



REVISTA BRASILEIRA DE REUMATOLOGIA

www.reumatologia.com.br



Artigo original

Efeitos combinados do ácido zoledrônico e do propranolol sobre a densidade óssea e marcadores bioquímicos de remodelação óssea em ratas osteopênicas submetidas à ovariectomia



Deepak Kumar Khajuria^{a,b,*}, Rema Razdan^a e D. Roy Mahapatra^b

^a Departamento de Farmacologia, Faculdade de Farmácia Al-Ameen, Bangalore, Índia

^b Laboratory for Integrative Multiscale Engineering Materials and Systems, Departamento de Engenharia Aeroespacial, Instituto Indiano de Ciência, Bangalore, Índia

INFORMAÇÕES SOBRE O ARTIGO

Histórico do artigo:

Recebido em 1 de maio de 2014

Aceito em 21 de setembro de 2014

On-line em 7 de novembro de 2014

Palavras-chave:

Estudo com ratos

Osteoporose pós-menopáusia

Ácido zoledrônico

Propranolol

R E S U M O

Objetivos: Este estudo foi desenvolvido para investigar a eficácia e a segurança do ácido zoledrônico (ZOL) e do propranolol (PRO) como monoterapia e terapia combinada em um modelo de rato com osteoporose pós-menopáusia.

Métodos: Ratas Wistar fêmeas foram ovariectomizadas (OVX) ou submetidas à cirurgia simulada (placebo) aos três meses de idade. Doze semanas depois da cirurgia, as ratas foram divididas em seis grupos: (1) placebo + veículo; (2) OVX + veículo; (3) OVX + ZOL (100 µg/kg, dose única intravenosa); (4) OVX + ZOL (50 µg/kg, dose única intravenosa); (5) OVX + PRO (0,1 mg/kg, via subcutânea, cinco dias por semana); (6) OVX + ZOL (50 µg/kg, dose única intravenosa) + PRO (0,1 mg/kg, via subcutânea, cinco dias por semana) durante 12 semanas.

Depois do tratamento, testou-se a densidade óssea, a porosidade e a microarquitetura trabecular dos fêmures. Também foram avaliados marcadores bioquímicos séricos e urinários. **Resultados:** A terapia combinada com ZOL mais PRO foi mais eficaz em corrigir a diminuição do cálcio sérico e o aumento do nível sérico de fosfatase alcalina e fosfatase ácida resistente ao tartarato do que a monoterapia com ZOL ou PRO. Além disso, a terapia combinada com ZOL mais PRO foi mais eficaz em corrigir o aumento dos níveis urinários de cálcio, fósforo e creatinina do que a monoterapia com ZOL ou PRO. A terapia combinada com ZOL mais PRO também preservou a microarquitetura trabecular e a porosidade do osso cortical.

Conclusão: Os resultados sugerem que a terapia combinada com ZOL mais PRO pode ser a abordagem mais eficaz para o tratamento da osteoporose grave em humanos.

© 2014 Elsevier Editora Ltda. Todos os direitos reservados.

* Autor para correspondência.

E-mail: deepak.kumarkhajuria@yahoo.co.in (D.K. Khajuria).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.rbr.2014.09.006>

0482-5004/© 2014 Elsevier Editora Ltda. Todos os direitos reservados.

Additive effects of zoledronic acid and propranolol on bone density and biochemical markers of bone turnover in ovariectomized rats

A B S T R A C T

Keywords:

Rat model
Postmenopausal osteoporosis
Zoledronic acid
Propranolol

Objectives: The present study was designed to investigate further the efficacy and safety of zoledronic acid (ZOL) and propranolol (PRO) as monotherapy and combination therapy in a rat model of postmenopausal osteoporosis.

Methods: Female Wistar rats were ovariectomized (OVX) or sham-operated at 3 months of age. Twelve weeks post-surgery, rats were randomized into six groups: (1) sham + vehicle; (2) OVX + vehicle; (3) OVX + ZOL (100 µg/kg, i.v. single dose); (4) OVX + ZOL (50 µg/kg, i.v. single dose); (5) OVX + PRO (0.1 mg/kg, s.c. 5 days per week); (6) OVX + ZOL (50 µg/kg, i.v. single dose) + PRO (0.1 mg/kg, s.c. 5 days per week) for 12 weeks. After treatment, femurs were tested for bone density, porosity and trabecular micro-architecture. Biochemical markers in serum and urine were also determined.

Results: Combined treatment with ZOL plus PRO corrected decrease in serum calcium and increase in serum alkaline phosphatase and tartarate resistant acid phosphatase level better than single-drug therapy using ZOL or PRO. Moreover, combined treatment with ZOL plus PRO corrected increase in urine calcium, phosphorous and creatinine level better than single-drug therapy using ZOL or PRO. Combination therapy using ZOL plus PRO also preserved the trabecular micro-architecture and cortical bone porosity.

Conclusion: These data suggest that combined treatment with ZOL plus PRO could be more effective approach for treating severe osteoporosis in humans.

© 2014 Elsevier Editora Ltda. All rights reserved.

Introdução

A osteoporose é uma doença degenerativa caracterizada pela diminuição da massa óssea e deterioração das microestruturas dos ossos, o que aumenta o risco de fratura.¹ Na maior parte dos casos, a osteoporose se desenvolve sem sintomas e tem um curso progressivo. O diagnóstico oportuno e a seleção do tratamento ideal nos estágios apropriados da doença são essenciais para a eficácia do tratamento e a prevenção da osteoporose.

Os marcadores bioquímicos estão emergindo como uma das ferramentas de diagnóstico essenciais para rastrear a remodelação óssea durante a progressão de doenças ósseas. Esses marcadores são liberados no soro e na urina como resultado da formação e reabsorção óssea e oferecem uma visão geral da saúde do esqueleto. Além das técnicas de imagem invasivas, os marcadores bioquímicos são ferramentas muito eficazes para se fazerem estimativas e são indicativos de várias doenças do metabolismo ósseo. Em contraste com os métodos invasivos, como o teste mecânico dos ossos, os marcadores bioquímicos são convenientes de usar, baratos e não invasivos. Quando feitos e analisados corretamente, revelam-se uma potencial ferramenta para o diagnóstico e determinação do tratamento das doenças dos ossos.^{2,3}

O ácido zoledrônico (ZOL) é um difosfonato de terceira geração que contém nitrogênio. Esse agente mostrou reduzir significativamente o risco de fraturas em pacientes que o usam em dose única anual para o tratamento da osteoporose pós-menopáusia.⁴ Embora os agentes antirreabsorção como os bisfosfonatos sejam eficazes em reduzir a perda óssea, não são capazes de induzir a formação de osso novo.¹

O propranolol (PRO), um antagonista beta-adrenérgico não seletivo, está sob investigação e agora é considerado um potencial fármaco para a cicatrização óssea, mais especificamente para o tratamento da osteoporose. Em um estudo com animais, uma dose mais baixa de PRO, um betabloqueador não seletivo, demonstrou aumentar a massa óssea em diferentes modelos experimentais de disfunções ósseas.⁴⁻¹⁰ Os resultados de alguns estudos epidemiológicos anteriores confirmam a hipótese de que o uso de betabloqueadores está associado a uma diminuição no risco de fraturas.¹¹⁻¹³ Rodrigues et al. demonstraram que o PRO suprime a reabsorção óssea pela inibição da osteoclastogênese, bem como dos marcadores de inflamação.¹⁴ Esse resultado é apoiado por um achado anterior que mostrou que o propranolol estimula a osteoprotegerina (OPG) nos osteoblastos.¹⁵ A capacidade de estimular os osteoblastos, enquanto suprime os osteoclastos, torna o PRO uma opção atraente e exclusiva para a terapia antirreabsorção para a osteoporose. O PRO, que poderia impedir diretamente a perda óssea e a alteração biomecânica, ao aumentar a formação de osso e diminuir sua reabsorção, pode ser o próximo agente anabólico para o tratamento da osteoporose.^{4,5,14,15}

Combinações de agentes anabolizantes e antirreabsorção têm o potencial de melhorar a densidade e força dos ossos, mais do que qualquer outro agente isolado.¹⁶ Como a perda óssea induzida pela ovariectomia envolve tanto o aumento da reabsorção óssea quanto a diminuição da formação óssea, parece óbvio visar à perda óssea induzida pela ovariectomia com um regime de tratamento antirreabsorção e anabólico ósseo combinado, como com ZOL e PRO. Já se mostrou previamente que a terapia combinada com ZOL e PRO pode melhorar as propriedades mecânicas da coluna vertebral e do fêmur

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/3326975>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/3326975>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)