias de bisfosfonatos, sugerindo que o uso anual intravenoso de bisfosfonatos, apesar de seu maior custo, pode ser um tratamento eficaz para a osteoporose pós-menopáusia. No Brasil o uso de bisfosfonatos é garantido aos pacientes gratuitamente pelo Sistema Único de Saúde (SUS), que por meio de critérios específicos, têm acesso a medicamentos como o Ácido Zoledrônico (BACCARO *et al.*, 2015).

No entanto, a literatura recente, como no artigo de Shaocheng e colaboradores, em 2017, apontou os efeitos a longo prazo dos bisfosfonatos com o surgimento de microfissuras nos ossos dos pacientes estudados; além disso, o uso a longo prazo de bisfosfonatos pode causar um quadro de osteonecrose, além de fraturas femorais atípicas (Kishimoto *et al.*,

2019). Dessa forma, por se tratar de efeitos colaterais significativos e conclui-se que a duração do tratamento deve ser observada. Para contornar esses problemas, o uso dos bisfosfonatos em implantes locais é uma alternativa para que haja um controle a respeito de sua liberação.

Diante do exposto, a pesquisa sobre a utilização de bisfosfonatos de ação local é importante para identificar um tratamento mais eficaz e menos danoso ao paciente, além de causar o aumento da biodisponibilidade em comparação com a administração oral do medicamento e, assim, maximizar sua eficiência.

1.3. Pergunta da pesquisa

Por meio do contexto fornecido, esta monografia formula a seguinte questão de pesquisa: “Qual a eficiência da ação local dos bisfosfonatos para o tratamento de mulheres com osteoporose?”.

1.4. Objetivos

O objetivo principal, portanto, consiste em analisar artigos científicos por meio de uma revisão sistemática, a partir de uma base de dados confiável, de tal forma que haja um entendimento recente acerca dos métodos de administração dos bisfosfonatos no tratamento da osteoporose em mulheres, principalmente na pós-menopausa, e se eles, assim como outros medicamentos são viáveis para o tratamento local da doença.

2. REFERENCIAL TEÓRICO

2.1. Estrutura óssea

O tecido ósseo é um importante tecido conjuntivo formado por células e por uma matriz extracelular orgânica mineralizada. Nesta matriz, há uma grande quantidade de fibras de colágeno do tipo I associadas a um sal de fosfato de cálcio, o qual confere aos ossos dureza e resistência à deformação e à torção (Junqueira; Carneiro, 2023).

Do ponto de vista macroscópico, é possível classificar os ossos de acordo com diversas características, tais como sua função, por exemplo o suporte de peso; a forma, sendo longos, curtos ou planos; e, ainda, o mecanismo de formação, por exemplo a ossificação endocondral ou a ossificação intramembranosa (An; Martin, 2003). Os do tipo longo abrangem os membros, como tíbia, fêmur, rádio, ulna e úmero. Já os ossos planos englobam a totalidade dos ossos do crânio, além do esterno, escápula e os ossos da pelve (Nanci, 2019).

Em um tecido ósseo, o interior das epífises, que correspondem às extremidades de um osso longo, é do tipo denominado osso esponjoso que é revestido na superfície por uma delgada camada de osso compacto, chamado também de osso cortical, a qual pode ser visto na Figura 2. Já na região da diáfise, ou seja, o comprimento do osso longo, é integralmente composta por osso compacto (Junqueira; Carneiro, 2023).

Todos os ossos são estruturados com uma densa camada externa de tecido ósseo compacto e uma cavidade medular central que é, de forma geral, preenchida por uma medula óssea vermelha ou amarela, a qual é interrompida na região limitante dos ossos longos (osso esponjoso). Tanto o osso trabecular quanto o osso compacto apresentam respostas metabólicas distintas (Nanci, 2019).

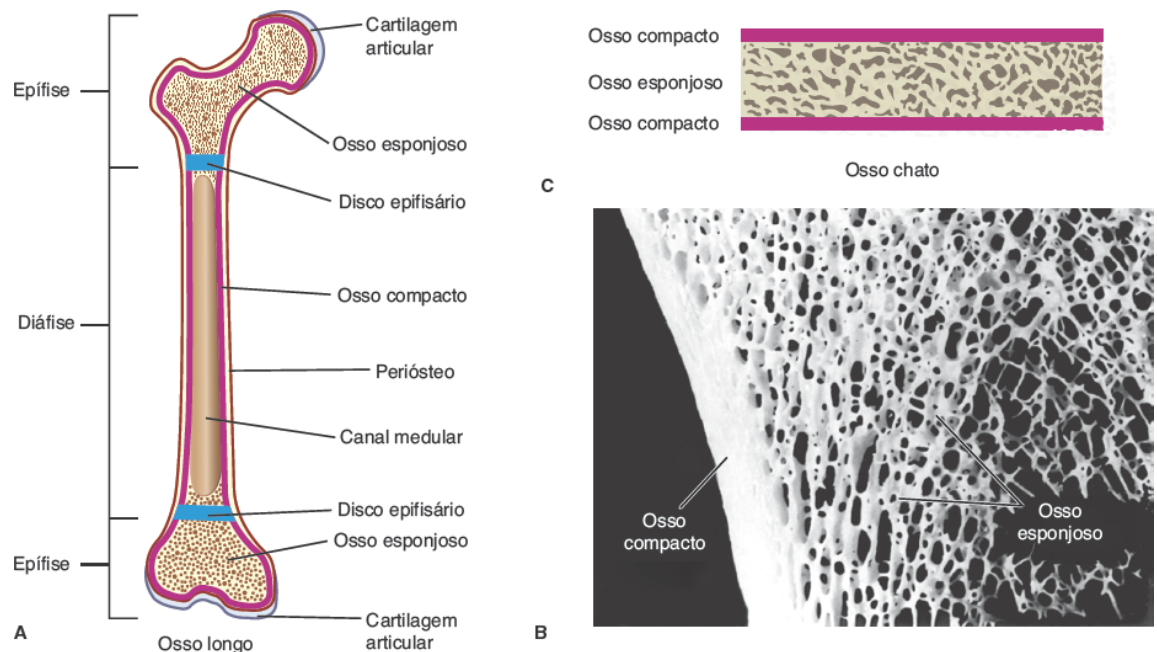
O osso, seja em sua forma compacta ou trabecular, apresenta uma organização histológica composta por lamelas ósseas, as quais pode-se observar na Figura 3. Existem três tipos principais de lamelas: circunferenciais, concêntricas e intersticiais. As lamelas circunferenciais proporcionam suporte estrutural por estarem na extensão interna e externa do osso adulto. Já as lamelas concêntricas correspondem à maior parte do tecido ósseo compacto e formam unidades morfofuncionais chamadas ósteons, ou sistemas de Havers. Por fim as lamelas intersticiais estão em meio a lamelas concêntricas e preenchem seus espaços (Nanci, 2019).

Os canais de Havers, que estão no centro de cada ósteon, apresentam interconexão através dos canais de Volkmann, os quais simultaneamente veiculam vasos sanguíneos, instituindo, desse modo, uma complexa malha vascular no tecido ósseo compacto. Esta intrincada organização laminar confere ao tecido ósseo maturado uma notável robustez,

sustentação e uma rede vascular eficaz, desempenhando, conseqüentemente, um papel fundamental na integral funcionalidade do tecido no contexto do esqueleto adulto (Nanci, 2019).

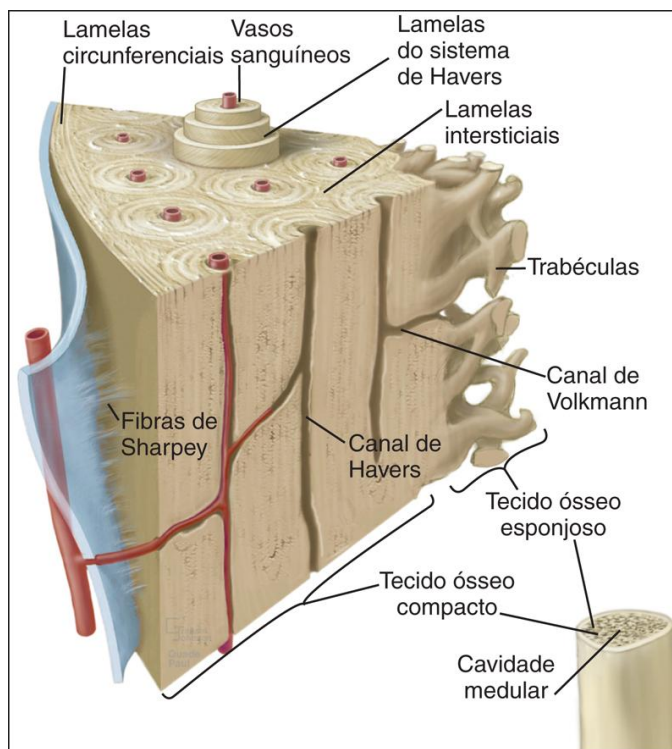
Já no que diz respeito às células que constituem esse tecido, elas são classificadas de acordo com suas diferentes linhagens. Dentre as linhagens estão as células osteoblásticas, como as células osteoprogenitoras. Essas se diferenciam em osteoblastos e, esses se diferenciam em osteócitos. Há também as células da linhagem osteoclástica, a qual é composta por osteoclastos, os quais participam de processos essenciais para o metabolismo do tecido e que são de suma importância para a contextualização deste artigo e, portanto, serão melhor abordadas em seguida.

Figura 2 - Componentes do osso longo



Fonte: Adaptada de Junqueira e Carneiro (2023).

Figura 3 - Componentes estruturais do tecido ósseo



Fonte: Adaptada de Nanci (2019).

2.2. Células do tecido ósseo

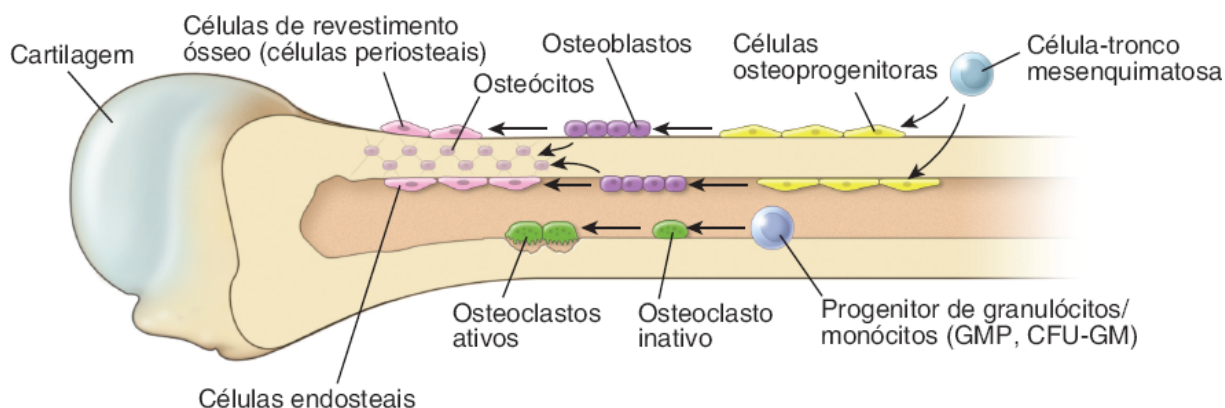
As células que compõem o tecido ósseo são responsáveis pela metabolização e contínua modificação de sua estrutura. Dessa forma, inicialmente, há as células osteoprogenitoras, como o nome sugere, elas originam os osteoblastos por meio de processos de mitose nos períodos de crescimento do tecido. Em momentos de repouso essas células são reservatórias e podem iniciar atividade quando motivadas por fraturas ou inflamações nos ossos (Junqueira; Carneiro, 2023).

Nesse sentido, os osteoblastos, que são gerados pelas células osteoprogenitoras, como demonstrado na figura 4, são as principais ferramentas formadoras dos ossos devido à sua atividade na síntese e secreção dos componentes orgânicos da matriz óssea, como o colágeno tipo I, outros tipos de colágeno, proteínas não colágenas, glicosaminoglicanos, proteoglicanos e glicoproteínas; essas células desempenham um papel essencial. Elas também produzem fatores de crescimento, como IGF, PDGF, bFGF e TGF-beta, que exercem influência sobre a função de outras células no tecido ósseo (Junqueira; Carneiro, 2023).

Já os osteócitos são osteoblastos que passaram a ser inteiramente envolvidos por matriz óssea sintetizada e situam-se no interior do tecido ósseo. Eles compõem cerca de 95% das células do tecido ósseo (Junqueira; Carneiro, 2023).

Os antagonistas dos produtos de células osteoprogenitoras são os osteoclastos, pois eles são responsáveis por desfazer a matriz óssea no processo denominado reabsorção (Junqueira; Carneiro, 2023).

Figura 4 - Células associadas do osso



Fonte: Adaptada de Pawlina (2021).

A formação e atividade dos osteoclastos é regulada por diversas moléculas, incluindo o fator estimulante de colônias de macrófagos (M-CSF), o ligante do receptor de ativação do fator nuclear kappa B (NF- κ B) (RANKL), e a osteoprotegerina (OPGL ou TRANCE). O M-CSF desempenha um papel crucial no estágio inicial do desenvolvimento dos osteoclastos. Por sua vez, o RANKL, integrante da família do fator de necrose tumoral (TNF), se conecta aos receptores RANK nos precursores de osteoclastos, desencadeando, assim, o processo de formação. (An; Martin, 2003).

2.3. Ossificação

Como citado na seção 2.1, os ossos podem ser classificados por suas diversas características, inclusive tratando do seu modo de formação, sendo eles a ossificação intramembranosa ou a endocondral. A ossificação endocondral começa durante a gestação, na formação dos osteoblastos a partir da diferenciação das células mesenquimais. Os osteoblastos são responsáveis por secretar o osteóide, uma matriz orgânica composta principalmente por colágeno tipo I e proteoglicanos (Ovalle, 2014). Além disso, eles liberam fosfatase alcalina, que estimula a mineralização do osteóide, resultando na precipitação de sais de cálcio e fosfato inorgânicos e na formação de cristais de hidroxiapatita, que é um mineral abundante na matriz óssea (Ovalle, 2014). Durante o processo de ossificação, os osteoblastos ficam presos na matriz e se tornam osteócitos e assim, pequenas ilhas de tecido ósseo são formadas, conhecidas também como trabéculas, onde os osteoblastos se organizam,

sintetizando matriz óssea orgânica (Ovalle, 2014).

Já a ossificação endocondral trata-se de uma réplica dos ossos já existentes utilizando cartilagem hialina para a formação dos ossos adultos. Segundo Ovalle (2014), O primeiro dos dois ou mais centros de ossificação aparece na diáfise do modelo cartilaginoso.

Quando os ossos estão se formando, o processo começa quando células mesenquimais na superfície da região mediana do modelo cartilaginoso se diferenciam em osteoblastos, que sintetizam matriz orgânica óssea (Katchburian, 2023). Essa matriz é mineralizada e forma um cilindro ósseo ao redor do pericôndrio (tecido que envolve a cartilagem) e, dessa forma, vasos e células indiferenciadas do tecido que rodeia o modelo cartilaginoso penetram na região interna e central da cartilagem, substituindo a cartilagem por tecido ósseo (Katchburian, 2023).

2.4. Remodelação óssea

A substituição do tecido ósseo antigo por um novo é denominada renovação ou remodelação óssea. No esqueleto adulto, essa reconstrução e reabsorção é coordenada a partir dos osteoblastos e osteócitos e quando essa a perda óssea supera a sua síntese o quadro pode acarretar na osteoporose, foco deste artigo. A renovação ocorre em áreas focalizadas distintas, que compreendem conjuntos de células conhecidas como unidades multicelulares básicas ou unidades de remodelação óssea. A sequência de eventos nestes locais anatômicos temporários e em constante evolução é composta por cinco fases: ativação, reabsorção, reversão, formação e repouso (Nanci, 2019).

Na etapa de reabsorção, ocorre a remoção do tecido ósseo, formando uma lacuna de reabsorção. Fatores gerados pelos osteoclastos, pelas células mononucleares na fase de reversão, ou liberados a partir da matriz óssea reabsorvida desencadeiam a fase de formação. Durante essa fase, a lacuna é preenchida com novo tecido ósseo produzido pelos osteoblastos recrutados localmente. À medida que esses osteoblastos amadurecem, passam a gerar mais osteoprotegerina e menos RANKL, resultando na redução das interações RANK/RANKL. Esse processo inibe a atividade dos osteoclastos, possibilitando que os osteoblastos preencham novamente a lacuna de reabsorção. Notavelmente, a fase de formação tem uma duração consideravelmente maior em comparação com as fases de reabsorção e reversão combinadas. Os osteócitos desempenham um papel crucial ao "perceber" a necessidade de remodelação e transmitir sinais através de sua extensa rede canalicular para os compartimentos dos osteoclastos e osteoblastos (Nanci, 2019).

2.5. Métodos para tratamento de osteoporose

Além dos bisfosfonatos, há outros recursos terapêuticos utilizados, como os hormônios, citados na seção 1.2. A calcitonina, o estrógeno, assim como os moduladores seletivos do receptor de estrógeno (SERMs) são medicamentos classificados como inibidores de reabsorção óssea, incluindo também os inibidores de RANKL e os próprios bisfosfonatos (Ma *et al.*, 2023). Outra categoria importante são os promotores de formação óssea, a título de ilustração pode-se citar o hormônio paratireoidiano, assim como seus análogos. O Quadro 1 generaliza esses medicamentos usados clinicamente.

Quadro 1 - Classificação dos métodos de tratamento para osteoporose existentes

Classificação	Fármaco	Forma de utilização	Mecanismo de ação
Bisfosfonatos	Alendronato	Oral	Liga-se especificamente à hidroxiapatita no osso e inibe a atividade dos osteoclastos, impedindo a reabsorção óssea
	Risedronato	Oral	
	Zoledronato	Parenteral	
Hormônio	Calcitonina	Parenteral/ Nasal	Liga-se aos receptores de calcitonina nos osteoclastos e inibe a atividade dessas células.
Moduladores seletivos do receptor de estrógeno (SERMs)	Raloxifeno	Oral	Ativa ou inibe as respostas das citocinas mediadas pelo receptor de estrogênio, inibindo a reabsorção óssea
	Bazedoxifeno	Oral	
Inibidores de RANKL	Denosumabe	Parenteral	Interferindo na ligação do RANKL ao seu receptor RANK, inibindo especificamente a diferenciação e maturação dos osteoclastos
	Ranelato de Estrôncio	Oral	Os íons de estrôncio podem potencializar a síntese de DNA de pré-osteoblastos e promover a multiplicação de osteoblastos, aumentar a expressão de osteoprotegerina nos osteoblastos e inibir a reabsorção óssea.

Análogos do hormônio paratireóide	Teriparatide	Parenteral	Ativa seletivamente a via de sinalização do receptor do tipo 1 do hormônio paratireoideiano e estimula a formação óssea mediada pelos osteoblastos
	Abaloparatita	Parenteral	
Inibidores de esclerostina	Romosozumabe	Parenteral	Inibem a atividade da osteosclerostina, promovem a formação óssea e inibem a reabsorção óssea.
Suplementos nutricionais	Cálcio	Oral	O primeiro mensageiro na via de transdução de sinal, promovendo indiretamente a formação óssea
	Vitamina D		
	Calcitriol		

Fonte: Adaptado de Ma *et al.* (2023).

2.6. Métodos de liberação local

Os sistemas *drug delivery* são muito utilizados, pois são uma alternativa para a utilização de medicamentos, reduzindo os efeitos colaterais associados ao uso oral e ainda melhorando sua eficiência. Porém, há dificuldades relacionadas à engenharia intrincada e complexa dos tecidos ósseos, sendo necessário um alto custo para a produção dos materiais além de um risco de infecções. Por conta disso, estudos clínicos enfrentam desafios para serem abordados em maior escala na literatura (Ma *et al.*, 2023).

As estratégias utilizadas atualmente para transferências medicamentosas para ação local incluem sistemas de medicamentos *drug delivery* micro ou nano partículas. Em medicamentos pouco solúveis, uma alternativa são emulsões utilizadas para solubilizar fármacos supersaturados. Além disso, a modificação de superfície nanocarreadores que podem realizar sua entrega direcionada.

Dentre as estratégias, há as nanopartículas de hidroxiapatita que possuem vantagens como sua alta biocompatibilidade, além de propriedades estáveis e afinidade com os ossos; porém, essas nanopartículas possuem uma baixa biodegradabilidade, dessa forma há uma redução de e dissolução imprevisíveis in vivo, segundo Choi *et al.* (2021). Outra estratégia de *drug delivery* são os lipossomos que possuem alta solubilização e biocompatibilidade, além de ser biodegradável e reduzir os efeitos colaterais. Porém, há altos custos de produção, além de sua suscetibilidade ser reconhecida pelo sistema de fagocitose mononuclear (Shamar;

Agrawal, 2021).

2.7. Enxerto ósseo

O enxerto ósseo é uma ferramenta indispensável e amplamente empregada em campos médicos, desde cirurgias ortopédicas até na odontologia, para reconstrução maxilo-mandibular. Esses materiais desempenham um papel crucial no processo de reparo ósseo. Eles promovem o preenchimento do defeito e a formação de novo osso por meio de três mecanismos biológicos fundamentais: osteogênese, osteoindução e osteocondução (Lima, 2013).

A osteogênese, que refere-se à capacidade das células vivas do próprio enxerto de formar um novo tecido no leito receptor. Este processo é fundamental para assegurar a integração bem-sucedida do enxerto, pois as células enxertadas continuam ativas e contribuem para a formação de um novo osso. Já a osteoindução, representa a propriedade de formação de um novo osso pelas células presentes no leito receptor. Essas células respondem a sinais bioquímicos do enxerto, desencadeando o processo de regeneração óssea. Por fim, a osteocondução envolve a produção de novo osso pela proliferação e migração celular ao longo da superfície do enxerto. As células do leito receptor são estimuladas a se multiplicar e migrar, formando um ambiente propício para o desenvolvimento do novo tecido ósseo. A osteocondução desempenha, assim, um papel fundamental na orientação e suporte do crescimento ósseo, contribuindo para a consolidação eficaz do enxerto no local desejado (Lima, 2013).

Além disso, os enxertos ósseos podem ser classificados por sua natureza, sendo os alogênicos, os quais são retirados do corpo do paciente em uma área doadora e transferidos para uma área receptora no mesmo corpo; os exógenos, onde o enxerto é retirado de uma espécie diferente do receptor, como animais bovinos; e os aloplásticos que completamente sintéticos, como as biocerâmicas. Estes últimos são considerados melhores, pois há menor chance de serem objetos de transmissão de doenças, além de dispensarem um doador (Silva, 2018). É nesse momento que os materiais como biovidro se tornam relevantes no contexto de regeneração óssea.

2.8. Biovidros

Ao longo da história, a principal finalidade dos biomateriais tem sido a substituição de tecidos doentes ou danificados. Na primeira geração, esses biomateriais foram cuidadosamente escolhidos para serem o mais bioinertes possível, visando minimizar a

formação de tecido cicatricial na interface com os tecidos hospedeiros. A descoberta dos vidros bioativos em 1969 marcou um avanço significativo, proporcionando pela primeira vez uma alternativa de segunda geração que permitia a formação de uma ligação eficaz entre o implante e os tecidos hospedeiros. Já o biovidro ascendeu como um biomaterial de terceira geração por suas propriedades de regeneração e reparo de tecidos usando as propriedades de ativação gênica (Hench, 2006).

A formulação do biovidro mais famoso, o *Bioglass 45S5*, incorpora os principais elementos encontrados no tecido ósseo, como Ca, P e Na, na forma de óxidos, além do SiO₂. Adicionalmente, o biovidro apresenta duas classes que indicam sua bioatividade: classe A e B, tendo elas propriedades de osteoindução e osteocondução, respectivamente (Hench, 2006).

Materiais osteoindutores possuem uma capacidade abundante de aderir aos tecidos e, além disso, apresentam altos índices de bioatividade. Nesse sentido, o *Bioglass 45S5* possui um alto IB e, por isso, é considerado um biovidro de classe A (Silva, 2018). Nos materiais desta classe há também a osteocondução, fazendo com que eles sejam mais eficientes resultando tanto na migração do osso ao longo de sua interface, quanto na formação ativa de novo osso. Isso é causado por conta das reações rápidas que ocorrem na superfície do vidro bioativo, que envolvem a dissolução iônica de Si, Ca, P e Na, gerando respostas intracelulares e extracelulares do campo de interação com o ambiente fisiológico (Hench, 2006).

Em confronto com os materiais bioativos de classe A, os de classe B possuem apenas a osteocondução com reações mais lentas e respostas predominantemente extracelulares na interface com o ambiente biológico. Por ter uma liberação mínima de íons e uma resposta mais externa do que interna, os biovidros dessa categoria são menos ágeis para a correção e formação mais laboriosa do tecido ósseo (Hench, 2006).

3. METODOLOGIA

A presente monografia trata-se de uma revisão sistemática da literatura. Uma revisão, como destacam Brizola e Fantin (2016), desempenha um papel crucial na definição do problema de pesquisa, além de servir como um guia na busca por novas direções investigativas relacionadas a esse problema específico. Os autores também ressaltam que um artigo elaborado sob essa modalidade é valioso para evitar abordagens infrutíferas. Em outras palavras, ao realizar uma revisão da literatura, o pesquisador tem a oportunidade de explorar caminhos inexplorados, identificar trabalhos já realizados e, assim, adotar uma abordagem diferenciada. Isso evita que o pesquisador redunde em informações já conhecidas, tornando sua pesquisa mais significativa e relevante.

A pergunta norteadora da pesquisa é relevante quando o pesquisador, após uma análise crítica do momento atual da produção científica sobre a temática escolhida, consegue observar lacunas, consensos e controvérsias sobre o tema e inserir o seu objeto de pesquisa de forma distinta se comparada a outras publicações. Neste artigo, a pergunta da pesquisa foi estabelecida seguindo o método de PICOS, o qual pode ser visto no Quadro 2 e que é amplamente utilizado para a formular indagações de pesquisa analítica.

Após a formulação da pergunta, as seguintes etapas foram dispostas para início da análise: escolha das fontes, coleta de dados e organização dos principais dados obtidos.

Quadro 2 - Componentes da pergunta da pesquisa via anagrama de PICOS

Descrição	Abreviação	Componentes da pergunta
População	P	mulheres com osteoporose
Intervenção	I	bisfosfonatos de ação local
Comparação	C	medicamentos de uso oral e parenteral
Desfecho	O	reação
Tipo de Estudo	S	experimentais (in vitro e in vivo) e de revisão

Fonte: Elaborado pelo autor.

3.1. Escolha das fontes

Este estudo baseou-se unicamente em fontes publicadas em inglês e, dado o seu contexto nas áreas de saúde, a abordagem inicial envolveu o uso de descritores provenientes

da literatura biomédica, além da utilização das palavras chaves adequadas para o tema proposto.

Inicialmente, partiu-se utilizando a base de dados “Public Medline” (PubMed), pesquisando termos gerais em inglês sobre o tema como *osteoporosis* (osteoporose) e *osteopenia* (osteopenia) e, em seguida, termos mais aprofundados sobre os fármacos e tratamento como *estrogen* (estrogênio), *bisphosphonates* (bisfosfonatos) e, logo após isso, palavras-chaves ainda mais rebuscadas acerca do assunto como *Bioglass* (Biovidro), *local action* (ação local) e *drug delivery* (transferência de medicamento). Desta forma, foi possível combinar os termos e chegar a um resultado mais acurado e distinto das publicações gerais publicadas sobre a osteoporose.

3.2. Coleta de dados

A busca foi realizada no intervalo de tempo de 2018-2023, ou seja, focando nos últimos cinco anos para uma abordagem recente, através da base de dados PubMed utilizando palavras chaves acerca do tema, as quais podem ser vistas no Quadro 3.

Quadro 3 - Termos de busca e frequência de publicações encontrada

Termos de Busca	Resultados
“Osteoporosis” AND “Bisphosphonates”	2,212
“Bisphosphonates” AND “Local Action”	27
“Bisphosphonates” AND “Bioglass”	3
“Osteoporosis” AND “Bisphosphonates” AND “Local Action” *	11
“Osteoporosis” AND “Bisphosphonates” AND “Bioglass”	1
“Osteoporosis” AND “Bisphosphonates” AND “Drug Delivery”	76
“Bisphosphonates” AND “Drug Delivery”	271

Fonte: Elaborado pelo autor.

A partir dos resultados obtidos com cada pesquisa foi possível selecionar o conjunto de termos de buscas: “Osteoporosis”, “Bisphosphonates” e “Local Action”, em que os artigos eram mais apropriados para a pesquisa, por meio de uma leitura analítica. Nesta

leitura, foi possível excluir artigos que não tratavam do tema central de bisfosfonatos locais. No total de onze artigos, três foram escolhidos para integrar esse estudo, sendo eles:

- 1) KLARA, J.; LEWANDOWSKA-ŁAŃCUCKA, J. How Efficient are Alendronate-Nano/Biomaterial Combinations for Anti-Osteoporosis Therapy? An Evidence-Based Review of the Literature. **International Journal of Nanomedicine**, v. 17, p. 6065–6094, 2022.
- 2) MOSQUEIRA, L. et al. In vitro effects of the co-release of icariin and strontium from bioactive glass submicron spheres on the reduced osteogenic potential of rat osteoporotic bone marrow mesenchymal stem cells. **Biomedical Materials**, v. 15, n. 5, p. 055023, jul. 2020.
- 3) KLARA, J. et al. Towards Controlling the Local Bone Tissue Remodeling—Multifunctional Injectable Composites for Osteoporosis Treatment. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 24, n. 5, p. 4959, 4 mar. 2023.

Outros dois trabalhos que não resultaram das pesquisas foram incluídos como escopo para a realização deste estudo, já que foram estudados anteriormente no decorrer da produção desta monografia e foram considerados relevantes para a pesquisa:

- 1) ALBANO, C. S. et al. Biofunctionalization of titanium surfaces with alendronate and albumin modulates osteoblast performance. **Heliyon**, v. 6, n. 7, pg. 44-55, 21 jul. 2020.
- 2) DE ARAÚJO, J. C. R. et al. The Local Release of Teriparatide Incorporated in 45S5 Bioglass Promotes a Beneficial Effect on Osteogenic Cells and Bone Repair in Calvarial Defects in Ovariectomized Rats. **Journal of Functional Biomaterials**, v. 14, n. 2, p. 93, 9 fev. 2023.

4. ANÁLISE DOS RESULTADOS

4.1. Alendronato de sódio

O alendronato (ALN) é o bisfosfonato nitrogenado que é mais prescrito para o prevenção e tratamento da osteoporose pós-menopausa (Tu *et al.*, 2018). Porém ele possui uma baixa biodisponibilidade, principalmente quando administrado de forma oral. Isso se deve ao fato de ser um medicamento classificado pelo sistema biofarmacêutico como BCS III, ou seja, ele possui uma baixa permeabilidade, o que faz com que seja necessário doses maiores para a melhor absorção, pois sua natureza o torna menos biodisponível, em específico, de 0.9–1.8%, segundo Furman (2016). O uso oral em grandes quantidades, conforme Furman (2016) e Khan *et al.* (2016), resulta nos efeitos colaterais relacionados à irritação gastrointestinal.

A partir dessa recapitulação, existem diversos métodos para a liberação do ALN de maneira local, descrito em Klara *et al.* (2022), os materiais podem ser nano ou micro formulados, materiais poliméricos e inorgânicos sintéticos ou naturais, ou ainda, à base de hidrogel e híbridos revestidos com materiais orgânicos-inorgânicos. Combinando o ALN com nano ou micro materiais onde há o desenvolvimento de sistemas *drug delivery* específicos, isso pode acarretar na eliminação dos efeitos colaterais e melhorar a terapia como um todo, porém a complexidade da fabricação desses enxertos acaba sendo um grande desafio para a aplicação clínica desse tipo de abordagem no tratamento com bisfosfonatos.

Há relatos de que o ALN se perde para fora do transportador por conta de suas características de permeabilidade intrínseca ao seu baixo peso molecular, ou seja, sua natureza o torna liberado mais rápido e de forma não controlada. Dessa forma, o material a base de hidrogel deve ser revestido com nano ou micropartículas para que haja a entrega ao local requerido. Quando o ALN é colocado em um sistema híbrido, com partículas de sílica e hidroxiapatita (HAp), há a conjugação do ALN com a sílica e, dessa forma, isso evita que ele seja difundido para o meio (Klara *et al.*, 2023).

No trabalho de Klara *et al.* (2023) foi proposto a utilização de sílica mesoporosa (MSP) para um sistema de liberação minimizando as perdas, entretanto, por ser um material de alta porosidade, isso implica na possibilidade de saída prematura dos compostos medicamentosos e, dessa forma, para superar tais percalços, foi utilizado a sílica mesoporosa com a adição de um grupo amino em conjunto com os materiais de biogel. A utilização desta configuração comprovou um potencial terapêutico como materiais para o tratamento da osteoporose, pois houve uma proliferação de células em cultura semelhantes a osteoblastos.

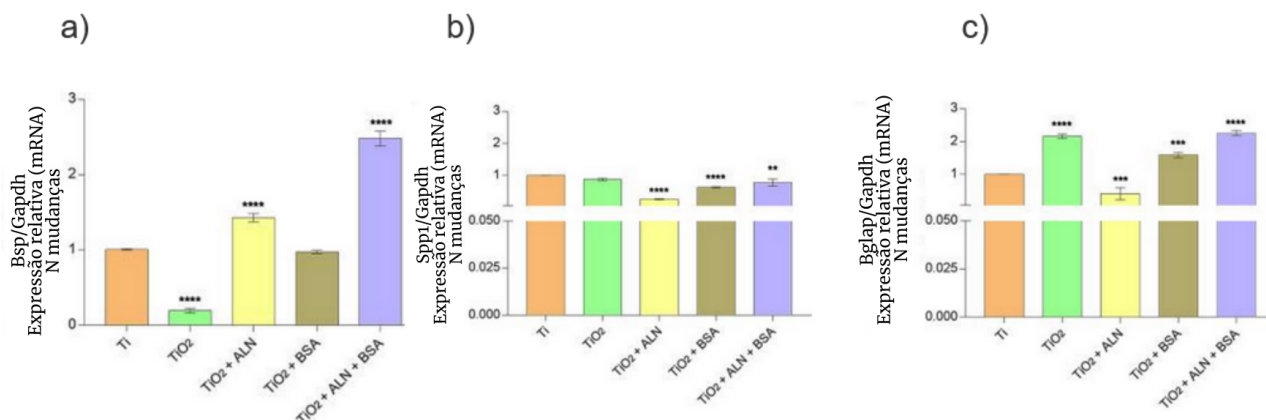
Em contrapartida, no trabalho de 2022 de Klara *et al.*, foi feito um estudo bibliográfico acerca dos mecanismos de ação do Alendronato combinado a nanocarreadores do medicamento. Nesse sentido, e a partir do estudo da combinação de moléculas de Hidroxiapatita, por exemplo, foi possível observar que suas propriedades osteogênicas e osteoindutoras as tornam componentes importantes na perspectiva dos transportadores de ALN, especialmente em combinação com híbridos. Esse trabalho ainda trouxe uma observação sobre a cicatrização não ser um fator isolado, ou seja, o tecido danificado enfrenta várias influências além do sistema *drug delivery* e, isso somente, não é o único aspecto suficiente para alcançar a reparação tecidual satisfatória e completa.

Já no artigo de Albano *et al.* (2020) houve uma análise do uso de ALN em implantes de titânio, um material biocompatível e resistente à corrosão, muito utilizado nas áreas tanto ortopédicas quanto odontológicas. Dessa forma, foram produzidas modificações na base de titânio para, dessa forma, definir como as células osteoblásticas se comportavam naquele ambiente, é importante destacar que, assim como o estudo anterior, os testes foram feitos *in vitro*. O alendronato foi utilizado em conjunto com a albumina, que é uma proteína de plasma sanguíneo que possui propriedades de ligação óssea segundo Kawashita *et al.* (2014), auxiliando na performance dos osteoblastos.

Dessa forma, a superfície de titânio (TiO₂) foi funcionalizada com esses dois compostos por meio do método de imersão e após pronto foram realizadas análises biológicas e estatísticas. Além disso, houve uma análise genética para comprovar as propriedades de adesão do comportamento metabólico diferencial das células osteoblásticas que interagiram com as diferentes superfícies de TiO₂. Também foi investigada a reorganização do citoesqueleto, pois é um evento importante durante a adesão celular. Com a análise genética, conclui-se que as superfícies de titânio biofuncionalizadas promovem diferencialmente genes relacionados aos osteoblastos. O fenótipo mineralizante das células em cultura foi avaliado em relação à análise dos biomarcadores da diferenciação osteoblástica, examinando os genes: Runx2, Fosfatase Alcalina (Alp), Proteína Sialoproteica Óssea (Bsp), Osteopontina (Spp1), Osteocalcina (Bglap2) e Proteína da Matriz Dentária (Dmp1). O gene Bsp está relacionado à deposição de hidroxiapatita na matriz óssea, e sua expressão aumentou significativamente nas superfícies com alendronato, como mostrado na Figura 5a. Outros genes como os Spp1 e a Bglap2, que também estão relacionados com o processo de ossificação, como mostrado nos gráficos da Figura 5b e Figura 5c, apareceram nas análises. Em resumo, os resultados do artigo de Albano e colaboradores (2020), apontaram a funcionalidade da superfície e a

modulação da performance dos osteoblastos, porém, por se tratar de uma avaliação *in vitro*, estudos *in vivo* são considerados para que haja uma aplicação mais adequada na área clínica.

Figura 5 - Relação entre os genes Bsp (a), Spp1 (b) e Bglap (c) à deposição de hidroxiapatita na matriz óssea



Fonte: Adaptada de Albano *et al.* (2020).

4.2. Integralização de enxerto ósseo com outros compostos

O bisfosfonato ALN foi o medicamento dessa classe que apareceu com mais frequência nos estudos publicados e selecionados, porém houve a utilização de outros fármacos para potencializar a ação dos enxertos como tratamento de fraturas ósseas relacionadas à osteoporose.

Nesse sentido, no estudo De Araújo *et al.* (2023) foi possível avaliar a utilização de um medicamento fora da classe dos bisfosfonatos, incorporado na superfície de um material bioativo: o *Bioglass 45S5*. A adição do medicamento foi necessária para alcançar plenamente a funcionalização do material, junto com técnicas como a sonoquímica, um processo que resulta na modificação topográfica e morfológica indicando que sua superfície foi modificada alterando sua estrutura quimicamente por meio da funcionalização das partículas. A teriparatida foi utilizada nessa referência e é um medicamento análogo ao hormônio da paratireóide. Ele mostrou-se eficaz na redução da osteonecrose de mandíbulas de animais que receberam o bisfosfonato ácido zoledrônico se comparado ao conjunto que não recebeu o tratamento com teriparatida.

Nos experimentos realizados, os grupos aos quais utilizaram o medicamento, houve maior presença de tecido conjuntivo espesso, além de uma alta concentração de vasos

sanguíneos na região onde foi gerada a deficiência óssea. Isso sugere a boa influência que o medicamento aliado com o enxerto de biovidro proporciona.

Outro tipo de abordagem para a maximização do uso dos enxertos no que tange a reconstrução óssea é a utilização do medicamento icariin (Ica) correlacionado com o estrôncio (Sr). Ambos demonstraram uma capacidade de estimular de maneira positiva a diferenciação saudável das células-tronco da medula óssea, aumentar a formação óssea e prevenir a perda de massa óssea. Na pesquisa feita por Mosqueira *et al.* (2020) foi estabelecido a osteoporose nos modelos animais utilizados, no caso, ratos Wistar fêmeas (*Rattus norvegicus f. domestica*) de vinte e dois meses de idade. Em um grupo foi induzido o desenvolvimento da osteoporose e em outro não e, dessa forma, foram coletados seus fêmures para a determinação do potencial de suas células mesenquimais.

Por conseguinte, houve o isolamento e cultura das células com e sem osteoporose e em seguida adicionada às esferas de estrôncio-icariin. O volume de poros, o tamanho dos poros e os resultados da área específica superficial (SSA) indicam que as esferas de vidro bioativo com estrôncio incorporado (BG/Sr) podem ser excelentes candidatas como transportadoras de medicamentos, dada a sua notável capacidade de carga. Além disso, uma área superficial elevada e um volume de poro considerável podem resultar em uma taxa de dissolução do vidro mais rápida, aprimorando as respostas celulares devido à liberação de íons terapêuticos e, por conseguinte, proporcionando uma maior bioatividade.

5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

O presente trabalho fez uma análise da bibliografia recente acerca dos métodos de administração dos bisfosfonatos no tratamento da osteoporose em mulheres, principalmente na pós-menopausa, analisando se esses e outros medicamentos são uma alternativa viável para o tratamento de fraturas.

A osteoporose é uma doença muito comum e se inicia devido a falta do hormônio estrógeno no organismo, uma vez que ele é imprescindível para a fixação de cálcio nos ossos, porém o uso de tratamentos hormonais para seu tratamento a longo prazo é inviável por conta de seus riscos, nesse contexto entram os bisfosfonatos, que são eficazes por atuarem contra os osteoclastos, e dessa forma, são estudados para que haja o aproveitamento máximo da sua bioatividade.

Nesse sentido, o uso de sistemas *drug delivery* são importantes para o desenvolvimento de um tratamento adequado, aumentando sua biodisponibilidade e diminuindo os efeitos colaterais de outros métodos de administração, como a oral. Portanto, o desenvolvimento de enxertos utilizando medicamentos associados auxilia na liberação do fármaco no local escolhido para sua ação; porém, observar se há a perda de medicamento ao longo do sistema é imprescindível para que não haja um esforço em vão sobre o tratamento com essa metodologia.

Dessa forma, de acordo com as análises realizadas nos artigos que foram selecionados distinguindo os mais relevantes acerca do assunto foi possível observar que os bisfosfonatos associados com enxertos ósseos garantem uma melhor reabsorção óssea, além de potencializar os efeitos de materiais como o biovidro. Em síntese, o uso de medicamentos de ação local encontra desafios no que tange a sua suscetibilidade a infecções e sua biodegradação e é importante que sejam feitos mais experimentos *in vivo* em larga escala para avaliar melhor a utilização clínica destes métodos.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALBANO, C. S. et al. Biofunctionalization of titanium surfaces with alendronate and albumin modulates osteoblast performance. **Heliyon**, v. 6, n. 7, 21 jul. 2020.

AN, Y.; MARTIN, K. **Handbook of Histology Methods for Bone and Cartilage**. [s.l: s.n.]. v. 1

ANTHAMATTEN, A.; PARISH, A. Clinical Update on Osteoporosis. **Journal of Midwifery & Women's Health**, v. 64, n. 3, p. 265–275, 2019.

BACCARO, L. F. et al. The epidemiology and management of postmenopausal osteoporosis: a viewpoint from Brazil. **Clinical Interventions in Aging**, v. 10, p. 583–591, 20 mar. 2015.

BALLANTYNE, E. “Bisphosphonates: Possible Modes of Action and Implications for Dental Implant Treatment. A Review of the Literature”. **Journal of General Practice**, v. 03, 1 jan. 2016.

BRIZOLA, J.; FANTIN, N. REVISÃO DA LITERATURA E REVISÃO SISTEMÁTICA DA LITERATURA. **Revista de Educação do Vale do Arinos - RELVA**, v. 3, n. 2, 2016.

CHENG, C.-H.; CHEN, L.-R.; CHEN, K.-H. Osteoporosis Due to Hormone Imbalance: An Overview of the Effects of Estrogen Deficiency and Glucocorticoid Overuse on Bone Turnover. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 23, n. 3, p. 1376, jan. 2022.

CHOI, J.-B. et al. Fabrication and Characterization of Biodegradable Gelatin Methacrylate/Biphasic Calcium Phosphate Composite Hydrogel for Bone Tissue Engineering. **Nanomaterials (Basel, Switzerland)**, v. 11, n. 3, p. 617, 2 mar. 2021.

CREMERS, S. et al. Pharmacology of bisphosphonates. **British Journal of Clinical Pharmacology**, v. 85, n. 6, p. 1052–1062, 2019.

DE ARAÚJO, J. C. R. et al. The Local Release of Teriparatide Incorporated in 45S5 Bioglass Promotes a Beneficial Effect on Osteogenic Cells and Bone Repair in Calvarial Defects in Ovariectomized Rats. **Journal of Functional Biomaterials**, v. 14, n. 2, p. 93, 9 fev. 2023.

HENCH, L. L. The story of Bioglass®. **Journal of Materials Science: Materials in Medicine**, v. 17, n. 11, p. 967–978, 1 nov. 2006.

JOHNSTON, C. B.; DAGAR, M. Osteoporosis in Older Adults. **The Medical Clinics of North America**, v. 104, n. 5, p. 873–884, set. 2020.

JUNQUEIRA, Luiz Carlos U.; CARNEIRO, José. **Histologia Básica: Texto e Atlas**. [Digite o Local da Editora]: Grupo GEN, 2023. *E-book*. ISBN 9788527739283. Disponível em: <<https://app.minhabiblioteca.com.br/#/books/9788527739283/>>. Acesso em: 18 nov. 2023.

KANIS, J. A. et al. The diagnosis of osteoporosis. **Journal of Bone and Mineral Research**, v. 9, n. 8, p. 1137–1141, 1994.

KANIS, J. A. et al. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. **Osteoporosis International**, v. 30, n. 1, p. 3–44, 2019.

KATCHBURIAN, Eduardo; ARANA, Victor. *Histologia e Embriologia Oral: Texto, Atlas, Correlações Clínicas*. Grupo GEN, 2023. E-book. ISBN 9788527739757. Disponível em: <<https://app.minhabiblioteca.com.br/#/books/9788527739757/>>. Acesso em: 18 nov. 2023.

KISHIMOTO, H.; NOGUCHI, K.; TAKAOKA, K. Novel insight into the management of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw (BRONJ). **The Japanese Dental Science Review**, v. 55, n. 1, p. 95–102, nov. 2019.

KLARA, J.; LEWANDOWSKA-ŁAŃCUCKA, J. How Efficient are Alendronate-Nano/Biomaterial Combinations for Anti-Osteoporosis Therapy? An Evidence-Based Review of the Literature. **International Journal of Nanomedicine**, v. 17, p. 6065–6094, 2022.

KLARA, J. et al. Towards Controlling the Local Bone Tissue Remodeling—Multifunctional Injectable Composites for Osteoporosis Treatment. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 24, n. 5, p. 4959, 4 mar. 2023.

LE RAY, I. et al. Local estrogen therapy and risk of breast cancer recurrence among hormone-treated patients: a nested case-control study. **Breast Cancer Research and Treatment**, v. 135, n. 2, p. 603–609, set. 2012.

MA, M. et al. Drug Delivery and Therapy Strategies for Osteoporosis Intervention. **Molecules**, v. 28, n. 18, p. 6652, 16 set. 2023.

MASARACHIA, P. et al. Comparison of the distribution of 3H-alendronate and 3H-etidronate in rat and mouse bones. **Bone**, v. 19, n. 3, p. 281–290, set. 1996.

Management of osteoporosis in postmenopausal women: the 2021 position statement of The North American Menopause Society. **Menopause (New York, N.Y.)**, v. 28, n. 9, p. 973–997, 1 set. 2021.

MOSQUEIRA, L. et al. In vitro effects of the co-release of icariin and strontium from bioactive glass submicron spheres on the reduced osteogenic potential of rat osteoporotic bone marrow mesenchymal stem cells. **Biomedical Materials**, v. 15, n. 5, p. 055023, jul. 2020.

NANCI, Antonio. **Ten Cate - Histologia Oral**. Grupo GEN, 2019. E-book. ISBN 9788595150386. Disponível em: <<https://app.minhabiblioteca.com.br/#/books/9788595150386/>>. Acesso em: 18 nov. 2023.

NELSON, H. D. et al. Postmenopausal hormone replacement therapy: scientific review. **JAMA**, v. 288, n. 7, p. 872–881, 21 ago. 2002.

OVALLE, William. **Netter Bases da Histologia**. Grupo GEN, 2014. E-book. ISBN 9788595151901. Disponível em:

<<https://app.minhabiblioteca.com.br/#/books/9788595151901/>>. Acesso em: 18 nov. 2023.

PAWLINA, Wojciech. **Ross Histologia - Texto e Atlas**. Grupo GEN, 2021. *E-book*. ISBN 9788527737241. Disponível em:

<<https://app.minhabiblioteca.com.br/#/books/9788527737241/>>. Acesso em: 18 nov. 2023.

PINKERTON, J. V.; KAUNITZ, A. M.; MANSON, J. E. Concern about US Preventive Services Task Force recommendation on hormone therapy for the primary prevention of chronic conditions in postmenopausal women. **Menopause (New York, N.Y.)**, v. 25, n. 5, p. 476, maio de 2018.

QAYOOM, I. et al. Anabolic and antiresorptive actions of locally delivered bisphosphonates for bone repair: A review. **Bone & Joint Research**, v. 7, n. 10, p. 548–560, out. 2018.

REID, I. R. et al. Intravenous zoledronic acid in postmenopausal women with low bone mineral density. **The New England Journal of Medicine**, v. 346, n. 9, p. 653–661, 28 fev. 2002.

ROGERS, M. J. New insights into the molecular mechanisms of action of bisphosphonates. **Current Pharmaceutical Design**, v. 9, n. 32, p. 2643–2658, 2003.

SILVA, A. C. DA. **Materiais híbridos de biovidros e raloxifeno para reparo alveolar**, 2018

THAVORNYUTIKARN, B. et al. Bisphosphonate activation of crystallized bioglass scaffolds for enhanced bone formation. **Materials Science and Engineering: C**, v. 104, p. 109937, 1 nov. 2019.

YONG, E.-L.; LOGAN, S. Menopausal osteoporosis: screening, prevention and treatment. **Singapore Medical Journal**, v. 62, n. 4, p. 159–166, abr. 2021.

ZEN FILHO, E. V. **Análise molecular e microscópica do reparo ósseo de alvéolos dentários após exodontia em um modelo de osteonecrose dos maxilares induzida pelo ácido zoledrônico em ratos Wistar**. Mestrado em Estomatologia e Biologia Oral—Bauru: Universidade de São Paulo, 25 abr. 2014.