

EFEITOS DA ASSOCIAÇÃO ENTRE ÁCIDO HIALURÔNICO E DOXICICLINA EM DOSES SUBANTIMICROBIANAS SOBRE O REPARO ÓSSEO ALVEOLAR EM RATOS DIABÉTICOS

Pamela Saporiski, Beatriz de Brito Bezerra, Mirella Lindoso Gomes Campos e Prof. Dr. Antonio Wilson Sallum.



pamelasaporiski@fop.unicamp.br



Área de Periodontia, Departamento de Prótese e Periodontia, Faculdade de Odontologia de Piracicaba – UNICAMP, Piracicaba/SP, Brasil

RESUMO

O presente estudo avaliou o efeito da associação do ácido hialurônico (HA) com a administração sistêmica de doxiciclina em doses subantimicrobianas (DOX) no reparo ósseo alveolar de ratos diabéticos. 56 ratos Wistar foram utilizados neste estudo. A diabetes foi induzida em metade dos animais com uma dose única de estreptozotocina (60mg/kg) e considerados diabéticos quando a glicemia fosse igual ou superior a 250mg/dl. Após confirmação do estado diabético, metade dos animais normais e diabéticos receberam tratamento sistêmico com DOX, iniciado 1 dia antes do procedimento cirúrgico e mantido por 10 dias após a cirurgia. Todos os animais foram submetidos à extração de ambos primeiros molares inferiores e os tratamentos (soro ou HA), distribuídos de forma randomizada nos alvéolos. Trinta dias após a cirurgia os animais foram sacrificados e as mandíbulas radiografadas para avaliação da densidade radiográfica. Os animais diabéticos tratados com DOX e DOX+HA tiveram reparo semelhante aos animais normais sem qualquer tratamento ($p>0,05$). Entre os animais diabéticos, os tratamentos com DOX e DOX+HA trouxeram benefícios para o reparo, quando comparados aos animais diabéticos sem tratamento ($p<0,05$), no entanto os grupos anteriores comparados entre si não apresentaram diferenças significativas ($p>0,05$). Dentro dos limites deste estudo, o tratamento com doxiciclina em doses subantimicrobianas é benéfico para o reparo ósseo dos animais diabéticos, mas a associação com o HA não trouxe benefícios adicionais a DOX.

INTRODUÇÃO

O reparo ósseo é prejudicado na diabetes mellitus, particularmente devido ao aumento do colapso do colágeno. Recentemente, a tetraciclina, a doxiciclina em particular, tem sido usada para tratamentos experimentais em defeitos ósseos porque têm propriedades anti-colagenolíticas, através da inibição a atividade da MMP (metaloproteinase da matriz). A função principal das MMPs é catalisar a destruição das proteínas das células das membranas plasmáticas ou da matriz extracelular que é formada por proteínas colágenas e não-colágenas.

O ácido hialurônico (HA) é um componente essencial da matriz extracelular e auxilia na formação e reparo dos tecidos. Possui efeitos anti-edematosos e anti-inflamatórios, com a regulação da homeostase, aumenta a atividade osteoblástica in vitro através do aumento da diferenciação e migração das células mesenquimais, além de prevenir a dissolução de íons cálcio e fosfato da estrutura óssea.

OBJETIVO

O objetivo do presente estudo foi avaliar os efeitos da associação entre a aplicação tópica do gel de ácido hialurônico a 1% e dose subantimicrobianas de doxiciclina no reparo ósseo alveolar em um modelo animal de diabetes.

METODOLOGIA

Avaliamos o efeito da associação do ácido hialurônico (HA) com a administração sistêmica de doxiciclina em doses subantimicrobianas (DOX) no reparo ósseo alveolar de ratos diabéticos. 56 ratos Wistar foram utilizados neste estudo. Todos os procedimentos executados estavam de acordo com as normas éticas estabelecidas pelo Colégio Brasileiro de Experimentação Animal (COBEA) e foram submetidos à aprovação pelo Comitê de Ética em Experimentação Animal (CEEA) do Instituto de Biologia da UNICAMP - Bioterismo da UNICAMP (CEMIB), sob o número de protocolo: 1808-1. A diabetes foi induzida em metade dos animais com uma dose única de estreptozotocina (60mg/kg) e considerados diabéticos quando a glicemia fosse igual ou superior a 250mg/dl. Após confirmação do estado diabético, através uso de um glicosímetro (Accu-Chek Blood Glucose Meter), metade dos animais normais e diabéticos receberam tratamento sistêmico com DOX, iniciado 1 dia antes do procedimento cirúrgico com dose de 30mg/kg, via subcutânea(v.s), e mantido por 10 dias após a cirurgia, com uma dose diária de 15mg/kg (v.s). Todos os animais foram submetidos a extração de ambos primeiros molares inferiores e os tratamentos(soro ou HA), distribuídos de forma randomizada nos alvéolos. Trinta dias após a cirurgia os animais foram sacrificados e as mandíbulas radiografadas com o sistema de radiografia digital direta, Digora® (Soredex, Tuusula, Finland). As imagens obtidas foram avaliadas quanto a densidade óssea presente na região do alvéolo por um avaliador (P.S.) cego para os tratamentos, utilizando o programa ImageJ® 1.38 (NIH, USA).

CONCLUSÃO

Dentro dos limites do presente estudo, podemos concluir que a associação da doxiciclina sistêmica com a aplicação tópica do ácido hialurônico trouxe benefícios para os animais diabéticos com resultados comparáveis aos animais não-diabéticos.

REFERÊNCIAS

- Birkedal-Hansen H, Moore WG, Bodden MK, Windsor LJ, Birkedal-Hansen B, DeCarlo A, Engler JA. Matrix metalloproteinases: a review. *Crit Rev Oral Biol Med.* 1993; 4: 197-250.
- Ryan ME, Golub LM. Modulation of matrix metalloproteinases activities in periodontitis as a treatment strategy. *Periodontology* 2000; 2000; 24: 226-238.
- Salvi GE, Lang NP. Host response modulation in the management of periodontal diseases. *J. Clin Periodontol* 2005; 32 (Suppl. 6): 108-129.
- Golub LM, Lee HM, Lehrer G, Nemiroff A, McNamara TF, Kaplan R, Ramamurthy NS. Minocycline reduces gingival collagenolytic activity during diabetes. Preliminary observations and a proposed new mechanism of action. *J Periodontol Res.* 1983; 18: 516-526.
- Golub LM, Wolff M, Lee HM, McNamara TF, Ramamurthy NS, Zamboni JJ, Ciancio S. Further evidence that tetracyclines inhibit collagenase activity in human crevicular fluid and from other mammalian source. *J Periodontol Res.* 1985; 20: 12-23.
- Laurent TC, Fraser JR. Hyaluronan. *FASEB J.* 1992; 6(7): 2397-404.
- Fraser JR, Laurent TC, Laurent UB. Hyaluronan: its nature, distribution, functions and turnover. *J Intern Med.* 1997; 242(1): 27-33.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Entre os animais normais, a aplicação tópica de ácido hialurônico (HA) não resultou em densidade radiográfica maior que os animais sem tratamento (controle) ($p>0,05$). O tratamento sistêmico com doxiciclina foi capaz de aumentar a densidade radiográfica da área em cicatrização em relação tanto aos grupos controle e HA ($p<0,05$). A aplicação tópica do HA associada ao tratamento sistêmico com doxiciclina também mostrou valores significativamente melhores em comparação aos grupos controle e HA, no entanto tal tratamento não mostrou diferenças em relação ao tratamento único com doxiciclina ($p>0,05$), mostrando que a adição do ácido hialurônico não trouxe benefícios para os animais normais.

Os animais diabéticos se beneficiaram do tratamento com o HA quando comparados aos animais não tratados ($p>0,05$). O tratamento sistêmico com doxiciclina e sua associação com o ácido hialurônico foram superiores aos grupos controle e HA ($p<0,05$), no entanto a associação doxiciclina-HA não mostrou diferenças significativas em relação ao grupo tratado somente com doxiciclina ($p>0,05$), demonstrando, semelhante aos animais normais, que o HA não trouxe benefícios adicionais ao tratamento com a doxiciclina.

Quando os diferentes tratamentos nos animais diabéticos foram comparados ao grupo de animais normais sem tratamento observamos que apenas o grupo diabético sem tratamento apresentou diferença significativa ($p<0,05$), mostrando que os tratamentos testados nos animais diabéticos trouxeram benefícios para estes animais.

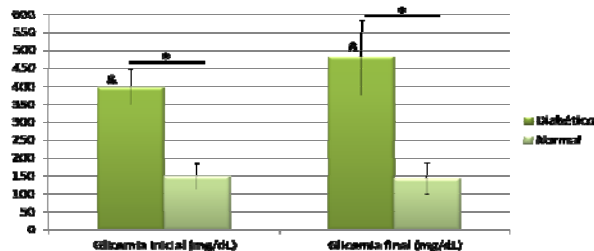


Fig 1. Média e desvio padrão dos valores iniciais e finais de glicemia (mg/dL) para animais diabéticos e normais. * $p<0,0001$; & $p<0,0001$

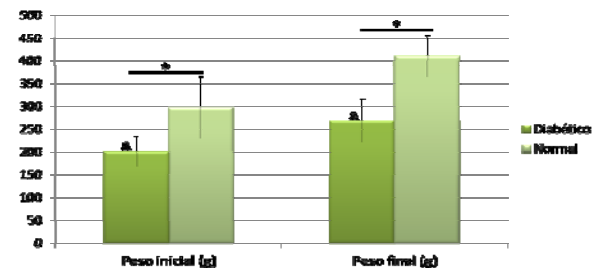


Fig 2. Média e desvio padrão dos valores iniciais e finais de peso (g) para animais diabéticos e normais. * $p<0,0001$; & $p<0,0001$

Tabela 1. Média e desvio padrão da densidade radiográfica (pixels) de acordo com o grupo animal e tratamento.

TRATAMENTO	GRUPO	
	NORMAL	DIABÉTICO
CONTROLE	92,87 ± 1,6 C	81,2 ± 1,4 C *
HA	92,75 ± 1,7 C	88,76 ± 1,9 B
DOX	110,3 ± 3,5 A	96,8 ± 2 A
DOX+HA	108 ± 6,6 A	94,57 ± 1,8 A

Médias seguidas de letras maiúsculas distintas, na vertical, diferem entre si pelo teste t de Student não-pareado ($p<0,05$). Médias seguidas por * diferem em relação ao tratamento controle do grupo normal pelo teste t de Student não-pareado ($p<0,05$).