

EMPREGO DOS BISFOSFONATOS EM ONCOLOGIA VETERINÁRIA

Paulo Cesar Jark¹
Carla Daniela Dan De Nardo²
Caio Galera Bernabé²
Dayane Cristina Lenhaverde Pereira²
Érica Melki Cavallini²
Mariana Gonçalves de Andrade²
Roberto César De Bortoli²
Mirela Tinucci Costa³
Andrigo Barboza De Nardi³

RESUMO

Os bisfosfonatos (BFs) são fármacos utilizados para inibir a reabsorção óssea em diversas enfermidades que envolvem o metabolismo ósseo. Em oncologia são empregados no tratamento de tumores ósseos primários ou metastáticos e no controle da hipercalemia maligna. Além do efeito sobre a reabsorção óssea, existem trabalhos demonstrando o efeito dos BFs diretamente sobre as células tumorais, com ação citostática, indução de apoptose, inibição da invasividade tumoral, angiogênese e interferência nos processos metastáticos. O objetivo da presente revisão é demonstrar os mecanismos de ação dos bisfosfonatos, as principais aplicações dentro da oncologia veterinária, assim como os possíveis efeitos colaterais do uso destes fármacos.

Palavras-chave: neoplasias ósseas; reabsorção óssea; tratamento

USE OF BISPHOSPHONATES IN VETERINARY ONCOLOGY

ABSTRACT

Bisphosphonates (BFS) are drugs used to inhibit bone resorption in several diseases involving bone metabolism. In oncology are employed in the treatment of primary or metastatic bone tumors and in control of malignant hypercalcemia. Besides the effect on bone resorption, there are studies demonstrating the effect of BFS directly on tumor cells with the cytostatic action, induction of apoptosis, inhibition of tumor invasiveness, angiogenesis, and interference in the metastatic. The purpose of this review is to demonstrate the mechanisms of action of bisphosphonates, the main applications in the veterinary oncology, as well as possible side effects of using these drugs.

Key-words: bone neoplasia; bone resorption; treatment

USO DE BISFOSFONATOS EN ONCOLOGÍA VETERINARIA

RESUMEN

Los bisfosfonatos (BFS) son fármacos utilizados para inhibir la resorción ósea en diversas enfermedades que involucran el metabolismo óseo. Em oncología se emplean en el

¹ Médico Veterinário formado pela Universidade Estadual de Santa Catarina; Residência em Clínica Médica pela UNESP - Botucatu e mestrando pela UNESP - Jaboticabal

² Universidade Rio Preto

³ Prof do Departamento de Clínica e Cirurgia Veterinária – UNESP, Jaboticabal

tratamiento de los tumores óseos primarios o metástasis y en el control de la hipercalcemia de malignidad. Además del efecto sobre la resorción ósea, existen estudios que demuestran el efecto de los BFS directamente sobre las células tumorales, con acción citostática, inducción de la apoptosis, inhibición de la invasión tumoral, angiogénesis e interferencia en la metástasis. El propósito de esta revisión es mostrar los mecanismos de acción de los bisfosfonatos, las principales aplicaciones en la oncología veterinaria, así como los posibles efectos secundarios del uso de estos fármacos.

Palabras-clave: tumores óseos, la resorción ósea, el tratamiento.

INTRODUÇÃO

Os bisfosfonatos (BFs) são fármacos utilizados para inibir a reabsorção óssea em diversas enfermidades humanas que envolvem alteração no metabolismo ósseo, como a osteoporose, dores ósseas secundárias a neoplasias metastáticas, doenças de Paget e hipercalcemia maligna (1).

Em medicina veterinária o uso dos bisfosfonatos concentra-se principalmente na oncologia veterinária, no tratamento de tumores ósseos primários ou metastáticos e no controle da hipercalcemia maligna (1).

Além do efeito sobre a reabsorção óssea, existem trabalhos demonstrando o efeito dos BFs diretamente sobre as células tumorais, com ação citostática, indução de apoptose, inibição da invasividade tumoral, angiogênese e interferência nos processos metastáticos (2).

O objetivo da presente revisão é demonstrar os mecanismos de ação dos bisfosfonatos, as principais aplicações dentro da oncologia veterinária, assim como os possíveis efeitos colaterais do uso destes fármacos.

Mecanismo de ação

Os bisfosfonatos (BFs) inibem a reabsorção óssea diretamente pela sua ligação com os cristais de hidroxiapatita evitando desta forma a dissolução do cálcio e fósforo (3).

Uma das principais ações dos BFs é a capacidade deste fármaco em promover a apoptose dos osteoclastos, que são as células responsáveis pelo processo de reabsorção óssea (4). Este efeito ocorre quando os BFs são liberados da matriz de hidroxiapatita durante a reabsorção óssea mediada por osteoclastos e conseqüentemente são captados por estas células, resultando em alteração do metabolismo celular e apoptose de osteoclastos (5, 6). Estudos *in vitro* demonstraram que a apoptose dos osteoclastos mediada pelo uso dos BFs envolve mudanças morfológicas características, perda de potencial de membrana da mitocôndria e ativação de caspases, sendo a caspase-3 a principal caspase efetora ativada no processo (2).

Alguns estudos demonstraram que além de promover a apoptose dos osteoclastos, os BFs podem interferir na reabsorção mediada por osteoclastos por diferentes vias, dentre elas a diminuição no recrutamento, diferenciação e atividade dos osteoclastos (3). Foi observado *in vitro*, que os BFs apresentam a capacidade de inibir a formação de osteoclastos, pela inibição da fusão dos precursores destas células (7).

Farmacocinética

Os BFs são administrados por via endovenosa ou oral. A absorção destes fármacos quando administrados por via oral é dose dependente e geralmente é baixa devido principalmente ao tamanho da molécula e sua baixa lipossolubilidade. A presença de alimentos ou complexos com cálcio pode reduzir ainda mais a absorção dos BFs (1).

Embora a absorção via oral seja baixa, a alta afinidade dos BFs pela hidroxiapatita faz como que mesmo em pequenas quantidades, o fármaco desempenhe suas funções no metabolismo ósseo (5).

Após ser absorvido, os BFs são distribuídos pelo organismo, e as concentrações deste fármaco rapidamente diminuem juntamente com os níveis plasmáticos. A meia vida plasmática da maioria dos BFs é baixa, em torno de 1-2 horas, devido a rápida distribuição para a matriz óssea. Ao contrário dos tecidos não calcificados, os BFs atingem altas concentrações e por tempo prolongado no tecido ósseo – aproximadamente 3 anos - em cães (5). A distribuição dos BFs no tecido ósseo é heterogênea com concentrações maiores observadas na metáfise e epífise de ossos longos e no esqueleto axial como nos corpos vertebrais (6). A porção de BFs que não é absorvida pelos ossos é eliminada principalmente por via renal (5).

Monitoramento da resposta aos Bisfosfonatos

Uma das formas de avaliar a resposta dos BFs como agentes inibidores de reabsorção óssea em pacientes com neoplasias é o monitoramento dos marcadores de reabsorção óssea como o telopeptídeo do colágeno tipo I (fração carboxiterminal e aminoterminal) e as piridinolinas (4, 8).

Redução nas concentrações séricas e urinárias destes marcadores pode indicar diminuição na atividade osteoclástica e, portanto servirem como parâmetros para avaliar a eficácia da terapia com BFs (8). Em humanos a excreção urinária da fração aminoterminal do telopeptídeo do colágeno tipo I, parece ser mais sensível e específica como marcador de reabsorção óssea em pacientes portadores de neoplasia sob terapia com bisfosfonatos (4, 8).

Um estudo em cães avaliando diversos marcadores de reabsorção óssea sugeriu que a concentração sérica e excreção urinária da fração aminoterminal do telopeptídeo do colágeno tipo I, parece ser o marcador de reabsorção óssea mais indicado para cães portadores de neoplasias ósseas (9).

Outras modalidades que podem ser utilizadas para o controle da resposta aos BFs incluem a cintilografia óssea, tomografia computadorizada, ressonância magnética e a densitometria por absorção de raios-x de dupla energia (DEXA). O aumento na densidade óssea nos locais de osteólise geralmente está associado à resposta positiva aos BFs (5).

Principais aplicações clínicas dos bisfosfonatos em oncologia

1. Controle da dor e reabsorção óssea

A cirurgia de amputação de membro associada a quimioterapia é a modalidade terapêutica de escolha nos casos de neoplasias ósseas primárias que acometem o esqueleto apendicular de cães (10). Porém em algumas situações em que os pacientes apresentam alterações neurológicas ou ortopédicas concomitantes, animais muito obesos, ou mesmo naqueles casos em que os proprietários são refratários a amputação, este procedimento não pode ser realizado e há necessidade de terapias alternativas para o manejo da dor e o controle da progressão da doença (10).

Além dos casos de osteossarcoma apendicular, outras neoplasias com envolvimento ósseo como osteossarcoma axiais, mieloma múltiplo, carcinomas metastáticos de próstata, saco anal, mama e células de transição de bexiga podem apresentar sinais relacionados à osteólise (11).

Nestes casos a utilização dos BFs torna-se uma possibilidade terapêutica importante, pois estes reduzem a ocorrência de fraturas patológicas associadas a tumores primários ou metastáticos e podem reduzir a dor óssea (2, 12).

Os principais mecanismos responsáveis pela dor nos pacientes oncológicos com envolvimento ósseo referem-se a liberação de mediadores químicos pelas células presentes no estroma tumoral que por sua vez estimulam nociceptores do periósteo, levando a sensação de dor; e a ativação dos osteoclastos pelas células tumorais acarretando em osteólise e dor. Por estes motivos o uso de terapias que diminuam a reabsorção óssea é importante (13).

Spugnini et al. (14) avaliaram o uso do zoledronato como agente único, em um caso de osteossarcoma em porção distal de rádio em um cão que o proprietário foi refratário a amputação do membro. O paciente de 60 kg recebeu 4 mg totais de zoledronato diluído em solução fisiológica em infusão lenta, totalizando 30 minutos, a cada 28 dias. O animal não apresentou efeito colateral durante o tratamento e obteve um quadro de doença estável por 16 meses, com controle efetivo da dor segundo os autores (14).

Fan et al. (4) avaliaram o uso do pamidronato no alívio da dor óssea em pacientes caninos com osteossarcoma. Dos 43 cães que participaram do estudo, 28% apresentaram alívio da dor segundo os proprietários, com duração média da resposta de 231 dias. Os autores salientam que apesar da resposta ser modesta, esta terapia pode ser utilizada em conjunto com outras modalidades para controle da dor em osteossarcoma como a radioterapia, potencializando o efeito do protocolo no manejo da dor (15). Porém Fan et al. (13) compararam a eficácia da adição de pamidronato ou placebo no protocolo padrão de controle de dor (radioterapia, quimioterapia com doxorubicina e anti-inflamatório não esteroide) em 50 pacientes (divididos em 2 grupos) com osteossarcoma apendicular e não observaram diferença na duração do controle de dor entre o grupo que recebeu o BFs do grupo placebo. Os autores observaram uma redução maior da osteólise no grupo que recebeu pamidronato, o que segundo eles justificaria o uso deste fármaco associado ao protocolo de dor, na tentativa de reduzir os riscos de fraturas patológicas e metástases ósseas (13).

Outro experimento avaliou a eficácia do zoledronato na redução dos níveis séricos dos marcadores de reabsorção óssea (telopectideo do colágeno tipo I - fração carboxiterminal e aminoterminal) em pacientes saudáveis e portadores de neoplasias ósseas primárias e metastáticas. A administração endovenosa deste BF foi eficaz em promover a redução dos níveis séricos dos marcadores de reabsorção óssea tanto em pacientes saudáveis como nos portadores de neoplasias ósseas, sugerindo um efeito positivo no controle da reabsorção. Além disto, cinco de 10 animais portadores de osteossarcoma apendicular apresentaram alívio da dor, resultando em aumento do uso do membro afetado e ambulação por um período superior a quatro meses, porém os autores destacam que estes pacientes fizeram uso de fármacos analgésicos que podem ter contribuído para o controle da dor (11).

Wolfe et al. (16) avaliaram em camundongos inoculados com células de osteossarcoma canino no interior do canal medular da tíbia que desenvolveram metástases naturais para os pulmões, a eficácia do uso de zoledronato em combinação ou não com a amputação de membro no controle da lise óssea e o aparecimento de metástases. Os autores concluíram que nos pacientes em que não é possível a realização de amputação do membro, o zoledronato foi eficaz na redução da lise óssea e consequentemente alívio da dor, porém não apresentou resposta no controle de metástases pulmonares.

O uso dos BFs também foi avaliado na espécie felina, no tratamento dos carcinomas de células escamosas orais (17). Este tipo de tumor corresponde à aproximadamente 75% das neoplasias orais felinas e o comportamento clínico geralmente cursa com invasão óssea local e dor causada pela osteólise (18, 19). Em muitos destes casos a cirurgia não pode ser realizada devido a extensão da doença e o tratamento fica limitado a quimioterapia associada a radioterapia (20, 21). Desta forma o uso de terapias como a administração de BFs pode ser uma opção viável na tentativa de diminuir o crescimento tumoral e a dor causada pela osteólise (17). Wypij et al. (17) avaliaram a eficácia do zoledronato em oito felinos com diagnóstico de carcinoma de células escamosas em cavidade oral com envolvimento ósseo.

Em todos os animais avaliados houve redução na concentração do marcador de reabsorção óssea, fração carboxiterminal do telopeptídeo do colágeno tipo I, após a administração do BFs (17).

Estudos duplos cegos, randomizados, com grupos controles placebo avaliaram a eficácia do pamidronato em pacientes humanos com neoplasia mamária metastática em ossos. As pacientes receberam 90mg de pamidronato ou placebo, os quais foram administrados por via endovenosa, durante duas horas, a cada três a quatro semanas, por um período de dois anos. A população do estudo consistiu de 754 pacientes (367 no grupo pamidronato e 387 no grupo placebo). Do total de pacientes envolvidos na pesquisa, 31,3% do grupo pamidronato e 25,8% do grupo placebo completaram 24 meses de tratamento. O número de complicações ósseas foi reduzido em 35% no grupo que recebeu o BF comparado ao grupo placebo (22, 23).

2. Controle da hipercalcemia maligna

Além do controle da reabsorção óssea e alívio da dor, os BFs podem auxiliar no tratamento de hipercalcemia que é um distúrbio frequente em pequenos animais (24).

As causas de hipercalcemia em cães e gatos incluem hiperparatireoidismo, doenças renais, hipercalcemia idiopática, hipoadrenocorticismo e hipercalcemia maligna comum em algumas neoplasias como o carcinoma de saco anal, linfoma e mieloma múltiplo (24).

A hipercalcemia persistente pode levar a diversas alterações sistêmicas, especialmente nos rins, portanto a identificação da causa e o correto tratamento dessa anormalidade são cruciais (24).

Existem basicamente dois mecanismos pelos quais os pacientes portadores de neoplasias desenvolvem hipercalcemia maligna. O primeiro deles está relacionado à estimulação local dos osteoclastos, que promovem maior reabsorção óssea e consequentemente liberação de cálcio na circulação. O segundo mecanismo envolve a liberação de um fator relacionado ao paratormônio (PTH-r) pela neoplasia que promove a reabsorção óssea mediada pelos osteoclastos como também aumenta a reabsorção de cálcio renal (25).

Os BFs promovem redução da hipercalcemia induzida pelo aumento na reabsorção óssea mediada por osteoclastos que ocorre diretamente em neoplasias ósseas primárias e metastáticas e nas hipercalcemias mediadas por PTH-r, porém apresentam efeito limitado na hipercalcemia secundária devido aumento da reabsorção tubular renal de cálcio mediada pelo PTH-r (5). Por esta razão alguns autores salientam que pacientes com níveis elevados de PTH-r apresentam respostas menos favoráveis ao BFs no controle da hipercalcemia (5). A maioria dos animais com hipercalcemia maligna apresenta esta alteração principalmente devido a ação do PTH-r e não a osteólise grave causada pela neoplasia, o que torna o uso dos BFs como agente único limitado (5).

A maioria dos estudos que avaliou a eficácia dos BFs no controle da hipercalcemia maligna em cães não utilizou o fármaco como agente único e sim em conjunto com outras terapias disponíveis para o tratamento da hipercalcemia, como fluidoterapia, diuréticos, corticoides, o que torna difícil a avaliação da eficácia do BF como agente único no controle da hipercalcemia (5).

Hostutler et al. (24) utilizaram o pamidronato como agente único ou em conjunto com outras terapias, em sete cães e dois gatos com hipercalcemia que falharam no controle convencional da hipercalcemia. Do total de nove animais que participaram deste estudo, quatro apresentavam hipercalcemia maligna, relacionada à presença de linfoma ou carcinoma tireóideo. Todos os animais apresentaram redução da concentração de cálcio sérico total e cálcio ionizado após 24 horas do início do tratamento, com duração média do efeito do fármaco permanecendo durante 8,5 semanas (24).

Apesar da avaliação da eficácia dos BFs como agente único no tratamento da hipercalcemia maligna em cães ser limitada, o tratamento combinado dos BFs com outras modalidades terapêuticas como diuréticos, corticoides e fluidoterapia parece ser favorável (5).

3. Efeito sinérgico com fármacos quimioterápicos antineoplásicos

Após a observação de que os BFs apresentam efeitos deletérios sobre a viabilidade de macrófagos, um estudo foi realizado avaliando a eficácia da combinação dos fármacos quimioterápicos antineoplásicos com os BFs no tratamento *in vitro* de células de linhagem de sarcomas histiocíticos caninos. Três linhagens celulares de sarcomas histiocíticos foram incubadas com diversos agentes quimioterápicos isolados (doxorubicina, clorambucil, vincristina, carboplatina e lomustina) e também de forma isolada com alguns BFs (clodronato, zoledronato, pamidronato, alendronato e etidronato). Após este procedimento as mesmas linhagens celulares foram incubadas com todas as combinações possíveis de quimioterápico e BFs. Foram avaliadas a viabilidade celular e a ocorrência de apoptose destas células. Foi observada uma diminuição na viabilidade das células tumorais nas combinações de vincristina e clodronato, doxorubicina e zoledronato, doxorubicina e pamidronato e doxorubicina e alendronato. As linhagens celulares tratadas com vincristina e clodronato e doxorubicina com zoledronato apresentaram um aumento na porcentagem de apoptose (26).

Além destes efeitos sobre a viabilidade das células, o estudo demonstrou que a combinação de vincristina e clodronato acarreta um bloqueio do ciclo celular das células neoplásicas de sarcomas histiocíticos caninos *in vitro* e que a administração de zoledronato juntamente com a doxorubicina aumenta a captação da doxorubicina pelas células neoplásicas testadas, aumentando o efeito antineoplásico deste fármaco. Os mecanismos envolvidos em todos estes processos ainda não estão totalmente elucidados e os autores sugerem a realização de mais estudos sobre a utilização desta combinação de terapias no tratamento do sarcoma histiocítico canino (26).

Um estudo envolvendo linhagens celulares de neoplasias mamárias de mulheres avaliou o sinergismo entre o paclitaxel e o zoledronato sobre a indução da apoptose. Os autores observaram que o efeito sinérgico é dependente da sequência com que os fármacos são administrados, com níveis máximos de apoptose obtidos quando as células são tratadas primeiramente com paclitaxel seguido do BFs, e não quando os fármacos são administrados em sequência inversa ou simultânea (27).

4. Ação direta sobre as células neoplásicas

Além do seu efeito inibitório sobre os osteoclastos que é benéfico no controle da osteólise, dor óssea e hipercalcemia maligna em pacientes portadores de câncer, alguns estudos demonstraram que os bisfosfonatos apresentam efeito direto sobre as células neoplásicas (1, 28).

Estudos principalmente *in vitro* sugeriram que os BFs apresentam ação citostática, induzem a apoptose de células tumorais, inibem a adesão e invasão de células neoplásicas em outros órgãos, interferem no processo metastático, inibem a angiogênese e apresentam efeito sobre a liberação de fatores de crescimento e citocinas (1, 2, 28).

Células neoplásicas apresentam mecanismos para evitar o processo de apoptose, desta forma permanecem ativas por um período maior e acumulam número grande de mutações. Como discutido anteriormente diversos estudos *in vitro* demonstraram que os BFs apresentam a propriedade de induzir a apoptose de osteoclastos e também de células tumorais, contribuindo para o controle da neoplasia (1, 2).

Poirier et al. (29) testaram a eficácia dos BFs alendronato e zoledronato em culturas de células de osteossarcoma canino e humano. Ambos os fármacos reduziram o crescimento

celular e aumentaram a apoptose destas células, sugerindo o efeito direto dos bisfosfonatos contra as células de osteossarcoma.

Ashton et al. (10) avaliaram a eficácia do pamidronato na viabilidade de células de osteossarcoma canino *in vitro*. Os autores concluíram que o seu uso reduz significativamente a viabilidade destas células, por meio de mecanismos não apoptóticos, sugerindo que o pamidronato possa ser utilizado com adjuvante nos protocolos quimioterápicos para tratamento de osteossarcoma em cães.

Estudos em pacientes humanos com câncer demonstraram que a concentração sanguínea de fatores angiogênicos, como o fator de crescimento endotelial vascular, diminuiu após a administração endovenosa de zoledronato (30-32). Alguns autores salientam a necessidade de estudos que determinem se este efeito antiangiogênico do zoledronato é clinicamente relevante a ponto de diminuir o crescimento tumoral e as metástases.

Estudos *in vitro e in vivo* conduzidos por Wypij et al. (17) demonstraram que o zoledronato foi eficaz em reduzir em 30-50% os níveis do fator de crescimento endotelial vascular em culturas de células de carcinoma espinocelular da cavidade oral de felino e reduzir em 45% os níveis deste fator em pacientes felinos com carcinoma de células escamosas de ocorrência natural. Porém os autores salientam que a redução parcial nas concentrações séricas do fator de crescimento endotelial vascular não necessariamente implica em benefício clínico, dado a vasta família de peptídeos angiogênicos que também exercem sua atividade (17).

Outra aplicação recente dos BFs é a capacidade deste fármaco inibir os macrófagos associados ao tumor (33). As células neoplásicas precisam de um microambiente tumoral favorável para que possam continuar se multiplicando, evadir da resposta do sistema imune e adquirir capacidade de migração para promover metástases. Para que estas condições sejam possíveis às células neoplásicas dependem de uma população de células no ambiente tumoral que possam produzir fatores de crescimento, fatores angiogênicos, citocinas relacionadas à invasão, escape do sistema imune e metástase. Dentro deste contexto os macrófagos associados ao tumor podem exercer diversas destas funções importantes para o crescimento tumoral (33).

O desenvolvimento de fármacos com a capacidade de inibir a ação destas células pode ser promissora. Hafeman (33) avaliaram a eficácia do clodronato encapsulado em lipossomo no controle de linhagens celulares de fibrossarcoma implantado em camundongos. A taxa de crescimento tumoral e o número de macrófagos associados ao tumor foram significativamente menores no grupo que fez uso do clodronato encapsulado quando comparado ao grupo controle. Para testar a eficácia deste fármaco em modelos naturais de desenvolvimento de câncer, o autor avaliou este medicamento em cães com diagnóstico de sarcoma histiocítico de ocorrência natural. A escolha por este tipo de neoplasia fez-se devido ao fato de ser um tumor derivado de macrófagos e, portanto o BF encapsulado poderia apresentar tanto um efeito direto sobre as células tumorais como efeito secundário sobre os macrófagos associados ao tumor. Os cães tratados com clodronato lipossomal apresentaram uma taxa de resposta em torno de 40% (33).

A eficácia dos BFs no controle de metástases viscerais de osteossarcomas e de outros tipos de neoplasias ainda parece controversa. Embora como citado anteriormente no trabalho de Wolfe et al. (16), o zoledronato não foi eficiente no controle de metástases pulmonares em modelos experimentais inoculados com células de osteossarcoma canino, Orgy et al. (34) avaliando o efeito deste fármaco também em modelos experimentais inoculados com células de osteossarcoma canino, mostraram que o zoledronato reduziu significativamente a progressão de metástases pulmonares e aumentou a sobrevida dos pacientes.

Hiraga et al. (35) e Nobuyuki, Hiraga e Williams (36) demonstraram que o zoledronato diminuiu a ocorrência de metástase pulmonar e hepática de neoplasias mamárias inoculadas

em modelos experimentais, porém Saarto, Blomqvist e Virkkunen (37) observaram que pacientes humanos diagnosticados com neoplasias mamárias e envolvimento linfonodal, apresentaram maior incidência de metástases extraesqueléticas quando tratadas com o BF clodronato, em comparação ao grupo controle.

Principais Bisfosfonatos utilizados em Medicina Veterinária

Os principais bisfosfonatos utilizados em medicina veterinária e disponíveis comercialmente para uso em pequenos animais estão dispostos na tabela abaixo.

Tabela 1- Principais bisfosfonatos utilizados em cães

Fármaco	Dose	Via de administração
Alendronato ³⁹	0,2-1,0 mg/kg – diariamente	Oral
Pamidronato ¹⁵	1-2 mg/kg a cada 21 ou 28 dias	Intravenosa, diluída em solução fisiológica 0,9%, administrado em 2 horas.
Zoledronato ¹¹	0,25 mg/kg a cada 28 dias. Limitado a um máximo de 4mg por paciente.	Intravenosa, diluída em solução fisiológica 0,9%, administrado em 15 minutos.

Principais efeitos colaterais

Os BFs são fármacos relativamente seguros, porém a presença de efeitos adversos foi reportada em humanos e animais. Entre estes efeitos adversos, os principais que podem ser citados são nefrotoxicidade, distúrbios do trato digestório, osteonecrose da maxila e mandíbula, distúrbios eletrolíticos e reações inflamatórias agudas (1, 6, 28).

Infusões intravenosas de BFs foram associadas com lesões renais crônicas e agudas. Em humanos foi documentada necrose tubular aguda e glomerulopatias após a administração endovenosa de pamidronato, em uma pequena parcela de pacientes submetidos a este tratamento (4). A nefrotoxicidade parece ter relação com vários fatores, incluindo a dose total administrada, a taxa de administração, a duração do tratamento e a presença de doenças renais prévias ao tratamento (4). Assim como ocorre em humanos, em cães o pamidronato também é eliminado exclusivamente por via renal e em estudos pré-clínicos, a nefrotoxicidade também parece estar relacionada com a dose e a taxa de administração (4).

Em um estudo (4) envolvendo 33 cães com neoplasias ósseas primárias ou metastáticas que receberam pamidronato na dose média de 1 mg/kg, por via endovenosa, a cada 28 dias, durante 2 horas, apenas um deles apresentou alterações nos exames bioquímicos renais ao longo do tratamento. Este paciente apresentava hipercalemia paraneoplásica, o que pode ter contribuído para o desenvolvimento das alterações renais durante o tratamento com pamidronato.

Os BFs são pouco absorvidos pelo trato gastrointestinal e desta forma podem desencadear sinais como diarreia, vômito e esofagites. A esofagite ocorre quando o medicamento permanece muito tempo em contato com a mucosa do esôfago ou quando ocorrer refluxo de ácido gástrico contendo BFs (6). Em humanos recebendo tratamento com alendronato a taxa de ocorrência de esofagite é em torno de 15% (38). Para diminuir os riscos de esofagites Fan (6) recomenda a administração concomitante de um volume de água após a administração oral de BFs no intuito de diminuir o contato do BFs com a mucosa esofágica e desta forma diminuir os riscos de complicações.

Outro efeito adverso do uso dos BFs em cão é a osteonecrose da maxila e mandíbula. O mecanismo de ação pelo qual os BFs podem levar ao desenvolvimento de osteonecrose da maxila e mandíbula é pouco definido, porém algumas teorias foram propostas. A primeira delas sugere que o efeito em longo prazo da inibição dos osteoclastos pela administração endovenosa dos BFs resultaria na paralização do remodelamento ósseo. Na ausência de um processo homeostático de renovação óssea, ocorre diminuição da liberação de fatores de

remodelação óssea e diminuição da ação das células progenitoras na renovação de osteoblastos e osteócitos, o que acarretaria uma diminuição da celularidade do tecido ósseo e diminuição da vascularização com conseqüente necrose óssea (5). A segunda teoria esta relacionada às propriedades antiangiogênicas dos BFs, que levaria a diminuição do suprimento sanguíneo para os ossos da maxila e mandíbula desencadeando a necrose do tecido ósseo (5).

Burr e Allen (39) avaliaram a incidência de necrose mandibular em animais saudáveis que foram submetidos ao tratamento com dois diferentes protocolos de BFs. Um grupo de cães foi tratado com doses orais de 0,2 e 1,0 mg/kg/dia de alendronato por um período de 1 e 3 anos e o outro grupo recebeu doses intravenosas de 0,06 mg/kg/dia de zoledronato durante 6 meses. Do grupo que recebeu alendronato, 17-25% dos cães tratados por um ano e 25-33% dos cães tratados por três anos apresentaram áreas de necrose nos exames histopatológicos da mandíbula. O tratamento com zoledronato endovenoso foi associado a maiores áreas de necrose quando comparado ao grupo que recebeu alendronato (39).

Distúrbios eletrolíticos como hipocalcemia, hipocalemia, hipomagnesemia e hipofosfatemia são reportados em humanos durante o tratamento com pamidronato em diversos casos. A hipofosfatemia secundária a administração de pamidronato foi reportada em onze de trinta pacientes humanos em tratamento com pamidronato (40). Três pacientes infantis com hipercalcemia maligna que foram submetidos ao protocolo com pamidronato apresentaram hipofosfatemia grave (41). A hipomagnesemia foi relatada em 4-15% dos pacientes tratados com pamidronato quando apresentavam hipercalcemia maligna em um estudo (40) e por 40% dos pacientes em outro estudo semelhante (41).

Kadar et al. (42) relataram um caso de distúrbio eletrolítico e arritmia cardíaca secundários ao tratamento de hipercalcemia maligna com pamidronato em cão. O cão apresentou hipomagnesemia 72 horas após a infusão de pamidronato, porém concomitantemente ao BFs o paciente recebeu furosemida (que aumenta a excreção renal de magnésio) e calcitonina (que diminui a reabsorção tubular de magnésio) que podem ter contribuído para o quadro.

Além dos efeitos citados acima, os BFs podem desencadear o desenvolvimento de reações inflamatórias agudas quando administrados por via endovenosa, caracterizadas por febre, dor muscular, náusea, emese e edema. O mecanismo envolvido no desenvolvimento de reações inflamatórias agudas está relacionado a liberação de citocinas inflamatórias como interleucina-6 e fator de necrose tumoral (5).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Embora a amputação de membro associada à quimioterapia antineoplásica seja considerada a modalidade de tratamento mais importante nos cães que apresentam osteossarcomas apendiculares, existem algumas situações em que este procedimento não pode ser realizado e desta forma o uso dos BFs pode ser uma opção viável para o controle da dor e a progressão da doença nestes pacientes. Além do uso em osteossarcomas apendiculares, os BFs podem ser úteis no tratamento dos osteossarcomas axiais, mielomas múltiplos, metástases ósseas e controle da hipercalcemia maligna em determinados casos. A utilização destes fármacos no controle de metástases viscerais ainda apresenta resultados conflitantes e precisa ser estudada de forma mais detalhada em cães.

REFERÊNCIAS

1. Milner RJ, Farese J, Henry CJ, Selting K, Fan TM, Lorimier LP. Bisphosphonates and cancer. *J Vet Intern Med.* 2004;18:597-604.

2. Vasconcelos DV, Duarte MEL, Maia RC. Efeito anti-tumoral dos bisfosfonatos: uma nova perspectiva terapêutica. *Rev Bras Cancerol.* 2004;50:45-54.
3. Grahan R, Russel G. Bisphosphonates: mode of action and pharmacology. *Pediatrics.* 2007;119:150-62.
4. Fan TM, Lorimier LP, Charney S, Hintermeister JG. Evaluation of intravenous pamidronate administration in 33 cancer-bearing dogs with primary or secondary bone involvement. *J Vet Intern Med.* 2005;19:74-80.
5. Fan TM. The role of bisphosphonates in the management of patients that have cancer. *Vet Clin North Am Small Anim Pract.* 2007;37:1091-110.
6. Fan TM. Intravenous aminobisphosphonates for managing complications of malignant osteolysis in companion animals. *Top Companion Anim Med.* 2009;24:151-6.
7. Hughes DE, Macdonald BR, Russell RG, Gowen M. Inhibition of osteoclast-like cell formation by bisphosphonates in longterm cultures of human bone marrow. *J Clin Invest.* 1998;83:1930-5.
8. Allen MJ. Biochemical markers of bone metabolism in animals: uses and limitations. *Vet Clin Pathol.* 2003;32:101-13.
9. Lucas PW, Fan TM, Garret LD, Griffon DJ, Wypij JM. A comparison of five different bone resorption markers in osteosarcoma-bearing dogs, normal dogs, and dogs with orthopedic diseases. *J Vet Intern Med.* 2008;22:1008-13.
10. Ashton JA, Farese JP, Milner RJ, Ambrose LM, Gilder JM. Investigation of the effects of pamidronate disodium on the in vitro viability of osteosarcoma cells from dogs. *Am J Vet Res.* 2005;66:885-91.
11. Fan TM, Lorimier LP, Garrett LD, Lacoste HI. The bone biologic effect of zoledronate in healthy dogs and dogs with malignant osteolysis. *J Vet Intern Med.* 2008;22:380-7.
12. Farese JP, Ashton J, Milner R, Ambrose LL, Gilder JV. The effect of the bisphosphonates alendronate on viability of canine osteosarcoma cells in vitro. *In Vitro Cell Dev Biol Anim.* 2004;40:113-7.
13. Fan TM, Charney SC, Lorimier LP, Garret LD, Griffon DJ, Gordon-Evans WJ, et al. Double-blind placebo controlled trial of adjuvant pamidronate with palliative radiotherapy and intravenous doxorubicin for canine appendicular osteosarcoma bone pain. *J Vet Intern Med.* 2009;23:152-60.
14. Spugnini EP, Vicenzi B, Caruso G, Baldi A, Citro G, Santini D, et al. Zoledronic acid for the treatment of appendicular osteosarcoma in a dog. *J Small Anim Pract.* 2009;50:44-6.
15. Fan TM, Lorimier LP, Odellanderson K, Lacoste HI, Charney SC. Single agent pamidronate for palliative therapy of canine appendicular osteosarcoma bone pain. *J Vet Intern Med.* 2007;21:431-9.

16. Wolfe D, Pillai SPS, Hildreth BE, Lanigan LG, Martin CK, Werbeck JL, et al. Effect of zoledronic acid and amputation on bone invasion and lung metastasis of canine osteosarcoma in nude mice. *Clin Exp Metastasis*. 2011;28:377-89.
17. Wypij JM, Fan TM, Fredrickson RL, Barger AM, Lorimier LP, Charney SC. In vivo and In vitro efficacy of zoledronato for treating oral squamous cell carcinoma in cats. *J Vet Intern Med*. 2008;22:158-63.
18. Klein MK. Multimodality therapy for head and neck cancer. *Vet Clin North Am Small Anim Pract*. 2003;33:615-28.
19. Stebbins KE, Morse CC, Goldschmidt MH. Cat oral neoplasia. A ten year survey. *Vet Pathol*. 1989;26:121-8.
20. Bregazzi VS, Larue SM, Powers BE, Fettman MJ, Olgivie CK, Withrow SJ. Response of cat oral squamous cell carcinoma to palliative radiation therapy. *Vet Radiol Ultrasound*. 2001;42:77-9.
21. Jones PD, Lorimier LP, Kitchell BE, Losonsky JM. Gemcitabine as a radiosensitizer for nonresectable cat oral squamous cell carcinoma. *J Am Anim Hosp Assoc*. 2003;39:463-7.
22. Hortobayi GN, Thriault RL, Lipton A. Long-term prevention of skeletal complications of metastatic breast cancer with pamidronate: Protocol 19 Aredia Breast Cancer Study Group. *J Clin Oncol*. 1998;16:2038-44.
23. Theriault RL, Lipton A, Hortobagy GN. Pamidronate reduces skeletal morbidity in women with advanced breast cancer and lytic bone lesions: A randomized, placebo-controlled trial-Protocol 18 Aredia Breast Cancer Study Group. *J Clin Oncol*. 1999;17:846-54.
24. Hostutler RT, Chew DJ, Jaeger SK, Klein S, Henderson D, Di Bartola DB. Uses and effectiveness of pamidronate disodium for treatment of dogs and cats with hypercalcemia. *J Vet Intern Med*. 2005;19:19-29.
25. Grill V, Ho P, Body JJ. Parathyroid hormone-related protein: elevated levels in both humoral hypercalcemia of malignancy and hypercalcemia complicating metastatic breast cancer. *J Clin Endocrinol Metab*. 1991;73:1309-15.
26. Hafeman SD, Varland D, Dow SW. Bisphosphonates significantly increase the activity of doxorubicin or vincristine against canine malignant histiocytosis cells. *Vet Comp Oncol*. 2012;10:44-56.
27. Webbe-Neville HL, Evans CA, Coleman RE, Holen I. mechanisms of the synergistic interaction between the bisphosphonate zoledronic acid and the chemotherapy agent paclitaxel in breast cancer cells in vitro. *Tumour Biol*. 2006;27:92-103.
28. Winter MC, Coleman RE. Bisphosphonates in breast cancer: teaching and old dog new tricks. *Curr Opin Oncol*. 2009;21:499-506.
29. Poirier VJ, Huelsmeyer MK, Kurzman ID, Thamm DH, Vail DM. The bisphosphonates alendronate and zoledronate are inhibitors of canine and human cell growth in vitro. *Vet Comp Oncol*. 2003;1:207-15.

30. Santini D, Vicenzi B, Dicuonzo G, Awisati G, Massacesi C, Battistoni F, et al. Zoledronic acid induces significant and long-lasting modifications of circulating angiogenic factors in cancer patients. *Clin Cancer Res.* 2003;9:2893-7.
31. Ferretti G, Fabi A, Carlini P, Palpado P, Cordiali FP, DiCosimo S, et al. Zoledronic-acid-induced circulating level modifications of angiogenic factors, metalloproteinases and proinflammatory cytokines in metastática breast cancer patients. *Oncology.* 2005;69:35-43.
32. Vicenzi B, Santini D, Dicuonzo G, Battistoni F, Gavasci M, LaCesa A, et al. Zoledronic acid-related angiogenesis modifications and survival in advanced breast cancer patients. *J Interferon Cytokine Res.* 2005;25:144-51.
33. Hafeman SD. Use of liposomal bisphosphonates to deplete macrophages for cancer immunotherapy [dissertation]. Fort Collins: Colorado State University; 2011.
34. Orgy B, Heymann MF, Kamijo A, Gouin F, Heymann D, Redini F. Zoledronic acid suppresses lung metastases and prolongs overall survival of osteosarcoma-bearing mice. *Cancer.* 2005;104:2522-9.
35. Higara T, Williams PJ, Ueda A, Tamura D, Yoneda T. Zoledronic acid inhibits visceral metastases in the 4T1/luc mouse breast cancer model. *Clin Cancer Res.* 2004;10:4559-67.
36. Nobuyuki H, Hiraga T, Williams PJ. The bisphosphonate zoledronic acid inhibits metastases to bone and liver with suppression of osteopontin production in mouse mammary tumor. *J Bone Miner Res.* 2001;16:191-9.
37. Saarto T, Blomqvist C, Virkkunen P. Adjuvant clodronate treatment does not reduce the frequency of skeletal metastases in node-positive breast cancer patients: 5-year results of a randomized controlled trial. *J Clin Oncol.* 2001;19:10-7.
38. Groen PC, Lubbe DF, Hirsch LJ, Daifotis A, Stephenson W, Freedholm D, et al. Esophagitis associated with the use of alendronate. *N Engl J Med.* 1996;335:1016-21.
39. Burr DB, Allen MR. Mandibular necrosis in beagles dogs treated with bisphosphonates. *Orthod Craniofac Res.* 2009;12:221-8.
40. Nussbaum SR, Yunger J, Vanderpol CJ. Single dose-intravenous therapy with pamidronate for the treatment of hypercalcemia: comparison of 30, 60, 90 mg doses. *Am J Med.* 1993;95:297-300.
41. Young G, Shende A. Use of pamidronate in the management of acute cancer-related hypercalcemia in children. *Med Pediatr Oncol.* 1998;30:117-21.
42. Kadan E, Rush JE, Wetmore L, Cahn DL. Eletrolyte disturbances and cardiac arrhythmias in a dog following pamidronate, calcitonin and furosemide administration for hypercalcemia of malignancy. *J Am Anim Hosp Assoc.* 2004;40:75-81.

Recebido em: 05/06/2012

Aceito em: 11/04/2013