



UNICAMP

UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS
FACULDADE DE ODONTOLOGIA DE PIRACICABA



CURSO DE GRADUAÇÃO EM ODONTOLOGIA

Monografia de Final de Curso

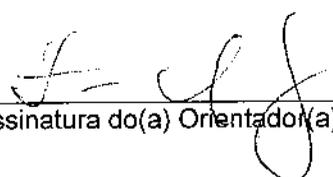
Aluno(a): Roberta Galetti

Orientador(a): Prof. Dr. Francisco Carlos Groppo

Ano de Conclusão do Curso: 2008

TCC 470

UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS
FACULDADE DE ODONTOLOGIA DE PIRACICABA
BIBLIOTECA


Assinatura do(a) Orientador(a)

Roberta Galetti

Efeito de fármacos sobre a reparação tecidual em alvéolos de ratos irradiados.

Monografia apresentada ao Curso de Odontologia da Faculdade de Odontologia de Piracicaba-UNICAMP, para obtenção do Diploma de Cirurgião-Dentista.

Orientador: Prof. Dr. Francisco Carlos Groppo.

Piracicaba-SP
2008

Unidade FOP/UNICAMP
N. Chamada
.....
Vol. Ex.
Tombo BC/

C.T. 786468

**FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA
BIBLIOTECA DA FACULDADE DE ODONTOLOGIA DE PIRACICABA**
Bibliotecária: Marilene Girello – CRB-8ª / 6159

G136e Galetti, Roberta.
Efeito da homeopatia sobre parâmetros morfológicos em alvéolos de ratos irradiados. / Roberta Galetti. -- Piracicaba, SP: [s.n.], 2008.
24f.

Orientador: Francisco Carlos Groppo.
Monografia (Graduação) – Universidade Estadual de Campinas, Faculdade de Odontologia de Piracicaba.

1. Odontologia. 2. Radiação. I. Groppo, Francisco Carlos. II. Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Odontologia de Piracicaba. III. Título.

(mg/fop)

DEDICATÓRIA

À Deus primeiramente, por estar sempre comigo, guiando e iluminando meus passos, dando saúde e força para concluir mais um projeto em minha vida.

À minha família, pelo interesse e incentivo nos momentos difíceis, pelo carinho e compreensão que tiveram, quando poucas vezes pude voltar para casa. Obrigada por estar comigo sempre, por entender meus medos e angústias, e acima de tudo nunca deixar que desistisse durante o caminho!

AGRADECIMENTOS

Ao meu orientador, Prof. Francisco Carlos Groppo, por coordenar e orientar as atividades de forma exemplar. Por me tranquilizar nos momentos de desespero e tornar meu trabalho gratificante.

Às minhas amigas Carolina Santos, Aline M. M. Vicentin, Nanna M. T. dos Santos, Marina V. M. Romeiro, Gabriela V. Pella e em especial à Ravana A. Sfalcin e Tatiany G. F. Araújo, pela ajuda e incentivo durante os trabalhos, onde dispuseram seu tempo e atenção em meu favor sempre com muito carinho!

À disciplina de histologia, em especial ao Prof. Pedro Duarte Novaes pela ajuda e esclarecimentos, e à Cidinha, uma amiga que conquistei e que me ensinou tudo no trabalho laboratorial.

Às doutorandas da radiologia, Letícia e Ellen, por coordenar e ajudar no projeto, orientando sempre meus passos.

SUMÁRIO

	P.
LISTA DE PALAVRAS E ABREVIATURAS EM LATIM	1
RESUMO	2
INTRODUÇÃO E REVISÃO DE LITERATURA	3
DISCUSSÃO	16
CONCLUSÃO	20
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	21

LISTA DE PALAVRAS E ABREVIATURAS

et. al.: e outros

RX: radiação X

G1: grupo 1

G2: grupo 2

G3: grupo 3

G4: grupo 4

Via ip.: via intra-peritoneal

µm: micrômetro

ml: mililitros

mg: miligramas

g: gramas

ORN: osteorradição necrose

DEXA: exame para medir a densidade óssea

CEEA: comitê de ética de experimentação animal

im: intra-muscular

RESUMO

O desenvolvimento e estudo de radioprotetores efetivos e atóxicos é necessário devido ao grande risco da radiação X (RX) aos seres humanos representado pela exposição à radiação ionizante, quando da radioterapia. O efeito deletério da radiação terapêutica sobre alvéolos pós-extração dental é bem conhecido. O objetivo dessa pesquisa foi estudar o efeito radioprotetor de diferentes formulações. Esperamos que o presente estudo possa servir como base para estudos experimentais sobre o assunto.

INTRODUÇÃO E REVISÃO DE LITERATURA

Radioterapia e seus efeitos

O desenvolvimento de radioprotetores efetivos e fármacos utilizados para recuperação após radiação têm grande importância devido a sua potencial aplicação em exposição à radiação planejada, tal como a radioterapia, por exemplo, ou naquela não planejada como na indústria nuclear (Arora et al, 2005).

A radioterapia tem sido uma das formas mais comuns de tratamento dos tumores de cabeça e pescoço, onde tem obtido altos índices de cura e de maior sobrevida. No entanto, a radioterapia envolve riscos em função da quantidade de radiação ionizante absorvida pelos tecidos corporais, a qual pode resultar em danos irreparáveis, pois no campo de radiação está inserido o tecido normal, bem como o tecido alvo (Chow & Theodore, 1998).

Um fator contribuinte para os efeitos deletérios causados pela radiação está na absorção de radiação pelos tecidos vivos, onde ocorre a ionização e posterior produção de radicais livres no interior das células.

Os efeitos adversos da radiação na região de cabeça e pescoço podem resultar em infecções secundárias nas glândulas salivares, mucosa oral e tecido periodontal, alterações celulares, aumento de danos em trauma oclusal e feridas de extração dental (Kurihashi et al, 2002).

Outros efeitos secundários que podem ocorrer em pacientes irradiados são a mucosite, xerostomia, perda do paladar, trismo, alterações vasculares, necrose de tecidos moles e osteorradionecrose (ORN) (Regezi et al, 1976; Sulaiman et al, 2003), este último sendo considerado uma das seqüelas mais graves (Lambert et al, 1997; Thorn et al, 2000; Kanatas et al, 2002; Sulaiman et al, 2003).

As principais causas de ORN são biópsias ósseas, trauma por prótese dentária ou de doenças periodontais e extrações realizadas antes e após a radioterapia (Beumer et al, 1983; Morrish et al, 1981; Epstein et al, 1987; Lambert et al, 1997; Vudiniabola et al, 1999; Oh et al, 2004).

Sabe-se que a radiação ionizante também pode induzir à osteomielite, uma inflamação óssea severa que acaba por ter efeitos deletérios no processo de cicatrização pós-extração dentária (Aitasalo et al, 1998).

Devido à radiação ionizante, a cicatrização é diminuída em tecidos traumatizados cirurgicamente, em especial a óssea, que além de apresentar menor resistência à infecção, pode resultar em radiosteomielite e/ou osteorradionecrose. Assim, um marcante atraso no processo de reparação alveolar é provocado pela radiação X (Frandsen, 1962; Raveli et al, 1990; Cordeiro et al, 1992; Raveli et al, 1996).

Dentes que não podem ser restaurados devido à cárie, doença periodontal ou lesões de raiz podem resultar em infecções no osso e ORN, devido à baixa progressão vascular e incapacidade dos mecanismos de reparação nos tecidos irradiados (Constantino et al, 1995; Oh et al, 2004).

A fibrose também pode estar presente em pacientes irradiados, resultando em trismo e, conseqüentemente, na dificuldade de higiene oral (Chaves & Adkinson, 2001).

O conhecimento da dose de radiação, volume, modalidade, urgência, estado geral e prognóstico, desempenham um grande papel na decisão de remoção de dentes (Beumer & Seto, 1981; Sulaiman et al, 2003). A análise do campo de radiação evita procedimentos desnecessários, como extrações realizadas fora da área de radiação, que não constituem um fator de risco (Sulaiman et al, 2003).

Um ponto importante quando se consideram extrações dentárias antes da radioterapia, é o intervalo de tempo entre as extrações dentárias e o início da radiação terapêutica. Este tempo deve ser suficiente para a cura inicial e para permitir que os tecidos suportem a radiação emitida. No entanto, o tempo de reparação não deve ser prorrogado por um longo prazo que comprometa o tratamento e prognóstico (Starcke & Shanon, 1977; Beumer Seto, 1981; Horiot et al, 1981; Beumer et al, 1983; Epstein et al, 1987; Marx & Johnson, 1987; Maxymiw et al, 1991; Constantino et al, 1995; Tong et al, 1999; Reuther et al, 2003).

Radioprotetores

Atualmente, muito já foi feito para minimizar as possíveis injúrias que podem sofrer os pacientes, quando as radiações são utilizadas, seja com finalidade terapêutica ou diagnóstica. Tratando-se de pacientes que passam por tratamentos radioterapêuticos, existe uma preocupação em diminuir os efeitos deletérios das radiações ionizantes.

Numerosos fármacos sintéticos e de origem natural, tais como antioxidantes (Kumar et al, 2002), agentes citoprotetivos (Links & Lewis, 1999), inibidores da enzima conversora de angiotensina (Molteni et al, 2000) e antagonistas dos receptores da angiotensina-II (Moulder et al, 1998c), elementos metálicos (Miko et al, 1998), imunomoduladores (Furuse et al, 1997; Guenechea et al, 1997; Landauer et al, 1997), compostos sulfidrílicos (Ramnath et al, 1997; Weiss, 1997), lipopolissacarídeos e prostaglandinas (Van Buul et al, 1999; Riehl et al, 2000), vitaminas A, C e E (Haranpanhalli et al, 1994) e ligantes de DNA (Martin & Anderson, 1999) têm sido testados em modelos in vitro e in vivo, em ensaios com humanos para minimizar injúrias causadas pela exposição à radiação ionizante em

doses subletais e sobreletais (Arora et al, 2005). Combinações de agentes têm sido testadas com pouco sucesso (Weiss et al, 1990; Kumar & Gupta, 2002).

Na tentativa de aumentar a cicatrização após exodontias ou evitar infecções secundárias, a oxigenação hiperbárica, o uso de antibióticos e de remoção profissional de placa tem sido utilizada como coadjuvante na gestão de terapias cirúrgicas em pacientes irradiados (Koga et al, 2008).

A oxigenação hiperbárica aumenta a tensão de difusão do oxigênio nos tecidos irradiados, a síntese de colágeno, a vascularização e o metabolismo de redes de osso e, conseqüentemente, a cura dos tecidos (Marx et al, 1985; Lambert et al, 1997; Chavez & Adkinson, 2001).

Entre os radioprotetores moleculares, o WR-2721 [S-2-(3-aminopropil-amino) ácido etil-fosforotioico], também conhecido como amifostina, ethiophos (EUA) ou gammaphos (antiga URSS), é a droga radioprotetora mais profundamente estudada, sendo inicialmente desenvolvida no Instituto de Pesquisas Walter Reed Army, nos EUA, sob os auspícios do programa de desenvolvimento de drogas antirradiação do exército americano. Entretanto, os efeitos radioprotetivos dos compostos fosforotioatos, incluindo a amifostina, são de curta duração e associados com efeitos adversos graves, tais como náusea, vômitos, diarreia, hipotensão, hipocalcemia, nefro- e neuro-toxicidade, mesmo em doses clinicamente efetivas. Estas limitações têm restringido grandemente o uso clínico destes fármacos. Apesar destes problemas, a amifostina (Ethyol®) é o único radioprotetor aprovado pela FDA (Arora et al, 2005). O selênio, um metal que atua na enzima glutatona peroxidase, facilita a redução dos peróxidos nos tecidos e pode ser considerado como radioprotetor (Ellenhorn & Barceloux, 1988).

Até o presente momento, não existe um único agente que preencha todos os

requisitos para um radioprotetor ideal, isto é, que produza toxicidade não cumulativa ou irreversível, ofereça proteção por longo período, tenha uma vida de prateleira de 2 a 5 anos e possa ser facilmente administrado (Coleman et al, 2003).

Em vista disso, continua a procura por agentes radioprotetores novos, menos tóxicos e mais eficazes. Em busca de meios alternativos para minimizar os efeitos negativos da radioterapia, o uso da homeopatia vem sendo estudado, a fim de elaborar novos medicamentos para esse tipo de tratamento.

Packer et al (1979), observou que vitamina E pode capturar os radicais peróxidos e quebrar a reação em cadeia da peroxidação lipídica. Segundo os autores o alfa tocoferol é o mais potente anti-oxidante dentre os tocoferóis reagindo mais rapidamente que outros derivados ou ácidos graxos polinsaturados. Subseqüentemente, o alfa tocoferol é regenerado pela ação do ácido ascórbico e os radicais são oxidados.

Marcus & Coulston (1996) estudaram as características químicas dos tocoferóis e afirmaram que apresentam potencial antioxidante, o que impede a oxidação de constituintes essenciais, como a ubiquinona (coenzima Q), ou então, impede a produção de produtos tóxicos da oxidação, como os peróxidos. Relatam também, que a vitamina E (tocoferol) evita a formação de radicais livres.

Em um estudo realizado por Manzi (2001), o uso da vitamina E como radioprotetor mostrou que o tecido de granulação, o desenvolvimento e ordenação das fibras colágenas de animais irradiados apresentaram desenvolvimento morfológico semelhante ao de animais não irradiados, com um atraso no processo de reparação de apenas no quarto dia.

A eficácia do tratamento homeopático (beladona CH7 e RX CH15) nas reações da pele durante a radioterapia de câncer de mama (radiodermatite aguda)

foi estudada por Balzarini et al (2000). Utilizando estudo duplo cego ao acaso, envolvendo 66 pacientes que foram operados de câncer de mama e submetidos à radioterapia, mostraram que houve uma tendência de melhora com a homeopatia, embora não estatisticamente significativa, em relação ao placebo.

Samuel Hahnemann (1755 - 1843 d.C.), médico alemão, desenvolveu a terapêutica baseada na lei dos semelhantes, a qual serviu como base para criar a Homeopatia. Esta consiste num sistema terapêutico que visa tratar as doenças por meio de substâncias ministradas em doses diluídas a ponto de se tornarem infinitesimais, capazes de produzir, em indivíduos sãos, quadros clínicos semelhantes aos que apresentam os doentes a serem tratados.

A escala centesimal criada por Hahnemann consiste da diluição seriada da substância em teste em 99 partes de um veículo alcoólico e de succussão (agitação do frasco, cem vezes a cada diluição). Os símbolos empregados para indicar a escala centesimal são C30, 30C, CH30, 30CH ou apenas 30, sendo que todas estas conotações têm o mesmo significado.

Abaixo se encontra uma relação de exemplo das conotações e suas respectivas diluições:

1CH = 1/100 ou 1.10^2 ou 1% ou 1000mg/100mL;

2CH = 1/10.000 ou 1.10^4 ou 0,01% ou 10mg/100mL;

3CH = 1/1.000.000 ou 1.10^6 ou 0,0001% ou 100µg/100mL;

4CH = 1/100.000.000 ou 1.10^8 ou 0,000001% ou 1µg/100mL; e assim por diante.

Os medicamentos homeopáticos parecem ser úteis na gestão de doenças maligna, ajudando com na condição geral do paciente, amenizando os sintomas e no cuidado terminal. Não são usados medicamentos específicos para o câncer, a utilização do tratamento é constitucional, com base na totalidade dos sintomas. A

continuidade pode ser avaliada pela resposta inicial do remédio. Respondendo bem ao tratamento, um prognóstico favorável indica a continuidade da receita (Rajendran, 2004).

A eficácia do tratamento homeopático (beladona CH7 e RX CH15) nas reações da pele durante a radioterapia de câncer de mama (radiodermatite aguda) foi estudada por Balzarini et al. (2000). Utilizando estudo duplo cego ao acaso, envolvendo 66 pacientes que foram operados de câncer de mama e submetidos à radioterapia, mostraram que houve tendência de melhora com a homeopatia, embora não estatisticamente significativa, em relação ao placebo.

Reparação tecidual

O processo de reparo alveolar apresenta três modalidades, a cicatrização, a reparação e a regeneração. A cicatrização consiste na substituição do tecido lesado por um tecido conjuntivo fibroso (tecido cicatricial), já na reparação, os tecidos apresentam capacidade de repor suas estruturas lesadas por outro tecido semelhante ou não, contrário da regeneração, que repõe a estrutura lesada por um tecido com morfo-funcionalidade idêntica ao que existia. A evolução do reparo em feridas de extração dental apresenta quatro fases: a proliferação celular, o desenvolvimento do tecido conjuntivo, a maturação do tecido conjuntivo e a diferenciação óssea, sendo que estas não ocorrem isoladamente (Robbins et al., 1986, Groppo et al., 1993).

O processo de reparação alveolar foi estudado por muitos pesquisadores a fim de entender e justificar a atividade celular e a influência dos medicamentos na reparação. Para verificar a eficácia do método densiométrico, através do estudo da mineralização no processo de reparo em feridas de extração dentária em ratos,

Carvalho (1980) utilizou 30 ratos cujos incisivos superiores direitos foram extraídos, sendo esses sacrificados nos tempos de 0, 6, 12, 18, 21 e 24 dias pós-operatórios. As peças contendo o alvéolo foram radiografadas e incluídas em parafina. Observado o resultado densiométrico, encontrou-se um aumento na densidade óptica das imagens nos terços alveolares entre 0 e 6 dias, decrescendo até 21 dias. Histologicamente encontrou-se que, imediatamente ao pós-operatório, o alvéolo estava completamente preenchido por coágulo, aos 18 dias quase toda a extensão alveolar encontrava-se preenchida por trabéculas ósseas e aos 24 dias o trabeculado ósseo encontrava-se maduro. Concluiu-se que a metodologia densiométrica é bastante eficaz quando comparada com os resultados histológicos.

Guglielmotti et al (1986) determinaram, por meio de método radiográfico, histológico e histométrico, a resposta do tecido ósseo durante a cicatrização alveolar após diferentes doses de radiação X aplicada após a extração dental em ratos. Os animais do grupo controle foram submetidos apenas a cirurgia e os demais foram irradiados na região da cabeça com 15, 20 ou 30Gy de radiação X aos 0, 3 ou 7 dias posteriores a cirurgia. Os animais foram sacrificados 14 dias pós-cirúrgico. Todos os animais dos grupos controle e 7 dias sobreviveram até o final da pesquisa, já os animais que receberam 20 ou 30Gy aos 0 e 3 dias após a cirurgia morreram antes do final do experimento. Em todos os métodos de avaliação, quando comparado ao controle, a cicatrização alveolar apresentava-se mais atrasada nos grupos irradiados, sendo mais evidente nos grupos irradiados 0 e 3 dia após a extração. Além disso, a porcentagem de formação óssea encontrava-se diminuída quanto maior era a dose de radiação. Portanto, recomenda-se que a irradiação não deve ser iniciada em menos de uma semana após a extração dentária.

Johansen, em 1970, realizou um estudo a fim de esclarecer a proliferação celular na reparação alveolar pós-extração e estruturas envolvidas. Foram utilizados 18 ratos dos quais foram extraídos os primeiros molares inferiores esquerdos e após isso, foram sacrificados em um período que variou de 0 a 20 dias após a extração. O primeiro molar do lado direito permaneceu intacto e foi utilizado como controle. A análise dos resultados mostrou que, após um dia o alvéolo era preenchido por coágulo sanguíneo contendo filamentos de fibrina e células sanguíneas, e ao longo do osso alveolar, tecido conjuntivo e células endoteliais foram encontradas entre o remanescente das fibras do ligamento periodontal. No 2º dia, tanto o epitélio juncional quanto o epitélio oral da gengiva estavam em proliferação para revestir a ferida da extração. Após 4 dias o epitélio revestia a ferida da extração e a queratinização já havia se iniciado, sendo completa aos 11 dias após a cirurgia. Após 3-4 dias a formação óssea iniciava-se ao longo da parede alveolar, enquanto a reabsorção era observada em outras partes e no 6º dia, o alvéolo já era preenchido por novo osso. Essa formação óssea ocorria diretamente sobre a parede alveolar original e nenhuma atividade osteoclástica prévia parecia essencial para este processo. Observou-se também que na superfície da crista alveolar notável formação óssea ocorreu entre o 6º e 21º dia pós-cirúrgico.

Starcke & Shannon (1977) avaliaram a resposta pós-irradiação de pacientes que receberam radiação diretamente no local cirúrgico, e que tiveram dentes removidos, assim como as seqüelas intraoral em relação ao período de tempo entre as extrações e o início da radioterapia, num total de 62 pacientes com tumor na região de cabeça e pescoço. A dose média de irradiação recebida pelos pacientes foi de 6000 rads e o intervalo entre a extração e o início da irradiação variou de 5 a 72 dias. Somente um paciente desenvolveu necrose após a radioterapia, sendo que

tal acontecimento não estava relacionado à extração pré-irradiação. Os resultados indicaram que o tempo de cicatrização entre as extrações e o início da radioterapia pode não ser crítico, uma vez que a exodontia pré-irradiação não pôde ser associada com o aumento das sérias seqüelas pós-irradiação, visto que a incidência de osteorradionecrose nestes pacientes foi extremamente baixa. Os autores sugerem que um intervalo de 10 a 14 dias de cicatrização entre as extrações e a radioterapia seja adequado. Porém, quando isto não for possível, assim como quando é indicada a urgência da radioterapia, um menor tempo de cicatrização não está, necessariamente, associado com maior risco de seqüelas e não deve ser considerado como completamente inaceitável.

Bodner et al (1993) avaliaram, por meio de um método radiográfico, as alterações que ocorrem durante a cicatrização alveolar após extração dental. Foram utilizados 35 ratos, onde os molares inferiores esquerdo foram extraídos e sacrificados aos 0, 7, 14, 21, 28, 45 e 60 dias após a cirurgia. Depois da remoção das mandíbulas, foram radiografadas junto com uma escala de alumínio para análise da densidade alveolar. Nos resultados, aos sete dias foi observado aumento da densidade da imagem das áreas apical e de crista do alvéolo, indicando a neoformação óssea. Na área apical a densidade máxima foi alcançada no 28º dia pós-extração. Na área de crista a densidade aumentou em velocidade mais lenta durante todo o experimento sendo significativamente menor, quando comparado a área apical, entre o 7º e o 45º dias pós-cirúrgico, já em 60 dias a diferença não foi significativa. Concluiu-se que as alterações de densidade estavam de acordo com os achados histológicos descritos para a cicatrização alveolar em ratos.

Lorente et al (1992) desenvolveram um método para avaliar a mandíbula de ratos irradiados examinando a contribuição do periósteo, do tecido mole e do osso,

na reparação de um defeito ósseo em uma área irradiada. Foi avaliado o efeito do tempo de reparação de cirurgia após irradiação usando pó de osso desmineralizado irradiado ou não. Os animais foram irradiados com dose total de 45Gy de Cobalto 60 e a cirurgia para produção do defeito ósseo no ramo mandibular foi realizada 2 ou 4 semanas depois de completada a irradiação, sendo o sacrifício feito 4 semanas após a cirurgia. A melhor reparação do defeito ósseo ocorreu no grupo controle no qual foi produzido apenas o defeito ósseo e não foi irradiado e não houve enxerto com pó de osso desmineralizado. Em mandíbulas não irradiadas e preenchidas por pó de osso desmineralizado não irradiado a região sem osso sólido era significativamente menor, entretanto a reparação do defeito ósseo nesse grupo foi superior ao grupo tratado com pó de osso desmineralizado não irradiado em mandíbula irradiada e, por último, na mandíbula não irradiada com pó de osso desmineralizado irradiado. Sendo assim o leito não é o fator limitante em reparação de defeitos ósseos, podendo o componente osteogênico de osso no pó de osso desmineralizado ser mais afetado pela irradiação. No leito irradiado, o defeito produzido 2 semanas após irradiação curou-se mais rapidamente do que aqueles realizados 4 semanas. Portanto, o tempo para realização da cirurgia após irradiação também desempenha importante papel no processo de reparação, com cirurgia prematura produzindo melhores resultados.

Analisando o efeito da radiação ionizante na reparação alveolar Raveli et al (1989) avaliaram a influência da radiação X na cronologia do processo de reparo alveolar, onde foram utilizados 60 ratos e seus incisivos superiores direitos extraídos. Os animais foram divididos em três grupos: grupo I – controle, grupo – II recebeu 1,25 Sv e grupo – III recebeu 1,75 Sv de radiação imediatamente após as extrações. O sacrifício ocorreu após 3, 7, 14 e 28 dias após a cirurgia. No presente

estudo concluiu-se que, nos grupos irradiados, houve retardo na proliferação epitelial da mucosa gengival e também na cronologia do processo de reparo alveolar, o qual aumentado em doses maiores.

Cordeiro et al (1992) analisaram histomorfologicamente a cronologia do processo de reparo em feridas de extração dental, onde foram extraídos os incisivos superiores direitos de 50 ratos, divididos em dois grupos e sacrificados com 1, 3, 7, 14 e 28 dias pós-operatórios. O grupo I, foi o controle e o grupo II, foi irradiado com 1,8 Gray de radiação no corpo inteiro. Concluiu-se que os ratos do grupo irradiado apresentaram um atraso na organização do coágulo e proliferação do epitélio, onde em 28 dias, enquanto o grupo I apresentava três terços alveolares preenchidos por trabéculas ósseas, o grupo II ocupava apenas metade do alvéolo.

Drake & Scot (1995), alertaram sobre as complicações nas lesões pré e pós-cirúrgicas, afirmando que quando a radioterapia é realizada imediatamente antes ou após a cirurgia, as complicações aumentam pela alteração permanente dos fibroblastos e com uma deficiente produção de colágeno, resultando em uma resposta celular inadequada.

Carvalho et al. (1997) realizaram uma pesquisa com o objetivo de quantificar o tempo de reparo de ferida dental nos terços apical, médio e cervical do alvéolo de ratos, usando um método de contagem de pontos. Para a realização desse trabalho foram extraídos os incisivos superiores direitos dos ratos e esses foram sacrificados com 1, 2, 3 e 6 semanas após a cirurgia, com 5 a 7 ratos por grupo. Os autores observaram que após duas semanas, o alvéolo apresentava-se igualmente ocupado com tecido conectivo maduro e trabeculado ósseo, e que nas 3^o e 6^o semanas o alvéolo estava preenchido por osso trabecular espesso.

Outro estudo envolvendo molares superiores extraídos após radiação mostrou que há um atraso no reparo alveolar em dentes extraídos após radiação X, quando comparados a dentes não irradiados. Para tal resultado, kurihashi et al (2002), utilizou 18 ratos e os dividiu em dois grupos, 9 irradiados e 9 não irradiados. A dose de radiação foi de 10 Gy e a extração foi feita após 7 dias, sendo o sacrifício nos tempos 3, 7, e 14 dias de pós-operatório.

Elsubeihi & Heersche (2004) concluíram, por meio de uma pesquisa envolvendo extração de molares e incisivos do mesmo lado na mandíbula, que o ganho máximo de novo osso ocorreu nos primeiros 56 dias diminuindo até 112 dias do pós-cirúrgico. Para tal, foi avaliada quantitativamente a cicatrização alveolar após a extração e sacrifício dos ratos nos tempos 0,14, 28, 56 e 112 dias. Mensurações histomorfológicas detectaram diferenças significativas no volume total ósseo entre 14 e 56 dias, enquanto o DEXA (exame para medir a densidade mineral óssea) não detectou tais diferenças. Isso sugere que embora esse exame possa ser usado para avaliar quantitativamente a cicatrização alveolar da mandíbula em ratos, a mensuração histomorfométrica de volume ósseo é mais confiável na discriminação de pequenos aumentos na neoformação óssea.

DISCUSSÃO

Kumar (1986) relatou que fisiologicamente, podem ser consideradas nove fases fundamentais na evolução do processo de regeneração óssea: hematoma, inflamação, demolição, tecido de granulação, osteóide, osteólise/osteogênese, osso fibrilar, osso lamelar e remodelação e adaptação funcional. A rigor, estas fases não são encontradas isoladamente. O estudo do efeito de substâncias farmacológicas que visem proteger o tecido ósseo contra os efeitos deletérios da radiação deve, necessariamente, considerar estes fenômenos. Qualquer uma das fases poderia, teoricamente, contribuir para o entendimento dos fenômenos envolvidos na reparação deste tecido.

Segundo Hupp (1998), o processo de regeneração inicia imediatamente após a extração dental. Nesta fase ocorre a lesão, onde há a hemorragia do local e posterior formação do coágulo sanguíneo. Este é gradualmente invadido por fibroblastos originados por mitose dos fibroblastos pré-existentes e por diferenciação de células adventícias, ambas presentes nos remanescentes do ligamento periodontal. Ao mesmo tempo, ocorre a proliferação de células endoteliais, originando novos capilares. Logo após a estabilização do coágulo o processo inflamatório acontece por meio do substrato natural, e é nessa etapa que se observa os quatro pontos cardeais da inflamação: tumor, calor, rubor e dor. O aumento de volume do local lesado (tumor) é causado pela concentração de líquido da região, o que facilita a diluição das toxinas e substâncias estranhas presentes, e o trânsito celular e dos líquidos orgânicos. O calor caracteriza-se pelo aumento da temperatura no local pela vasodilatação e aumento circulatório, acelerando os movimentos celulares, moleculares e as reações químicas. O rubor é causado pela vermelhidão devido o aumento de sangue na região. Já a dor aparece como alerta, para evitar

movimentos de toque no local, permitindo o repouso da região. Durante o processo de reparação óssea de áreas previamente expostas à radiação, os eventos que se seguem são praticamente os mesmos e ocorrem na mesma ordem. Isto torna difícil estabelecer a atividade farmacológica de substâncias, pois pode ocorrer confusão entre um possível efeito antiinflamatório e o efeito de radioproteção.

Seguindo a mesma linha de Hupp (1998), a regeneração ocorre por enzimas proteolíticas e autolíticas, além dos macrófagos. Estes digerem e/ou removem as hemácias, exudatos e resíduos, iniciando a fibrinólise, desmanchando o coágulo.

Kumar (1986) explica que a neoformação do tecido conjuntivo exibe uma grande quantidade de células, notadamente fibroblastos e capilares neoformados. Ao mesmo tempo, os fibroblastos sintetizam fibras e substância fundamental amorfa. A proliferação e migração dos elementos são oriundas do osso medular, endósteo e periósteo, caracterizando a formação do tecido de granulação com o começo da angiogênese e envio de células mesenquimais e osteoblastos. Partindo para a fase de diferenciação óssea ou mineralização, nas proximidades das paredes alveolares e, a partir do ápice alveolar, os osteoblastos, originados de células denominadas ósteo-progenitoras, depositam matriz orgânica, formando um tecido osteóide. Com a sua calcificação, processo onde o osteoblasto forma fibras colágenas e osteomucina, são constituídas as trabéculas ósseas. Assim, deve ficar claro que o processo de formação do tecido de granulação e do osteóide é concêntrico, principalmente às expensas dos restos do ligamento periodontal. A radiação poderia interferir em todas estas fases, principalmente suprimindo a função do fibroblasto e das células ósteo-progenitoras. Nos locais estimulados para a regeneração óssea ocorre uma área de osteoporose, causada pela remoção da área necrótica por substituição progressiva do osso velho pelo novo. Os osteoblastos produzem a

fosfatase alcalina provocando a saturação do fosfato e a reabsorção das espículas ósseas do osso adjacente induz supersaturação do local com íons cálcio, tornando a angiogênese completa. Novamente, um possível campo para o estudo das substâncias radioprotetoras poderia ser o efeito de fármacos sobre estas células, durante o processo de reparo tecidual. Além disso, o efeito de substâncias sobre a fosfatase alcalina também é uma possível ferramenta para o estudo de radioprotetores.

Peterson (1998) considera completa a reparação do alvéolo quando este se encontra totalmente preenchido por tecido ósseo neoformado e a crista alveolar remodelada. Isto ocorre por volta de 21 dias pós-exodontia no rato e 64 dias no homem. Imediatamente após a exodontia, evidenciam-se os limites do alvéolo por um contorno radiopaco contínuo, que se caracteriza a lâmina dura e, aos 63 dias após a extração, nota-se áreas radiopacas nas proximidades da lâmina dura e em direção à área central do alvéolo. Apesar do reparo ósseo mais acelerado no rato, este animal tem sido muito utilizado em modelos experimentais para estudo de substâncias radioprotetoras. É importante lembrar que, embora mais acelerada, a reparação óssea nos roedores é morfológicamente muito similar à humana.

Para Kumar (1986), o referencial para o processo celular de reparo ósseo pode ser intra-ósseo ou extra-ósseo. Denomina-se intra-ósseo quando é dado pelas paredes ósseas remanescentes, e extra-ósseo quando é dado pela membrana e substrato, que vai limitar e guiar o crescimento ósseo, ou pelas paredes ósseas e pela membrana e o substrato.

Durante o processo cicatricial ósseo, para que ocorra a regeneração, certos fatores devem estar sempre presentes em número e qualidade. Sobre esses fatores, pode-se atuar modelando-os de forma a tornar mais previsível a regeneração. Pohle,

Ritchie & Wright (1931), Stein, Brady & Raventos (1957), Dotto et AL (1970), Moore (1984), Rudolph et al (1988), Ravelli et al (1990), Bernstein et al (1993), Wang et al (1994), Almeida (1997) e Monteiro (1999), mostraram que a irradiação, como fator extrínseco, promove um retardo do processo de reparo alveolar.

O uso de radioprotetores efetivos e fármacos utilizados para recuperação após radiação consistem na preocupação em diminuir os efeitos deletérios das radiações ionizantes. Assim, o uso da vitamina E, fitoterápicos, medicamentos homeopáticos e uma grande gama de outras substâncias devem ser estudadas a fim de verificar sua relevância no tratamento radioterapêutico e nos parâmetros morfológicos da reparação óssea, de particular interesse para a odontologia, bem como da cicatrização em geral.

CONCLUSÃO

Este estudo discutiu vários aspectos ligados às radiações ionizantes, principalmente aquelas utilizadas terapeuticamente, dando ênfase e servindo como base para outras pesquisas que visem o estudo de substâncias farmacologicamente ativas sobre o reparo ósseo após radiação. Foi possível observar que a vitamina E ainda é um dos fármacos de maior segurança e utilidade clínica. Entretanto, novos fármacos vêm sendo pesquisados e mostram-se promissores.

**UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS
FACULDADE DE ODONTOLOGIA DE PIRACICABA
BIBLIOTECA**

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Andrade ED. *Terapêutica medicamentosa em Odontologia*. São Paulo: Artes Médicas. 1999.

Arora R, Gupta D, Chawla R, Sagar R, Sharma A, Kumar R, Prasad J, Singh S, Samanta N, Sharma RK. 2005. Radioprotection by plant products: present status and future prospects. *Phytother Res* 19: 1–22.

Balzarini A, Felisi E, Martini A, De Conno F. 2000. Efficacy of homeopathic treatment of skin reactions during radiotherapy for breast cancer: a randomised, double-blind clinical trial. *Br Homeopath J*. Jan;89(1):8-12.

Coleman NE, Blakely WF, Fike JR, et al. 2003. Molecular and cellular biology of moderate-dose (1–10 Gy) radiation and potential mechanisms of radiation protection: Report of a workshop (Bethesda, Maryland, USA, December, 17–18, 2001). *Radiat Res* 159: 812–834.

Furuse M, Tsuneoka K, Uchida K, Nomoto K. 1997. Acceleration of granulocytic cell recovery in irradiated mice by a single subcutaneous injection of a heat-killed *Lactobacillus casei* preparation. *J Radiat Res* 38: 111–120.

Gropo FC, Abreu EM, Andrade ED. 1993. Efeitos de duas preparações farmacêuticas, à base de triancinolona ou ácido acetilsalicílico, sobre o processo de reparo alveolar dental perturbado, em ratos. *Rev Port Estomat Cir Maxilofac* 34(3): 161–166.

Guenechea G, Albella B, Bueren JA, et al. 1997. AM218, a new polyanionic polysaccharide, induces radioprotection in mice when administered shortly before irradiation. *Int J Radiat Biol* 71: 101–108.

Harapanhalli RS, Nara VR, Yaghmai V, et al. 1994. Vitamins as radioprotectors in vivo: II Protection by vitamin A and soybean oil against radiation damage caused by

internal radionuclides. *Radiat Res* 139: 115–122.

Junqueira LCV, Junqueira LMMS. *Técnicas básicas citologia e histologia*. 1ª ed. São Paulo: Editora Santos; 1983. p.50-51.

Katchburian E, Arana-Chavez V. 1999. *Histologia e embriologia oral*. São Paulo: Panamericana; p.357-73.

Kumar KS, Srinivasan V, Toles R, Jobe L, Seed TM. 2002. Nutritional approaches to radioprotection: Vitamin E. *Milit Med* 167: 57–59.

Kumar MHV, Gupta VK. 2002. Effect of different extracts of *Centella asiatica* on cognition and markers of oxidative stress in rats. *J Ethnopharmacol* 79: 253–260.

Kumar P, Kuttan R, Kuttan G. 1996. Radioprotective effect of Rasayanas. *Indian J Exp Biol* 34: 848–850.

Landauer MR, McChesney DG, Ledney GD. 1997. Synthetic trehalose dicorynomycolate (S-TDCM): behavioural effects and radioprotection. *J Radiat Res* 38: 45–54.

Links M, Lewis C. 1999. Chemoprotectants: a review of their clinical pharmacology and therapeutic efficiency. *Drugs* 57: 293–308.

Martin RF, Anderson RF. 1999. Pulse radiolysis studies indicate that electron transfer is involved in radioprotection by Hoechst 33342 and methylproamine. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 42: 827–831.

Michalani G. *Técnica histológica em anatomia patológica*. São Paulo: Pedagógica e Universitária; 1980.

Miko S, Yanai T, Hasegawa H, et al. 1998. Concentration of metallothioneine in mice livers after small dose of irradiation. *J Radiat Res* 39: 239–242.

Molteni A, Moulder JE, Cohen EF, Ward WF, Fish BL, Taylor JM, Wolfe LF, Brizio-Molteni L, Veno P. 2000. Control of radiation-induced pneumopathy and lung fibrosis

by angiotensin-converting enzyme inhibitors and an angiotensin II type 1 receptor blocker. *Int J Radiat Biol* 76(4): 523-32.

Moulder JE, Fish BL, Cohen EP 1998. Radiation nephropathy is treatable with an angiotensin converting enzyme inhibitor or an angiotensin II type I (ATI) receptor antagonist. *Radiother Oncol* 46: 307–315.

Ramnath N, Lo Russo, Simon M, Martino S. 1997. Phase II evaluation of cisplatin and WR-2721 for refractory metastatic breast cancer. *Am J Clin Oncol* 20: 368–372.

Moraes Ramos FM, Schonlau F, Novaes PD, Manzi FR, Boscolo FN, de Almeida SM. 2006. Pycnogenol protects against ionizing radiation as shown in the intestinal mucosa of rats exposed to X-rays. *Phytother Res* 20(8): 676-9.

Riehl T, Cohen S, Tessner T, Scholemann S, Stenson WS. 2000. Lipopolysaccharide is radioprotective in mouse intestine through a prostaglandin mediated mechanism. *Gastroenterology* 118: 1106–1116.

Song LH, Yan HL, Cai DL. 2006. Protective effects of soybean isoflavone against gamma-irradiation induced damages in mice. *J Radiat Res (Tokyo)* 47(2): 157-65.

Ucunçu H, Ertekin MV, Yoruk O, Sezen O, Ozkan A, Erdogan F, Kiziltunc A, Gundogdu C. 2006. Vitamin E and L-carnitine, separately or in combination, in the prevention of radiation-induced oral mucositis and myelosuppression: a controlled study in a rat model. *J Radiat Res (Tokyo)* 47(1): 91-102.

Van Buul PPW, Van Duyn-Goedhart A, Shankaranarayanan K. 1999. In vivo and in vitro radioprotective effects of prostaglandin E, analogue misoprostol in DNA repair-proficient and – deficient rodent cell systems. *Radiat Res* 152: 398–403.

Weiss JF, Kumar KS, Walden TL, Neta R, Landauer MR, Clark EP. 1990. Advances in radioprotection through the use of combined agent regimens. *Int J Radiat Biol* 57: 709.

Weiss JF. 1997. Pharmacologic approaches to protection against radiation-induced lethality and other damage. *Environ Health Perspect* 105 (Suppl 6): 1473–1478.

Oh HK, Chambers MS, Garden AS, Wong PF, Martin JW. 2004. Risk of osteoradionecrosis after extraction of impacted third molars in irradiated head and neck cancer patients. *J Oral Maxillofac Surg* 62: 139–144.

Regezi JA, Courtney RM, Kerr DA. 1976. Dental management of patients irradiated for oral cancer. *Cancer* 38:994–1000.

Sulaiman F, Huryn JM, Zlotolow IM. 2003. Dental extractions in irradiated head and neck patient: a retrospective analysis of Memorial Sloan-Kettering Cancer Center protocols, criteria and end results. *J Oral Maxillofac Surg* 61 1123–1131.

Balducci-Roslindo E, Silvério KG, Malagoli DM. 1999. Process of repair in tooth extraction sores in treated mice with *Symphytum officinale* and *Calendula officinalis* compound. *Rev Odontol Univ São Paulo*, v. 13, n. 2, p. 181-187.

Manzi F. R. 2001. Estudo do efeito radioprotetor da vitamina E (dl-alfa-tocoferil) na reparação tecidual em ratos. 21-115.

Peterson LJ, Ellis E, Hupp JR, Tucker MR. *Cirurgia oral e maxilofacial contemporânea*. Rio de Janeiro: Editora Guanabara Koogan S.A; 2000. 3º ed. p.57-67.

Robbins SL, Angell M, Kumar V. *Patologia Básica*. São Paulo; Atheneu, 1986. 1º ed. p. 32-67.