

## Avaliação da morfologia hepática em ratos após administração do ranelato de estrôncio

### *Evaluation of hepatic morphology in rats after administration of strontium ranelate*

Caio Dias Oliveira<sup>1</sup>, Eliana dos Santos Câmara Pereira<sup>2</sup>, Isabela Cerqueira Barreto<sup>3</sup>, Laíse Monteiro Campos Moraes<sup>4\*</sup>

<sup>1</sup>Graduando (Interno) em Medicina pela Faculdade de Medicina da Bahia na Universidade Federal da Bahia (UFBA);

<sup>2</sup>Doutora em Processos Interativos dos Órgãos e Sistemas, Professora Adjunto de Anatomia do Departamento de Biomorfologia do Instituto de Ciências da Saúde da Universidade Federal da Bahia (ICS, UFBA); <sup>3</sup>Doutora em Processos Interativos dos Órgãos e Sistemas, Professora Adjunto de Bioquímica do Departamento de Bioquímica e Biofísica do ICS, UFBA; <sup>4</sup>Doutora em Ciências Morfológicas, Professora Adjunto do Departamento de Biomorfologia do ICS, UFBA

#### Resumo

**Introdução:** o fármaco ranelato de estrôncio (RE) é muito utilizado na terapêutica profilática e no controle da osteoporose. Age sistemicamente diminuindo a reabsorção e aumentando a formação óssea, apresentando eventos adversos pouco esclarecidos na literatura, à exemplo a síndrome DRESS com envolvimento hepático. **Objetivo:** avaliar a morfologia hepática em ratos *norvegicus albinus* após administração do RE. **Metodologia:** estudo experimental com 10 ratos, divididos aleatoriamente em dois grupos, Grupo Controle (GC), sem administração do RE, e Grupo Ranelato de Estrôncio (GRE), ambos acompanhados durante 15 dias, e, em seguida, sacrificados e o fígado de cada animal colocado para fixação no solução de formaldeído a 4% durante 48 horas. Após essa etapa, foram realizados os procedimentos necessários à análise pela microscopia óptica, com lâminas coradas pela hematoxilina e eosina, e picrosírius red. **Resultados:** nos GC e GRE foram encontradas alterações similares, como reação ductular, dilatação sinusoidal e fibrose perissinusoidal, com intensidades distintas entre os grupos, sendo a reação ductular mais proeminente no GC, e a dilatação sinusoidal e fibrose perissinusoidal mais pronunciada no GRE. Além disso, no GC foram evidenciados achados inflamatórios, como presença de infiltrado inflamatório misto e hiperplasia de células de Kupffer, não visualizados no GRE, implicando numa possível ação anti-inflamatória do RE. **Conclusão:** pode-se concluir que foram visualizadas diferenças nos achados morfológicos do parênquima hepático dos ratos tratados com o RE em comparação aos não tratados, ainda que esses achados não sejam suficientes para inferir a incidência de um processo patológico característico, como cirrose ou hepatite.

**Palavras chave:** Ranelato de estrôncio. Toxicidade hepática. Síndrome DRESS.

#### Abstract

**Introduction:** the drug strontium ranelate (SR) is widely used in prophylactic therapy and in the control of osteoporosis. It acts by reducing reabsorption and increasing bone formation systemically, presenting unclear adverse events in the literature, such as the DRESS syndrome with hepatic involvement. **Objective:** to evaluate hepatic morphology in *norvegicus albinus* rats after SR administration. **Methodology:** experimental group with 10 rats, divided into two groups, randomly distributed, five from the Control Group (CG), without SR administration, and the other five from the Strontium Ranelate Group (SRG), both followed for 15 days, and then sacrificed and the liver of each animal placed for fixation in 4% formalin for 48 hours. After this step, the procedures necessary for the analysis by optical microscopy were performed, with blades stained by hematoxylin e eosin, and picrosirius red. **Results:** in CG and SRG, similar alterations were observed, such as ductular reaction, sinusoidal dilatation and perissinusoidal fibrosis, with distinct intensities between the groups, being the ductular reaction more prominent in the CG, and sinusoidal dilation and a perissinusoidal fibrosis more pronounced in the SRG. In addition, in the CG were evidenced inflammatory findings such as the presence of mixed inflammatory infiltrate and Kupffer cell hyperplasia, not visualized in the SRG, implying a possible anti-inflammatory action of SR. **Conclusion:** it can be concluded that differences were observed in the morphological findings of the hepatic parenchyma of rats treated with SR compared to untreated rats, although these findings are not sufficient to infer the incidence of a characteristic pathological process, such as cirrhosis or hepatitis.

**Keywords:** Strontium ranelate. Liver Toxicity. DRESS syndrome.

## INTRODUÇÃO

O fármaco ranelato de estrôncio (RE) é utilizado como terapêutica profilática antiosteoporótica e no controle de complicações da osteoporose (AMMANN *et al.*, 2007; REGINSTER *et al.*, 2008), com atuação na modulação do processo de reparo de defeitos ósseos e na indução da osteogênese (PEREIRA, 2013). Em vista disso, o uso tera-

**Correspondente/ Corresponding:** \*Laíse Monteiro Campos Moraes – Laboratório de Bioengenharia Tecidual e Biomateriais (LBTB), Instituto de Ciências da Saúde, Universidade Federal da Bahia. – End: Av. Reitor Miguel Calmon, s/n – Canela, Salvador-BA. – Tel: (71) 3283-8888/ 99330-3070 – E-mail: laiseufba@gmail.com/ laise.campos@ufba.br

pêutico do RE com propósito à diminuição da reabsorção óssea, bem como à manutenção e à formação deste tecido, é indicado na prevenção e no controle da osteoporose, especialmente em mulheres pós-menopausa (RODRIGUES *et al.*, 2018). Por sua vez, o RE é o primeiro medicamento antiosteoporótico que age simultaneamente na reabsorção e na formação óssea (NASCIMENTO, 2010).

Para além dos efeitos benéficos conhecidos do RE, a Agência Europeia de Medicamentos (*European Medicines Agency* – EMA) descreveu alguns dos eventos adversos, como: tromboembolismo venoso e a síndrome DRESS (*Drug Rash With Eosinophilia And Systemic Symptoms*) (NONPROPRIETARY, 2011). A síndrome DRESS caracteriza-se pela reação grave, aguda, potencialmente fatal, com reações adversas sistêmicas, com sinais e sintomas de *rash* cutâneo, febre, anormalidades hematológicas, linfadenopatia e até o grave envolvimento de órgãos internos (ADWAN, 2017), notadamente o fígado.

O fígado é o maior órgão interno do corpo humano e é extremamente relevante ao funcionamento do organismo, especialmente em razão das funções relacionadas ao metabolismo de moléculas, como carboidratos, proteínas, gorduras, hormônios, entre outras substâncias químicas, como drogas e fármacos (HALL *et al.*, 2011). Estudos do tipo fases I e II são fundamentais para utilização clínica de medicamentos em que se incluem os efeitos adversos, a exemplo dos hepatotóxicos; por outro lado, há poucos estudos sobre a toxicidade hepática pelo uso do RE, motivo pelo qual este trabalho se propõe a avaliar as alterações morfológicas hepáticas relacionadas ao uso desse fármaco e observar possíveis achados descritos como relacionados à síndrome DRESS (CACOUB *et al.*, 2013). Para isso, este estudo buscou avaliar a toxicidade hepática em ratos *Rattus norvegicus albinus* após administração do RE.

## METODOLOGIA

### CONSIDERAÇÕES ÉTICAS E BIOÉTICAS

O projeto foi aprovado pela Comissão de Ética no Uso de Animais do Instituto de Ciências de Saúde (CEUA-ICS), registrado com o nº 108/2016, seguindo os preceitos da Lei nº 11.974/2009 e do Decreto nº 6.899/2009, com normas editadas pelo Conselho Nacional de Controle de Experimentação Animal (CONCEA).

### MODELO EXPERIMENTAL ANIMAL – GRUPOS EXPERIMENTAIS

Neste estudo experimental, foram utilizados 10 ratos da espécie *Rattus norvegicus albinus*, da linhagem Wistar, machos, sadios, com massa corpórea entre 300g e 400g, subdivididos em dois grupos, cada um com cinco animais, distribuídos ao acaso: Grupo Controle (GC), sem intervenção; e Grupo Ranelato de Estrôncio (GRE), com administração do fármaco RE. A composição dos grupos e o número amostral experimental foram determinados

com base em estudos prévios (MIGUEL *et al.*, 2006; BARRETO, 2011; ROLIM, 2013).

Os ratos foram acomodados em caixas identificadas e autoclavadas, forradas com maravalha de pinus trocada diariamente, alimentados com ração sólida Labina®, água *ad libitum* e as caixas, de ambos os grupos, mantidas em condições ambientais controladas de temperatura e luminosidade. Todos os animais foram avaliados durante 15 dias. No final desse período, os ratos foram sacrificados no mesmo dia como adiante descrito.

### PROTOCOLO DE ADMINISTRAÇÃO DO RANELATO DE ESTRÔNCIO

Foi utilizado como referência o protocolo adaptado de Ammann *et al.* (2004) (BARRETO, 2011; NASCIMENTO, 2010; ROLIM, 2013) para a administração do fármaco RE, que consistiu em uma dieta à base de, aproximadamente, 8,0 g de ração sólida triturada, acrescida do RE, na forma sachê de Protos® com 2,0g de grânulos de ranelato de estrôncio hidratado, misturados com 5,0 mL de água. Formou-se então alimento pastoso, o qual era completamente consumido pelo animal em um período de aproximadamente uma hora, a partir das 7 horas da manhã, todos os dias até o ponto biológico de 15 dias. Antes da administração do medicamento e após o mesmo, os ratos tinham a disposição água e ração *ad libitum* para consumo.

### OBTENÇÃO DAS AMOSTRAS E PROCESSAMENTO LABORATORIAL

Passado o tempo estimado de 15 dias, os animais foram sacrificados com doses letais de cloridrato de que-tamina e xilazina, na proporção de 4:1, respectivamente, com posterior exanguinação por meio de punção cardíaca, para outros estudos, e posterior deslocamento cervical para a completa abolição dos sinais vitais; em seguida, era realizada torocolaparotomia com objetivo da dissecação e extração do fígado.

Os espécimes foram fixados em solução de formaldeído a 4% por 48 horas, colocados separadamente em frascos coletores plásticos, identificados, e posteriormente processados no Laboratório de Bioengenharia Tecidual e Biomateriais (LBTB), localizado no Instituto de Ciências da Saúde da Universidade Federal da Bahia (ICS – UFBA), utilizando-se o processador automático de tecido (LEICA® – Alemanha), com a seguinte sequência: concentrações crescentes de álcool, seguidas de xilol e parafina.

Finalizado o processamento primário, as amostras foram incluídas em blocos de parafina, e em um micrótomo, realizados os cortes histológicos de 5,0 µm de espessura, dispensados sobre lâminas previamente lavadas com detergente neutro, água destilada, ácido clorídrico diluído, ácido acético e álcool etílico, para remoção de impurezas e favorecimento da aderência dos cortes.

As lâminas foram coradas com hematoxilina & eosina e picrosirius red, sendo a análise e fotomicrografias

realizadas com o microscópio Leica DM 1000 e câmera fotográfica Leica DFC 310 FX.

#### ANÁLISE DAS LÂMINAS POR MICROSCOPIA ÓPTICA

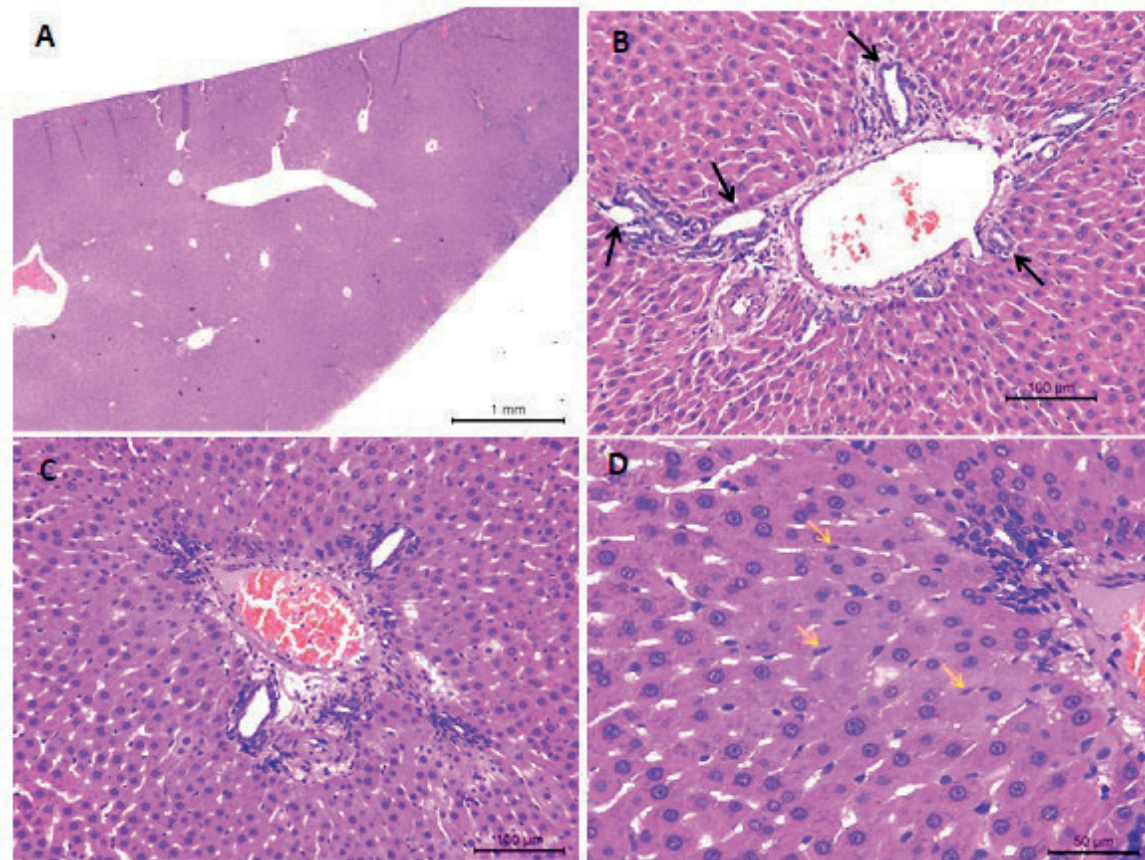
As lâminas resultantes foram analisadas no Centro de Pesquisas Gonçalo Moniz, CPqGM / FIOCRUZ (Salvador, Bahia), onde foram pesquisadas as alterações qualitativas encontradas nas mesmas. Essas lâminas, antes do encaminhamento ao Laboratório de Patologia do CPqGM, foram renumeradas para manter o cegamento dos dois médicos-patologistas, quanto ao grupo que pertencia cada espécime, e esses examinaram em um microscópio óptico de múltiplos observadores.

#### RESULTADOS

##### GRUPO CONTROLE (GC)

Nas lâminas coradas com hematoxilina & eosina (Figura 1), foi possível observar em regiões próximas ao espaço porta (zona 1 e 2), proliferação ductular moderada (Figura 1B), além de reação inflamatória em torno dos ductulos hepáticos (Figura 1C), associada a uma hiperplasia de células de Kúpffer (Figura 1D). Ademais, em algumas lâminas, pode-se visualizar, próximo à veia centrolobular (zona 3) uma discreta dilatação sinusoidal, irrelevante quando comparada ao GRE, com ausência de alterações estruturais, degenerativas e regenerativas nas lâminas como um todo.

**Figura 1** – Fígados de ratos do GC corados com hematoxilina & eosina. Em A, aspecto geral do corte histológico. Em B, proliferação ductular (setas pretas), associada em C à reação inflamatória, e em D a hiperplasia das células de Kupffer (setas amarelas).

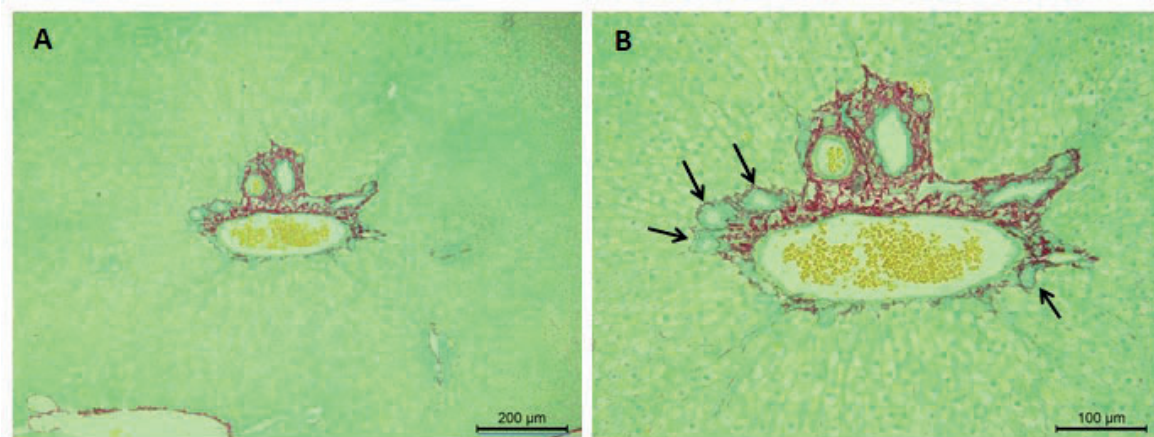


Fonte: Autoria própria

Já nas lâminas coradas com picosirius red (Figura 2), específica para visualização de fibras colágenas, foi observada a existência de fibras colágenas dispersas

de maneira discreta e difusa no parênquima hepático, além da proliferação ductular (Figura 2B) visualizadas anteriormente.

**Figura 2** – Fígados de ratos do GC corados com picosiruis red. Em A, aumento de 10X, e em B, aumento de 20X da mesma área, sinalizado proliferação ductular (setas pretas).



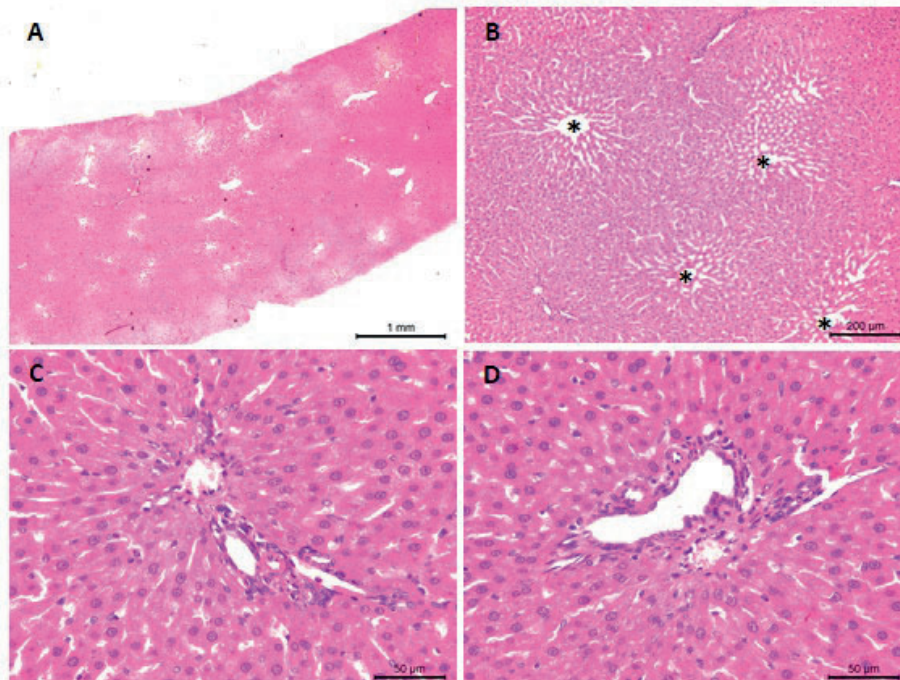
Fonte: Autoria própria

### GRUPO RANELATO DE ESTRÔNCIO (GRE)

Nas lâminas coradas com hematoxilina & eosina (Figura 3), observou-se em região de zona 3, próximo à veia centrolobular, dilatação sinusoidal com ausência de congestão e alguma atrofia celular (Figura 3B), sem indicativos de qualquer disfunção celular ou tecidual. Nas zonas 1 e 2, mais próximas ao espaço porta, é possível

enxergar uma reação ductular discreta, menos intensa em comparação ao GC, porém com a ausência de um infiltrado inflamatório (Figuras 3C e Figuras 3D). Além disso, visualizou-se um acúmulo de aspecto pálido e granuloso dentro de alguns hepatócitos, possivelmente glicogênio (condizente com a normalidade), indicativo do não jejum dos animais em tempo precedente ao seu sacrifício.

**Figura 3** – Fígados de ratos do GRE corados com hematoxilina & eosina. Em A, aumento de 2,5X, e em B, aumento de 10X, da mesma área, evidenciando dilatação sinusoidal moderada próximo as veias centrolobulares (asteriscos). Em C e D, reação ductular com ausência de infiltrado inflamatório.

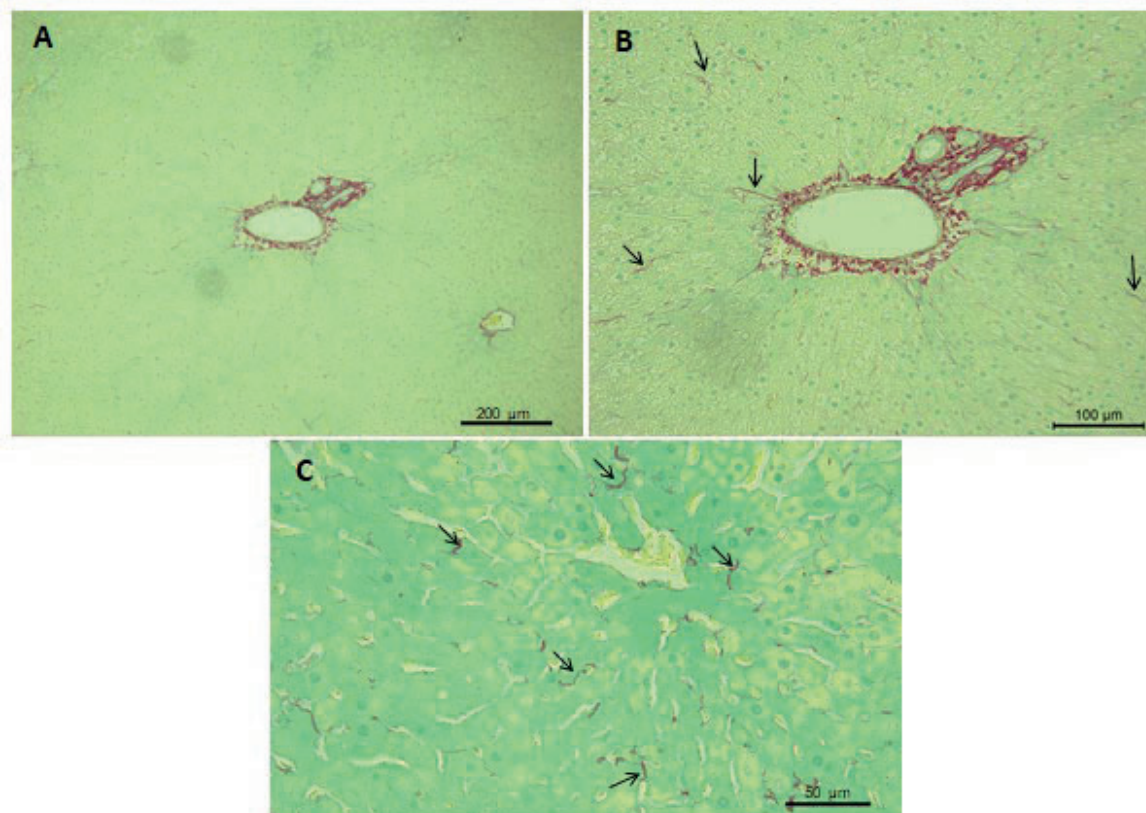


Fonte: Autoria própria

Já nas lâminas coradas com picosirius red (Figura 4), observou-se a existência de discreta à moderada fibrose perissinusoidal difusamente distribuída no parênquima

hepático, presente em todas as lâminas analisadas, gerada provavelmente devido a uma hiperatividade da célula estrelada.

**Figura 4** – Fígados de ratos do GRE corados com picosirius red. Em A, aumento de 2,5X, e em B, aumento de 10X da mesma área, evidenciando fibrose perissinusoidal, melhor visualizada em C.



Fonte: Autoria própria

Logo, pode-se afirmar que nos GC e GRE foram encontradas alterações similares, como reação ductular, dilatação sinusoidal e fibrose perissinusoidal, com intensidades distintas entre os grupos, sendo a reação ductular mais proeminente no GC, e a dilatação sinusoidal e fibrose perissinusoidal mais pronunciada no GRE. Além disso, no GC foram evidenciados achados inflamatórios, como presença de infiltrado inflamatório misto e hiperplasia de células de Kupffer, não visualizados no GRE, sugerindo uma possível ação anti-inflamatória do fármaco.

## DISCUSSÃO

O ranelato de estrôncio é um medicamento não bisfosfonado, alternativa para prevenção e tratamento de fraturas osteoporóticas (DRAGO *et al.*, 2016), utilizado principalmente por mulheres pós-menopausa na redução do risco de fraturas de vértebras e do quadril (NONPROPRIETARY, 2011). O fármaco age de duas formas: na formação óssea, através da replicação do precursor dos osteoblastos e síntese de colágeno em cultura de células ósseas; e na redução da reabsorção óssea, através

da diminuição da diferenciação dos osteoclastos e da atividade de reabsorção, promovendo assim um reequilíbrio da renovação óssea a favor da formação do osso (PROTOS, 2015).

A bula do medicamento indica que, no processo de biotransformação, o fármaco não inibe as enzimas do citocromo P450, assim como, que não existem dados farmacocinéticos em pacientes com disfunção hepática, mas, em virtude de suas propriedades, efeitos adversos não são esperados (PROTOS, 2015).

É nesse sentido que este trabalho se faz relevante: a necessidade de se melhor elucidar os possíveis processos degenerativos hepáticos associados ao uso do RE, uma vez que, não foram encontrados outros estudos que correlacionassem alterações na morfologia dos fígados de ratos nos quais se administrou o RE.

Na análise comparada das lâminas dos grupos experimental e controle, as principais alterações adiante discutidas foram: dilatação sinusoidal, fibrose perissinusoidal, reação ductular e a achados inflamatórios diversos.

A dilatação sinusoidal é um dos achados morfológicos

associados a padrões de lesões vasculares hepáticas induzidas por drogas ou toxinas (KUMAR *et al.*, 2010). Nesse sentido, cabe a discussão se essas alterações poderiam ser descritas como reações previsíveis ou idiossincráticas relacionadas ao uso do RE, uma vez que tais achados foram observados majoritariamente nas lâminas do GRE, com uma intensidade de moderada a intensa.

A fibrose perissinudoal sugere uma hiperatividade das células estreladas hepáticas (célula de Ito), que atuam na produção de matriz conjuntiva, especificamente de proteína de colágeno, através da sua transformação em miofibroblastos (KUMAR *et al.*, 2010). Esta alteração é condizente com a deposição no parênquima de matriz conjuntiva, propiciada por um estímulo estressor qualquer, como: stress oxidativo, hiperglicemia, hiperinsulinemia, hipóxia, dentre outros. Portanto, há de se considerar se o RE atuou como um estímulo estressor, considerando que os achados de fibrose perissinudoal foram encontrados predominantemente nas lâminas dos ratos pertencentes ao GRE.

Já a reação ductular foi encontrada em ambos os grupos, GC e GRE, com predomínio em regiões periportais, se mostrando mais proeminentes em alguns dos ratos controle. A reação ductular está associada à proliferação e diferenciação de células-tronco/progenitoras quiescentes nos canais de Hering (também denominadas células ovais), formando estruturas ductulares na interface parenquimatosa – processo correlacionado às hepatites agudas ou crônicas (KUMAR *et al.*, 2010).

Associado a reação ductular, foram encontrados achados de infiltrado inflamatório misto nas lâminas do GC com a presença de células polimorfonucleares e mononucleares em regiões de zona 1 (próximo ao espaço porta), associado a uma hiperplasia e hipertrofia das células de Kupffer. Estes achados não foram visualizados em nenhuma das lâminas do GRE, sugerindo um efeito anti-inflamatório do RE, como discutido na revisão sistemática de Rodrigues (2018), que versa sobre o uso do fármaco no tratamento da osteoartrite, atuando como um remediador da inflamação. Sendo assim, faz-se necessário esclarecer, por meio de outros estudos, se esses achados inflamatórios, associados à reação ductular, poderiam ser correlacionados a algum fator estressor externo pertinente aos dois grupos, mas que, devido à ação anti-inflamatória do medicamento, a presença do infiltrado inflamatório foi abolida no GRE, ainda que tenha persistido a reação ductular, ambos os processos relacionados ao desenvolvimento de hepatite.

Além disso, foram descritos possíveis acúmulos de glicogênio intracelular dispersos no parênquima hepático do GRE, sendo que este mesmo acúmulo não foi encontrado no GC. Em decorrência disso, fazem-se necessários estudos posteriores para distinção desses acúmulos de glicogênio de um fortuito processo patológico causado pela exposição ao RE. Para isso, recomenda-se realizar um jejum dos animais entre 18 e 24 horas anteriores ao sacrifício, assim como, o uso da coloração ácido periódico-

-Schiff (PAS), ideal para corar glicogênio em tecidos, aplicado com ou sem diastase (enzima responsável pela quebra do glicogênio), sendo que, nas lâminas coradas com o PAS com diastase, o glicogênio iria desaparecer, enquanto nas lâminas coradas com PAS sem diastase iria permanecer.

Todos esses achados permitem a discussão sobre o uso do fármaco RE e possíveis efeitos adversos incidentes no parênquima hepático, sendo esses efeitos descritos na literatura em seres humanos no contexto da síndrome DRESS, como no artigo escrito por Nicola di Meo (2016). O estudo relata o caso clínico de uma mulher que desenvolveu a síndrome DRESS três semanas após iniciado o RE para tratamento de osteoporose pós-menopausa, cursando com *rash* cutâneo maculopapular generalizado, eosinofilia, dispneia, linfadenopatia cervical bilateral, reativação do vírus Epstein-Barr (EBV), e dano hepático, caracterizado por aumento das enzimas transaminases (TGO e TGP) e gama GT ( $\gamma$ GT), sendo suspensa a droga tão logo reconhecida à síndrome DRESS, e ofertado o tratamento com corticoterapia endovenosa. Seis meses após a remissão dos sintomas cutâneos, a paciente desenvolveu hepatite autoimune, com posterior recuperação do quadro após tratamento com corticoide, prednisolona 25 mg, diariamente.

A síndrome DRESS é uma forte reação adversa a medicamentos, se manifestando por meio de *rash* cutâneo maculopapular difuso, febre, anormalidades hematológicas (leucocitose, eosinofilia ou linfócitos atípicos), e envolvimento sistêmico de múltiplos órgãos, sendo mais frequentemente acometido o fígado (DRAGO *et al.*, 2016). Os fármacos que apresentam um risco muito alto para o desenvolvimento de DRESS são alopurinol, sulfasalazina e minociclina, seguidos pelo RE e dapsona, estes últimos apresentando um risco intermediário (ADWAN, 2017).

No trabalho de Cacoub *et al.* (2013), foram relacionados 47 casos confirmados de DRESS induzidos pelo RE, sendo que desses, 10 pacientes permaneceram com algum dos sintomas relacionados à síndrome e um veio a óbito, demonstrando a importância do reconhecimento e intervenção precoce frente a esta condição. Não existe padrão-ouro para o diagnóstico de DRESS (DI MEO *et al.*, 2016), sendo utilizados como referência, os critérios diagnósticos propostos pelo *Japanese Research Committee on Severe Cutaneous Adverse Drug Reaction* (DRAGO *et al.*, 2016). Estes critérios são: *rash* cutâneo maculopapular após 3 semanas do início do uso da medicação; sintomas clínicos prolongados após descontinuação do uso da droga; linfadenopatia; febre; anormalidades leucocitárias; anormalidade no fígado, parâmetro mais comumente associado às reações cutâneas (CACOUB *et al.*, 2013). Hepatite chega a ocorrer em mais de 80% dos casos, independente do fármaco implicado na sua etiopatogenia, enquanto que o envolvimento de outros órgãos (rins, coração e pulmões) se mostrou muito menos frequente (DRAGO *et al.*, 2016).

A Agência Europeia de Medicamentos (EMA) através do WHO *Drug Information* (2011) relaciona o trombo-

embolismo venoso e DRESS em pacientes tratados com o RE, sendo que em abril de 2013, o Comitê dos Medicamentos para Uso Humano dessa mesma agência, emitiu alerta sobre o aumento do risco de infarto do miocárdio em doentes tratados com RE, contraindicando o uso do medicamento em pacientes com história pregressa de doença isquêmica, doença vascular periférica, doença cerebrovascular e hipertensão não controlada (DRAGO *et al.*, 2016). Porém, muito pouco foi considerado sobre uso do medicamento relacionado ao desenvolvimento da síndrome DRESS, sendo recomendado em estudos, a suspensão permanente e imediata do medicamento, com administração de glicocorticoides em altas doses para melhora dos sintomas, e em algumas situações até mesmo o uso de imunoglobulinas intravenosas (DRAGO *et al.*, 2016).

Cabe ressaltar que o FDA (*Food and Drug Administration*) não aprovou a comercialização do RE nos Estados Unidos (DI MEO *et al.*, 2016), sendo que em agosto de 2017, foi emitida nota pela empresa *Les Laboratoires Servier*, fabricante do Protelos/Osseor® (RE utilizado nesse estudo), informando a finalização permanente da comercialização do fármaco nos países europeus onde é distribuído (SERVIER, 2017). Para a tomada dessa decisão, foram dadas duas justificativas públicas em nota: a indicação e uso restrito do fármaco; e a diminuição contínua de pacientes tratados com o medicamento.

Nesse sentido, este trabalho discorre sobre possíveis alterações morfológicas no fígado induzidas pelo RE, considerando que o medicamento, na sua forma genérica, segue sendo aprovado pela ANVISA para utilização clínica no Brasil (RODRIGUES *et al.*, 2018), apesar dos efeitos colaterais apresentados e associados à síndrome DRESS, constatados na clínica e em casos descritos na literatura, com alterações laboratoriais, como aumento das enzimas transaminases, ainda que meses após o tratamento com o RE, e posterior melhora desses indicadores após descontinuação do fármaco e utilização da corticoterapia na remediação dos sintomas (DI MEO *et al.*, 2016).

Algumas limitações foram encontradas e merecem ser descritas. Uma delas foi o tempo de 15 dias para administração e avaliação do fármaco, podendo ser insuficiente para visualizar alterações mais contundentes no parênquima hepático. Dessa forma, faz-se necessária a realização de outros estudos, com metodologia similar, que possam analisar por um período de tempo maior os achados descritos nesse trabalho, assim como, os possíveis impactos associados ao uso do RE por um tempo prolongado.

Outra grande limitação diz respeito ao modelo de estudo utilizado, experimental com ratos, pela dificuldade em se estabelecer critérios clínicos para avaliar uma possível DRESS associada à lesão hepática, não sendo possível a visualização de algumas alterações descritas em humanos. Além disso, a insuficiência de estudos que estabeleçam relação entre achados de toxicidade hepática com a administração do fármaco em ratos.

## CONCLUSÃO

Pode-se concluir que foram encontrados achados morfológicos distintos no parênquima hepático dos ratos tratados com o RE daqueles não tratados, seja por seu tipo ou intensidade, ainda que esses achados não sejam suficientes para se inferir sobre a incidência de um processo patológico característico, como cirrose ou hepatite, devendo ser discutidos em outros estudos experimentais, e com base na clínica dos pacientes tratados com o medicamento, principalmente no contexto da síndrome DRESS, por sua relevância e prevalência.

## AGRADECIMENTOS

Gostaríamos de agradecer ao Instituto de Ciências da Saúde da Universidade Federal da Bahia (ICS – UFBA), por disponibilizar a estrutura física necessária para as etapas laboratoriais; ao Centro de Pesquisas Gonçalo Moniz, CPqGM / FIOCRUZ, onde foram feitas algumas análises das lâminas histológicas; e ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), bem como a Fundação de Amparo à Pesquisa da Bahia (FAPESB) pelo fomento para execução deste trabalho.

## REFERÊNCIAS

- ADWAN, M. H. Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS) Syndrome and the Rheumatologist. *Curr. Rheumatol. Rep.*, Philadelphia, v. 19, n. 1, p. 1–9, 2017.
- AMMANN, P. *et al.* Strontium ranelate improves bone resistance by increasing bone mass and improving architecture in intact female rats. *J. bone min. res.*, New York, v. 19, n. 12, p. 2012-2020, Dec. 2004.
- AMMANN, P. *et al.* Strontium ranelate treatment improves trabecular and cortical intrinsic bone tissue quality, a determinant of bone strength. *J. bone min. res.*, New York, v. 22, n. 9, p. 1419-14425, Sept. 2007.
- BARRETO, I. C. **Utilização de ranelato de estrôncio associado a biomateriais para regeneração óssea.** Salvador, 2011. 182f. Tese (Doutorado em Processos Interativos dos Órgãos e Sistemas) – Instituto de Ciências de Saúde, Universidade Federal da Bahia.
- CACOUB, P. *et al.* Drug rash with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) in patients receiving strontium ranelate. *Osteoporosis int.*, London, v. 24, n. 5, p. 1751-1757, May 2013.
- DI MEO, N. *et al.* DRESS syndrome with autoimmune hepatitis from strontium ranelate. *Cutis*, New York, v. 97, n. 5, p. E22-6, May 2016.
- DRAGO, F. *et al.* A fatal case of DRESS induced by strontium ranelate associated with HHV-7 reactivation. *Osteoporosis int.*, London, v. 27, n. 3, p. 1261-1264, mar. 2016.
- HALL, J. E.; GUYTON, A. C. **Guyton & Hall: Tratado de Fisiologia Médica.** 12. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2011. ISBN: 978-85-352-4980-4.
- KUMAR, V.; ABBAS, A.; FAUSTO, N. **Robbins e Cotran – Bases Patológicas das Doenças.** 8. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2010. ISBN: 978-85-352-3459-6.
- MIGUEL, F. B. *et al.* Morphological assessment of the behavior of three-dimensional anionic collagen matrices in bone regeneration in rats. *J. Biomed. mater. res. B appl. biomater.*, Hoboken, v. 78, n. 2, p. 334-339, ago. 2006.
- NASCIMENTO, M. A. **Avaliação dos níveis plasmáticos de estrôncio e de**

**cálcio na regeneração de defeito crítico em calvária de rato.** 77f. 2010. Dissertação (Mestrado) – Instituto de Ciências da Saúde, Universidade Federal da Bahia, Salvador, 2010.

NONPROPRIETARY, I. WHO Drug Information. **World Health Organization**, [s.], v. 9, n. 4, p. 72, 2011.

PEREIRA, E. S. C. **Análise tecidual óssea após aplicação de ondas vibratórias e associações.** 2013. 124f. il. Tese (Doutorado) – Instituto de Ciências da Saúde, Universidade Federal da Bahia, Salvador, 2013.

PROTOS: ranelato de estrôncio. Patrícia Kasesky de Avellar. França: Les Laboratoires Servier Industrie, 2015. Bula de remédio.

REGINSTER, J.-Y. *et al.* Effects of long-term strontium ranelate treatment on the risk of nonvertebral and vertebral fractures in postmenopausal osteoporosis: Results of a five-year, randomized, placebo-controlled trial. **Arthritis rheum.**, Atlanta, v. 58, n. 6, p. 1687-1695, jun. 2008.

RODRIGUES, T. A. *et al.* Strontium ranelate as a possible disease-modifying osteoarthritis drug: a systematic review. **Braz. j. med. biol. res.**, Ribeirão preto, v. 51, n. 8, p. e7440, 2018.

ROLIM, A. E. H. **Estudo in vivo de materiais biomiméticos, associados ou não à administração enteral de estrôncio, para o reparo de defeito ósseo.** 215 f. il. color. Tese (Doutorado em Processos interativos dos Órgãos e Sistemas) – Instituto de Ciências da Saúde, Universidade Federal da Bahia, Salvador, 2013.

SERVIER, **Cessation of marketing of Protelos/Osseor: extract of the letter sent to European Medicine Agency (EMA) and national European agencies on February 2017.** 2017. Disponível em: <http://www.servier.com/content/cessation-marketing-protelososseor-extract-letter-sent-european-medicine-agency-ema-and>. Acesso em: 19 Apr. 2019.

---

**Submetido em:** 23/07/2020

**Aceito em:** 26/10/2020