AVALIAÇÃO DOS EFEITOS DO RANELATO DE ESTRÔNCIO NO REPARO ÓSSEO ALVEOLAR, ESTUDO IN VIVO

Jéssica Daniela Andreis (Iniciação científica voluntária/UEPG), Gilson Cesar Nobre Franco (Orientador) Leomar Emanuel Almeida Mecca (Co-orientador), e-mail: gilsoncnf@gmail.com.

Universidade Estadual de Ponta Grossa/Departamento de Odontologia

Área: 4.02.00.00-0 Odontologia Sub-área: 4.02.01.00-7 Clínica Odontológica

Palavras-chave: Osteoporose pós-menopausa, estrôncio, osso e ossos.

Resumo

Nas últimas décadas constatou-se um aumento no processo de envelhecimento demográfico. Muitas são as características da senilidade, como a menopausa que é um processo do envelhecimento feminino. Essa condição diminui o nível de estrogênio influindo no tecido ósseo o que pode acarretar na osteoporose. Uma alternativa medicamentosa é o Bifosfonato. Outra droga considerada promissora é o Ranelato de estrôncio (RE). O presente estudo propõe avaliar a ação do RE sobre o tecido ósseo in vivo. Foram utilizadas 20 ratas divididas em 2 grupos e realizadas a ovariectomia em ambos: CG (gavagem de solução salina) e RE (gavagem de Ranelato de Estrôncio) por 4 semanas. Posteriormente, foram realizadas as exodontias dos primeiros molares inferiores em ambos os grupos. Após o sacrifício as hemimandibulas foram removidas e dissecadas para análises. Observou-se uma maior densidade através da análise radiográfica e maior celularidade e vascularização na análise histológica. A análise macroscópia não apresentou diferença entre CG e RE.Conclui-se que o RE possui efeito na homeostase óssea através da formação de um tecido de maior qualidade em sua microarquitetura.

Introdução

Nas últimas décadas constatou-se um significável aumento no processo de envelhecimento demográfico. A Organização das Nações Unidas (ONU) considera o período de 1975 a 2025 a Era do Envelhecimento (SIQUEIRA; BOTELHO; COELHO, 2002). Como uma das patologias que seguem com o aumento da idade, a menopausa é um período significativo do envelhecimento feminino em que fisiologicamente ocorre uma diminuição do estrôgenio culminando na cessação do ciclo menstrual (DE LORENZI et al., 2006). O climatério traz consigo alterações emocionais e sociais, além do seu impacto na saúde óssea, predispondo assim a osteoporose. Essa doença metabólica onde a taxa de reabsorção óssea é maior do que sua formação, leva a fragilidade do osso e predisposição a fraturas (SZEJNFELD, 2000; WANNMACHER, 2004).

Uma das alternativas no tratamento da osteoporose e patologias ósseas são os Bifosfonatos. Seu mecanismo de ação inibe a reabsorção e diminui a renovação e remodelação óssea (ABDOU; SHADDY, 2009), porém como um de seus efeitos

colaterais pode ocorrer a redução do suprimento sanguíneo e renovação celular colaborando no desenvolvimento da osteonecrose.

Outra droga utilizada na terapia para osteoporose é o Ranelato de Estrôncio (RE). Esse fármaco inibe a atividade e diferenciação dos osteoclastos minimizando a reabsorção (PRZEDLACKI, 2011). Além disso, através da estimulação da replicação de pré-ostebolastos, favorece a formação óssea, aumenta a síntese de colágeno e outras proteínas (ROSA et al., 2016).

Deste modo, o presente estudo propõe avaliar a ação e a influência do RE sobre o reparo e homeostase óssea.

Materiais e Métodos

Após aprovação do Comitê de Ética (protocolo 6908/2016), foram utilizadas 20 ratas (*Rattus norvegicus albinus, Wistar*, fêmeas), provenientes do biotério da Universidade Estadual de Ponta Grossa com tempo de vida em torno de 90 dias. Os animais foram divididos em dois grupos (G1 n=10: Controle e G2 n=10: RE) e realizada a ovariectomia. Após a 4ª semana foi iniciada a gavagem do G1 com solução salina (GC) e G2 com RE (625mg/kg) diluído em solução fisiológica, administradas por 4 semanas. Após termino deste período, foram realizadas exodontias dos primeiros molares inferiores dos animais. Ao fim de 2 semanas pós-exodontia, os animais sofreram eutanásia por sobredosagem anestésica, em seguida foram removidas as hemimandíbulas (direita e esquerda) e dissecadas. As amostras foram armazenadas sob álcool 70% para as seguintes análises: Macroscópica: As mandíbulas foram observadas em relação as áreas inflamadas, necrosadas além do aspecto da mucosa (JABBOUR et al., 2014). Radiológica: Através de radiografias digitais para análise de pixel, as hemimandíbulas foram analisadas quanto a densidade (por escala de cinza). Histopatológica: As amostras foram dissecadas e fixadas, em formol 10%, seguido por descalcificação (2 meses), e por fim seguiram o processo histotécnico. Foram cortadas fatias de 5 micrometros, coradas com Hematoxina e eosina (HE). Foram observados a qualidade óssea, números de osteócitos, ausência ou presença de necrose e número de lacunas vazias sem osteócitos. Para análise dos dados obtidos utilizou-se o teste T-Student ($p>0,05$).

Resultados e Discussão

A análise macroscópica, não apresentou área de úlcera ou defeitos de cicatrização condizentes com osteonecrose mandibular, por tanto não se notou diferença significativa entre os grupos ranelato de estrôncio e grupo controle. Foram observadas a presença de osso mais denso no grupo RE comprovado por sua maior radiopacidadade através da análise radiográfica, mensurada no programa ImageJ utilizando-se da ferramenta escala de cinza. A análise histológica mostrou maior quantidade de osteócitos por mm² na área analisada no grupo RE. Esse resultado foi obtido através da divisão de osteócitos pela área óssea total excluindo sequestros ósseos. O grupo controle mostrou-se menos celularizado. A avaliação das lacunas vazias foi excluída a hipótese de necrose, porém, o grupo RE percebeu-se um menor número de lacunas vazias, comprovando a análise anterior que mostra esse grupo com mais células. A quantidade de vasos sanguíneos foi constatada em

maior quantidade no grupo RE, demonstrando maior vascularização em comparação com o grupo controle.

A literatura mostra que o uso do RE diminui o risco a fraturas não-vertebrais em mulheres pós-menopáusicas (REGINSTER et al., 2005) e nos ratos em desenvolvimento com osteogênese imperfeita (SHI et al., 2016). No presente estudo observou-se uma maior densidade óssea através da análise radiológica que indica um tecido ósseo mais mineralizado e consequente mais resistente a fraturas.

ZHAO em 2015 concluiu que o RE possui efeitos positivos na formação do osso na sutura palatina média em ratos, pós expansão rápida da maxila, para isso, é necessário uma alta celularidade e angiogênese, representada pelos vasos sanguíneos locais. Da mesma maneira, esse estudo confirma o aumento desses dois comparando o grupo RE com grupo controle.

Conclusões

Com o presente estudo conclui-se que o Ranelato de Estrôncio possui efeito na homeostase óssea através da formação de um tecido mais celularizado e rico em vasos sanguíneos, portando de maior qualidade em sua microarquitetura. Além disso, há segurança no uso crônico de RE em relação a osteonecrose mandibular, porém novos estudos são necessários para esclarecer o mecanismo do Ranelato de Estrôncio no tecido ósseo.

Agradecimentos

Ao Prof. Gilson Cesar Nobre Franco por compartilhar do seu enorme conhecimento, ao mestrando Leomar Emanuel Almeida Mecca pela ajuda, dedicação e motivação, e a Universidade Estadual de Ponta Grossa pela disponibilidade da infraestrutura e recursos necessários para a realização dessa pesquisa.

Referências

1. ABDOU, W. M., A. SHADDY A. A. The development of bisphosphonates for therapeutic uses, and bisphosphonate structure- activity consider ation. **Arkivoc Journal**, 143-182; 2009
2. DE LORENZI, D. R. S. et al. Fatores associados à qualidade de vida após menopausa. **Revista Associação Médica Brasileira**, v. 52, n. 5, p. 312-7, 2006
3. JABBOUR, Z. et al. Bisphosphonates inhibit bone remodeling in the jaw bones of rats and delay healing following tooth extractions. **Oral oncology**, v. 50, n. 5, p. 485-490, 2014.
4. PRZEDLACKI, J. Strontium ranelate in post-menopausal osteoporosis. **Endokrynol Pol,** v. 62, n. 1, p. 65-72, 2011.
5. REGINSTER, J-Y et al. Strontium ranelate reduces the risk of nonvertebral fractures in postmenopausal women with osteoporosis: Treatment of Peripheral Osteoporosis (TROPOS) study. **The journal of clinical endocrinology & metabolism**, v. 90, n. 5, p. 2816-2822, 2005.
6. ROSA, J. A. et al. Strontium Ranelate Effect on the Repair of Bone Defects and Molecular Components of the Cortical Bone of Rats. **Brazilian Dental Journal**, v. 27, n. 5, p. 502-507, 2016

7. SHI, C. et al. Strontium Ranelate Reduces the Fracture Incidence in a Growing Mouse Model of Osteogenesis Imperfecta. J**ournal of Bone and Mineral Research**, 2016.
8. SIQUEIRA R.L., BOTELHO MIV, COELHO FMG. A velhice:algumas considerações teóricas e conceituais. **Ciências Saúde Coletiva** 7(4):899-906, 2002.
9. SZEJNFELD, V. L. **Osteoporose: diagnóstico e tratamento. São Paulo**: Editora Sarvier, 2000.
10. WANNMACHER, L. Manejo racional da osteoporose: onde está o real benefício? **Organização Pan-Americana da Saúde/Organização Mundial da Saúde** - Brasil, 2004. Disponível em:< http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/HSE_URM_OST_0604.pdf>, acesso em 01/08/2017
11. ZHAO, S. et al. effects of strontium ranelate on bone formation in the mid-palatal suture after rapid maxillary expansion. **Drug design, development and therapy**, v. 9, p. 2725, 2015