

O texto a seguir é uma publicação da revista bilíngue Uniso Ciência, da Universidade de Sorocaba, para fins de divulgação científica.

The following story is part of the bilingual magazine Science @ Uniso, published by the University of Sorocaba, for the purpose of scientific outreach.

*Acesse aqui a edição completa/
Follow the link to access
the full magazine:*



BIOMATERIAIS REPRESENTAM NOVA FRONTEIRA

no tratamento da osteonecrose maxilar

BIOMATERIALS REPRESENT A NEW FRONTIER

in the treatment of jaw osteonecrosis

**Por/By: Guilherme Profeta
Foto/Photo: Paulo Ribeiro**



Adriana Duarte de Almeida manipula material em capela de fluxo laminar no Laboratório de Pesquisa Toxicológica da Uniso
Adriana Duarte de Almeida manipulates research material in a laminar flow cabinet at Uniso's Laboratory of Toxicological Research

Você sabe o que as carapaças de caranguejo, as algas pardas e um dos minerais encontrados em nossos ossos e dentes têm em comum? Os três contêm propriedades que podem aliviar a condição patológica de pacientes que sofrem de osteonecrose maxilar — ou seja, a incapacidade dos ossos da mandíbula de se reparar e se remodelar, o que pode resultar em sequelas estéticas e funcionais, sem contar as sequelas psicológicas. Essa é uma condição de risco para os pacientes que fazem uso de uma classe específica de medicamentos: os bisfosfonatos, utilizados no tratamento da osteoporose, da doença de Paget, do mieloma múltiplo (um tipo de câncer de medula) e de alguns cânceres metastáticos, como o de mama, próstata e pulmão.

Muitos pacientes fazem uso dos bisfosfonatos, mas há uma série de complicações que podem surgir a partir desse tratamento, desde dores de cabeça e conjuntivite até anemia e insuficiência renal. Dentre esses efeitos adversos, a osteonecrose maxilar merece destaque. Os primeiros registros desse efeito colateral datam de 2003 e a ocorrência costuma ser maior nos casos em que o bisfosfonato é administrado como medicação de apoio para o tratamento das doenças, por via intravenosa.

Ainda não há um consenso por parte da comunidade médica com relação ao tratamento da osteonecrose. “A literatura ainda permanece sob um contexto de incertezas no que se refere a abordagens terapêuticas e preventivas para essa doença. Os tratamentos não são completamente eficazes e variam de acordo com a gravidade do caso”, diz Adriana Duarte de Almeida, que estudou alternativas terapêuticas para a osteonecrose em sua pesquisa de mestrado, no Programa de Pós-Graduação em Processos Tecnológicos e Ambientais da Universidade de Sorocaba (Uniso), sob orientação da professora doutora Denise Grotto. Ela relata que antibióticos costumam ser aplicados em casos assintomáticos e, quando ocorrem sintomas perceptíveis pelo paciente, são realizados procedimentos de raspagem, para a remoção dos tecidos mortos, e também de irrigação com soluções antimicrobianas, para tratar das infecções. Intervenções cirúrgicas são consideradas procedimentos de risco por muitos

Do you know what crab shells, brown algae, and one of the minerals found in our bones and teeth have in common? All three contain properties that may relieve the pathological condition of patients that suffer from jaw osteonecrosis—that is, the jaw bones’ inability to repair and remodel themselves, which may result in aesthetic and functional consequences, not to mention psychological effects. This is a risk condition for patients using a specific class of medications: bisphosphonate, which is used in the treatment of osteoporosis, Paget’s disease, multiple myeloma (a type of bone marrow cancer), and some metastatic cancers, such as breast, prostate, and lung.

Many patients take bisphosphonates, but there are a number of complications that can occur due to this treatment, from headaches and conjunctivitis to anemia and kidney failure. Among these adverse effects, jaw osteonecrosis is noteworthy. The first records of this side effect date back to 2003, and the occurrence is usually greater when bisphosphonate is taken intravenously, as a supportive medication for the treatment of diseases.

To this day, the medical community still does not agree about proper treatments for osteonecrosis. “The literature is still uncertain regarding therapeutic and preventive approaches to this disease. Treatments are not completely effective and vary according to the severity of the case,” says Adriana Duarte de Almeida, who studied therapeutic alternatives for osteonecrosis during her Master’s degree research, at Uniso’s graduate program in Technological and Environmental Processes, advised by professor Denise Grotto. She states that antibiotics are usually used in asymptomatic cases, and when perceptible symptoms occur, scraping procedures are performed for the removal of dead tissues, as well as irrigations with antimicrobial solutions, in order to treat infections. Surgical interventions are considered risky procedures by many physicians, due to the fact that they increase the area of exposure of affected bones, thus creating new contamination routes.

médicos, por aumentar ainda mais a área de exposição dos ossos afetados e abrir novas vias de contaminação.

“Mesmo quando a doença está controlada”, conta Almeida, “os pacientes costumam apresentar uma qualidade de vida reduzida em função de complicações bucais como a dor, a infecção e a ocorrência de fistulas. Assim, uma vez que os tratamentos convencionais não são totalmente eficazes, é muito importante pesquisar **BIOMATERIAIS** que possam estimular o crescimento dos ossos, agindo na cicatrização e na reparação óssea, para melhorar a qualidade de vida desses pacientes.” E foi isso que ela fez.

“Even when the disease is under control,” Almeida tells, “patients usually have a reduced quality of life due to mouth complications such as pain, infection, and the occurrence of fistulas. Then, since conventional treatments are not fully effective, it is very important to research **BIOMATERIALS** that are capable of stimulating bone growth by healing and repairing bones, in order to improve the quality of life of these patients.” And that is what she did.

The goal of her research was to standardize an experimental model of osteotomy—namely, a surgery that is performed directly on the bone—

PARA SABER MAIS: O QUE SÃO BIOMATERIAIS?

“Um biomaterial”, a pesquisadora explica, é “qualquer substância ou combinação de substâncias, que possa ser utilizada para reparar ou substituir, parcial ou totalmente, qualquer tecido, órgão ou função do corpo. Os biomateriais não devem ser tóxicos, nem produzir substâncias tóxicas, e devem ser compatíveis com os tecidos do corpo, além de ser biologicamente desintegrados e eliminados pelas fezes ou pela urina.”

TO KNOW BETTER: WHAT ARE BIOMATERIALS?

“A biomaterial,” the researcher explains, is “any substance or combination of substances that can be used to repair or replace, either partially or totally, any tissue, organ, or function of the body. Biomaterials must not be toxic or produce toxic substances, and must be compatible with bodily tissues, besides being biologically disintegrated, and eliminated through feces or urine.”

Em sua pesquisa, o objetivo foi padronizar um modelo experimental de osteotomia — ou seja, uma cirurgia realizada diretamente no osso — para a inserção de um *scaffold* para a prevenção da osteonecrose maxilar. *Scaffolds*, na engenharia de tecidos, são estruturas biodegradáveis tridimensionais que contêm células ou algum tipo de biomaterial e, por isso, podem dar uma mãozinha ao corpo na hora de se regenerar,

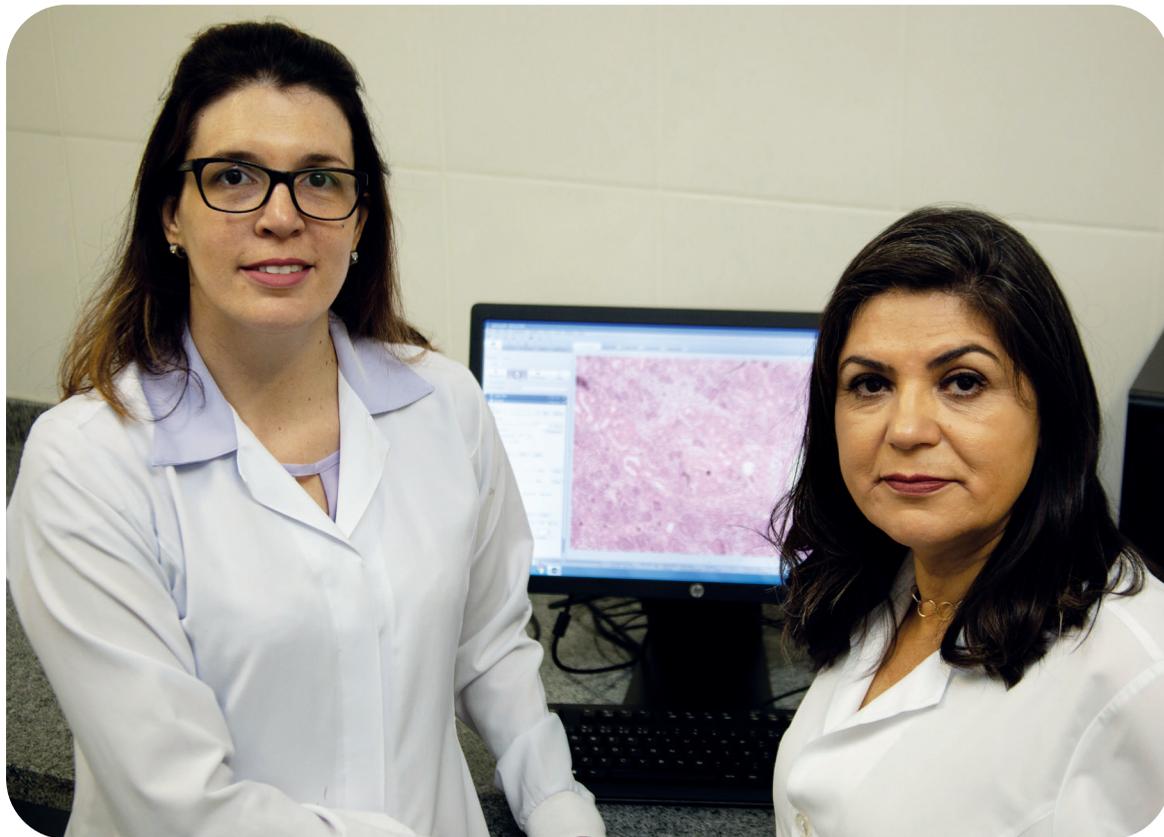
for the insertion of a scaffold that could prevent osteonecrosis from happening. Scaffolds, in the field of tissue engineering, are three-dimensional biodegradable structures that contain cells or some kind of biomaterial, thus offering a helping hand to the body when it comes to regeneration, a kind of help that is more than welcome when tissues are damaged and fragile. In order to do this, Almeida

ajuda que é muito bem-vinda quando o tecido se encontra danificado e frágil. Para isso, Almeida usou **SCAFFOLDS JÁ TESTADOS**, à base de três substâncias: a quitosana, o alginato de sódio e a hidroxiapatita.

As perguntas que ela precisava responder eram as seguintes: em primeiro lugar, esses *scaffolds* podem minimizar os efeitos inflamatórios decorrentes da exposição ao bisfosfonato, sendo assim utilizados para o tratamento da osteonecrose? E, se sim, eles são seguros para o restante do corpo, especialmente para o fígado e os rins? Os testes em ratos mostraram que a resposta a ambas as perguntas é sim: “Ao estudarmos como a doença afeta os tecidos — o que se chama de histopatologia —, observamos que os *scaffolds* foram eficazes tanto na prevenção quanto na minimização da osteonecrose. Além disso, eles se mostraram seguros, também, para as funções

used **PREVIOUSLY TESTED SCAFFOLDS**, based on three substances: chitosan, sodium alginate, and hydroxyapatite.

These were the questions she needed to answer: firstly, can these scaffolds minimize the inflammatory effects of the exposure to bisphosphonate, and thus be used for the treatment of osteonecrosis? If so, are they safe considering the rest of the body as well, especially the liver and the kidneys? Tests on rats have shown that the answer to both these questions is yes: “By studying how the disease affects tissues—what we call histopathology—we found that scaffolds were effective in both preventing and minimizing osteonecrosis. In addition, they were also safe for the liver and the kidneys. Moreover, this work was one of the pioneers when it comes to the



Almeida (à direita), acompanhada da orientadora do estudo, a professora doutora Denise Grotto
Almeida (right), accompanied by the research advisor, professor Denise Grotto

PARA SABER MAIS: CONTINUIDADE DA PESQUISA

A dissertação de Almeida dá continuidade a um outro estudo da Uniso, de autoria da pesquisadora Márcia de Araújo Rebelo, que desenvolveu e avaliou *scaffolds* à base de **quitosana** (um derivado da quitina, que é encontrada nas carapaças de crustáceos como o caranguejo, o camarão e a lagosta), **alginato de sódio** (um componente encontrado em algas pardas e também produzido por algumas bactérias) e **hidroxiapatita** (um mineral natural encontrado nos ossos, utilizado em implantes e próteses). Esses *scaffolds* se mostraram promissores para a regeneração óssea. Com os dispositivos prontos, Almeida pôde então seguir ao próximo passo da pesquisa: aplicar os *scaffolds* em seres vivos para confirmar os resultados.

TO KNOW BETTER: RESEARCH CONTINUITY

Almeida’s thesis follows another study developed at Uniso, by the researcher Márcia de Araújo Rebelo, who developed and evaluated scaffolds based on **chitosan** (a substance that comes from chitin, which is found in the shells of crustaceans such as crabs, shrimps, and lobsters), **sodium alginate** (a component found in brown algae, and also produced by some bacteria), and **hydroxyapatite** (a natural mineral found in bones, used in implants and prostheses). These scaffolds were considered promising for bone regeneration. Having the devices ready, Almeida was able to advance to the next step of the research: applying the scaffolds in living beings in order to confirm the results.

hepática e renal. Inclusive, o presente trabalho foi um dos pioneiros no que diz respeito à avaliação do quadro clínico dos animais, permitindo avaliar a segurança da implantação do biomaterial”, destaca a pesquisadora.

O próximo passo, para as pesquisas que ainda estão por vir, é desenvolver uma forma de apresentação adequada para esse biomaterial, que facilite sua aplicação, como um pó ou um biofilme. Além disso, o produto resultante precisa apresentar efeito antibacteriano. “Depois disso”, Almeida conclui, “resta ainda que sejam realizados estudos clínicos com seres humanos, que apresentem resultados significativos para uma possível aplicação terapêutica em pacientes reais.”

clinical evaluation of animals, which allows us to evaluate the biomaterial’s implantation safety,” the researcher emphasizes.

The next step, for upcoming researches, is to develop a proper presentation form for this biomaterial, such as a powder or a biofilm, one that facilitates its application. Besides that, the resulting product must have antibacterial effect. “After achieving that,” Almeida concludes, “clinical studies with human beings still have to be conducted and present significant results, thus enabling a possible therapeutic application in real patients.”

Com base na dissertação “Modelo experimental de osteotomia para inserção de *scaffold* na prevenção de osteonecrose maxilo-mandibular *in vivo*”, do Programa de Pós-Graduação em Processos Tecnológicos e Ambientais da Universidade de Sorocaba (Uniso), com orientação da professora doutora Denise Grotto e colaboração do professor doutor Marco Vinicius Chaud, aprovada em 24 de fevereiro de 2017.

[Acesse o texto completo da pesquisa em português:](#)

[Follow the link to access the full text of the original research \(in Portuguese\):](#)

