

REPARO ÓSSEO ALVEOLAR APÓS O USO DE ALENDRONATO SÓDICO E TERAPIA FOTODINÂMICA ANTIMICROBIANA EM PERIODONTITE EXPERIMENTAL INDUZIDA

CAROLINE FERNANDES E SILVA¹; FELIPE MARTINS SILVEIRA²; THIAGO MARCHI MARTINS³; CAROLINA DOS SANTOS SANTINONI⁴; CARIL CONSTANTE FERREIRA DO AMARAL⁵; NATÁLIA MARCUMINI POLA⁶

¹Universidade Federal de Pelotas – caroline.fs@outlook.com

²Universidade Estadual de Campinas – fp.martinss@gmail.com

³Universidade Federal de Pelotas – thiagoperio@yahoo.com.br

⁴Universidade do Oeste Paulista - carolsantinoni@msn.com

⁵Universidade Federal de Pelotas – caril_amaral@yahoo.com.br

⁶Universidade Federal de Pelotas - nataliampola@gmail.com

1. INTRODUÇÃO

A doença periodontal (DP) é uma patologia crônica inflamatória etiologicamente relacionada com o acúmulo de microrganismos na área dentogengival (BUDUNELI et al., 2004). Caracteriza-se pela perda das estruturas de suporte do dente por meio da destruição do osso alveolar e inserção conjuntiva (OKTAY et al., 2015). A presença microbiana periodontopatogênica e a consequente resposta imunopatológica do hospedeiro, além dos fatores de risco individuais e específicos, são elementos-chave da patogênese da doença (ALMEIDA et al., 2015). O tratamento convencional da DP é fundamentado na redução da microbiota periodontopatogênica por meio do procedimento de raspagem e alisamento radicular (RAR) (KALDAHL et al., 1993). Entretanto, a terapia mecânica pode ser falha na eliminação de bactérias localizadas em áreas inacessíveis aos instrumentos periodontais, como as áreas de furca e depressões radiculares (MATIA et al., 1986). Tratamentos alternativos adjuvantes à RAR, representados por antimicrobianos e agentes moduladores do hospedeiro, têm sido propostos com o objetivo de otimizar os resultados no manejo da condição (BUDUNELI et al., 2004). Nesse contexto, alguns estudos recentes têm demonstrado efeitos positivos da aplicação tópica do aminobisfosfonato alendronato sódico (ALN) e do uso da terapia fotodinâmica antimicrobiana (aPDT) adjuntos à RAR (GARCIA et al., 2013; ALMEIDA et al., 2015). A justificativa para o uso das modalidades terapêuticas alternativas mencionadas está na potente inibição da reabsorção óssea promovida pelo ALN (RUSSEL, 2011) e nas propriedades antimicrobianas da aPDT (ALMEIDA et al., 2008), os quais poderiam auxiliar no controle da doença. Embora alguns autores apresentem resultados satisfatórios com o uso do ALN e aPDT isoladamente (ALMEIDA et al., 2015), nenhum estudo avaliou o desfecho da associação dessas terapias no tratamento da DP. Portanto, o objetivo do presente trabalho foi avaliar histologicamente a influência do ALN e da aPDT, associados ou não, como adjuvantes à RAR no tratamento da periodontite experimental (PE) induzida em ratos.

2. METODOLOGIA

Quarenta ratos (*Rattus norvegicus*, albinus, Wistar) provenientes do Biotério Central da Universidade Federal de Pelotas foram submetidos à indução da periodontite experimental (PE), através da inserção de uma ligadura de algodão ao redor do primeiro molar inferior esquerdo. Após sete dias, a ligadura foi removida e

os animais foram divididos em 4 grupos experimentais, de acordo com os tratamentos realizados: (1) raspagem e alisamento radicular (RAR): RAR e irrigação da bolsa periodontal com soro fisiológico; (2) ALN: RAR e irrigação da bolsa periodontal com alendronato sódico (10^{-5} M); (3) aPDT: RAR, irrigação da bolsa periodontal com azul de metileno (AM) e aplicação do laser em baixa intensidade (LBI); e (4) ALN/aPDT: RAR, irrigação da bolsa periodontal com ALN e aplicação do aPDT. Os animais foram eutanasiados após 7 e 15 dias dos tratamentos. As mandíbulas dos animais foram removidas, fixadas em formol tamponado 4%, desmineralizadas com Solução de Planck-Rychlo, incluídas em parafina e submetidas a cortes histológicos seriados de 5 μ m. Posteriormente, as amostras foram coradas com Hematoxilina Eosina (H.E.) e avaliadas por um examinador cego aos tratamentos realizados com o auxílio do software LAS Version 4.2.0 (Leica Mycrosistens CMG GmbH). O objetivo foi avaliar histomorfometricamente a perda óssea (PO) na área de furca em cada grupo. Por fim, as médias dos valores obtidos foram calculadas e os dados submetidos à análise estatística (two-way ANOVA; Tukey post hoc; $p<0,05$).

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os valores médios e os desvios-padrão de PO obtidos dos grupos nos períodos experimentais, bem como as diferenças entre os grupos estão representados na Figura 1. A análise histomorfométrica demonstrou que a PO foi significativamente menor nos grupos RAR e ALN quando comparado ao grupo aPDT aos 7 e 15 dias após os tratamentos ($p<0,05$; $p<0,01$). Além disso, os animais do Grupo ALN/aPDT apresentaram PO significativamente menor do que os do Grupo aPDT aos 15 dias ($p<0,01$).

A ação biológica da aPDT se justifica pela interação que ocorre entre o agente fotossensibilizante da solução corante e a luz do laser. Esta interação resulta na produção de espécies reativas de oxigênio as quais são letais aos microrganismos patogênicos e seus produtos (SGOLASTRA et al., 2013; AMRI et al., 2016;). Além disso, a aPDT reduz a atividade biológica de lipopolissacarídeos tóxicos produzidos por estes microrganismos (KELLESARIAN et al., 2017).

No presente estudo, a aPDT não apresentou melhor reparo ósseo quando utilizada como terapia adjunta a RAR, e nem mesmo quando associada ao ALN. Uma possível explicação para o resultado encontrado seria o tipo de laser utilizado. Evidências sugerem que o diâmetro do spot do laser quando inadequado a área tratada pode afetar a densidade de energia total liberada durante a aPDT, prejudicando potencialmente a atividade antimicrobiana do laser (RADVAR et al., 1996), bem como os tecidos periodontais. Outra consideração que pode ser feita diante dos resultados encontrados é a susceptibilidade microbiana aos agentes fotossensibilizantes (MALIK et al., 1992;). Fotossensibilizadores aniônicos e neutros são relatados como sendo efetivos contra bactérias gram-positivas. No entanto, muitas vezes são ineficazes contra bactérias gram-negativas, que estão presentes em maior quantidade nos tecidos periodontais.

Uma revisão sistemática recente avaliou a eficácia do uso da aPDT adjunto à RAR na expressão de citocinas pró-inflamatórias no fluido gengival de pacientes com periodontite crônica (KELLESARIAN et al., 2017). Poucos estudos relatam melhora do quadro inflamatório periodontal quando a aPDT foi utilizada. Estes autores concluíram que a ação das terapias com laser adjuntas ao tratamento periodontal convencional ainda é indefinida.

Uma possível explicação para os resultados encontrados no presente estudo referentes ao Grupo ALN seria a dose de ALN utilizada. Os grupos ALN e

ALN/aPDT receberam 1ml de ALN a 10^{-5} M. Esta dose foi estabelecida com base no estudo prévio de Almeida et al. (2015) em que os autores utilizaram metodologia semelhante à do presente estudo, com irrigação de bolsas periodontais experimentalmente induzidas por meio de ligadura. Estes autores observaram que o uso do ALN associado à RAR promoveu redução da inflamação local e melhor reparação dos tecidos periodontais. No entanto, no presente estudo o ALN não promoveu melhora do quadro periodontal quando comparado ao tratamento periodontal convencional. Um dos fatores que pode ser mencionado como limitante do presente estudo é a permanência do medicamento no interior da bolsa periodontal. Apesar de ter sido realizada a irrigação com o ALN no fundo da bolsa, existe a possibilidade deste não ter permanecido em seu interior, na concentração que era esperada a sua ação biológica. Estudos têm demonstrado resultados clínicos e radiográficos favoráveis com o uso do ALN na forma de gel aplicado em defeitos intraósseos em indivíduos com periodontite (PRADEEP et al, 2012). Desta forma, a administração do ALN em solução pode ter sido a responsável pelos resultados observados nesse grupo.

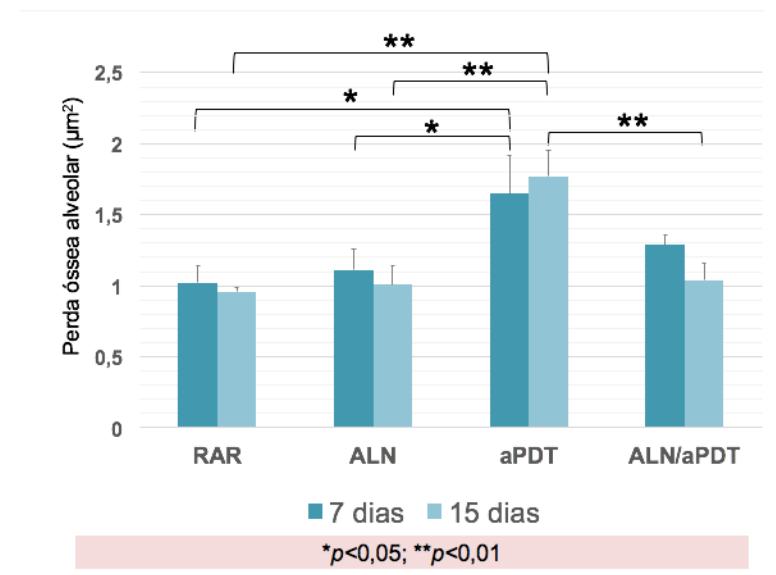


Figura 1. Médias e erro padrão da média (n=10) da perda óssea alveolar (μm^2) nos primeiros molares inferiores esquerdos dos animais, em cada grupo, aos 7 e 15 dias pós-operatórios.

4. CONCLUSÕES

Dentro dos limites deste estudo, pode-se concluir que o ALN e a aPDT como adjuntos a RAR não promoveram melhores condições periodontais no momento inicial de reparo em ratos.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ALMEIDA, J.M. et al. Adjuvant therapy with sodium alendronate for the treatment of experimental periodontitis in rats. **J Periodontol.**, v. 11, p. 1-18, 2015.
- ALMEIDA, J.M. et al. Treatment of experimental periodontal disease by photodynamic therapy in rats with diabetes. **J Periodontol.**, v. 79, p. 2156-2165, 2008.
- AMRI, M.D.A. et al. Efficacy of periimplant mechanical debridement with and without adjunct antimicrobial photodynamic therapy in patients with type 2 diabetes mellitus. **Photodiagnosis and Photodynamic Therapy.**, v. 14, p. 166-169, 2016.
- BUDUNELI, E. et al. Effects of combined systemic administration of low-dose doxycycline and alendronate on endotoxin-induced periodontitis in rats. **J Periodontol.**, v. 75, p. 1516-1523, 2004.
- GARCIA, V.G. et al. Adjunctive antimicrobial photodynamic treatment of experimentally induced periodontitis in rats with ovariectomy. **J Periodontol.**, v. 84, p. 556-565, 2013.
- KALDAHL, W.B. et al. A review of longitudinal studies that compared periodontal therapies. **J Periodontol.**, v. 64, n. 4, p. 243-53, 1993.
- KELLESARIAN, S. V. et al. Effect of antimicrobial photodynamic therapy and laser alone as adjunct to mechanical debridement in the management of halitosis: A systematic review. **Quintessence International**, v. 48, n. 7, 2017.
- MALIK, Z; et al. Photodynamic inactivation of Gram-negative bacteria: problems and possible solutions. **Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology**, v. 14, n. 3, p. 262-266, 1992.
- MATIA, J.I. et al. Efficiency of scaling of the molar furcation area with and without surgical access. **Int J Periodontics Restorative Dent.**, v. 6, n. 6, p. 24-35, 1986.
- OKTAY, S. et al. Periodontitis in rats induces systemic oxidative stress that is controlled by bone-targeted antiresorptives. **J Periodontol.**, v. 86, n. 1, p. 137-45, 2015.
- PRADEEP, A.R. et al. Local drug delivery of alendronate gel for the treatment of patients with chronic periodontitis with diabetes mellitus: a double-masked controlled clinical trial. **J Periodontol.**, v. 83, p. 1322-1328, 2012.
- RADVAR, M. et al. An evaluation of the Nd: YAG laser in periodontal pocket therapy. **British dental journal**, v. 180, n. 2, p. 57-62, 1996.
- SGOLASTRA, F. et al. Adjunctive photodynamic therapy to non-surgical treatment of chronic periodontitis: a systematic review and meta-analysis. **J Periodontol.**, v. 40, p. 514-526, 2013.