

UNIVERSIDADE CESUMAR UNICESUMAR
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE
CURSO DE GRADUAÇÃO EM ODONTOLOGIA

EFEITO DO RESVERATROL NO TRATAMENTO
PROFILÁTICO DA OSTEONECROSE DOS
MAXILARES INDUZIDA POR BIFOSFONATOS EM RATOS WISTAR:
AVALIAÇÃO RADIOGRÁFICA E CLÍNICA

CAMILA FÉLIX FERNANDES
KETRIN ARIANA XAVIER VIEIRA

PONTA GROSSA – PR

2021

Camila Félix Fernandes
Ketrin Ariana Xavier Vieira

**EFEITO DO RESVERATROL NO TRATAMENTO
PROFILÁTICO DA OSTEONECROSE DOS
MAXILARES INDUZIDA POR BIFOSFONATOS EM RATOS WISTAR:
AVALIAÇÃO RADIOGRÁFICA E CLÍNICA**

Artigo apresentado ao Curso de
Graduação em Odontologia da
Universidade Cesumar –
UNICESUMAR como requisito parcial
para a obtenção do título em
Odontologia, sob a orientação do Prof.
Ms. Leomar Emanuel Almeida Mecca.

PONTA GROSSA – PR

2021

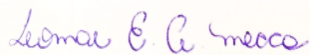
CAMILA FÉLIX FERNANDES
KETRIN ARIANA XAVIER VIEIRA

**EFEITO DO RESVERATROL NO TRATAMENTO
PROFILÁTICO DA OSTEONECROSE DOS
MAXILARES INDUZIDA POR BIFOSFONATOS RATOS WISTAR:
AVALIAÇÃO RADIOGRÁFICA E CLÍNICA**

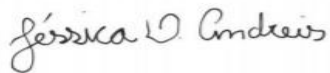
Artigo apresentado ao Curso de Graduação em Odontologia da Universidade Cesumar – UNICESUMAR como requisito parcial para a obtenção do título em Odontologia, sob a orientação do Prof. Ms. Leomar Emanuel Almeida Mecca.

Aprovado em: 07 de Dezembro de 2021.

BANCA EXAMINADORA



Ms. Leomar Emanuel Almeida Mecca Unicesumar



Ms. Jessica Daniela Andreis Unicesumar



Dra - Kaprice Chemin Unicesumar

**EFEITO DO RESVERATROL NO TRATAMENTO PROFILÁTICO DA
OSTEONECROSE DOS MAXILARES INDUZIDA POR BIFOSFONATOS
RATOS WISTAR:
AVALIAÇÃO RADIOGRÁFICA E CLÍNICA**

Camila Félix Fernandes

Ketrin Ariana Xavier Vieira

RESUMO

A crescente incidência de casos de osteonecrose dos maxilares (ONM) tem se tornado uma preocupação entre profissionais de saúde, principalmente médicos e dentistas. Suas principais causas estão relacionadas com a inibição da remodelação óssea por disfunção de osteoclastos, processos inflamatórios desregulados associados com quadros infecciosos e interrupção do processo de angiogênese local. Essa condição é, normalmente, iniciada após intervenções odontológicas (ex. exodontia e/ou inserção de implantes) em pacientes usuários de drogas antirreabsortivas, com destaque aos bifosfonatos, os quais são empregados na clínica médica para o tratamento da osteoporose e na prevenção de metástases ósseas em determinadas neoplasias. Até o momento, não há uma terapêutica preventiva eficaz que elimine ou diminua o risco/severidade da ONM quando da indicação clínica de um atendimento odontológico, representando a ONM como uma complicação possível e relevante, com um tratamento doloroso e invasivo, podendo assim, afetar de forma significativa a qualidade de vida do paciente. Frente ao exposto, o resveratrol é um fitofármaco que tem se mostrado potencialmente promissor às desordens osteometabólicas. Esse fármaco apresenta um elevado potencial antioxidante e anti-inflamatório amplamente descritos na literatura, bem como atividade na remodelação óssea e indutora da angiogênese em diferentes modelos experimentais. Nesse contexto, o objetivo do estudo foi avaliar in vivo, o uso sistêmico do resveratrol na terapia preventiva da ONM pós exodontia, induzida pelo uso prévio de bifosfonatos. Para esta finalidade, a ONM foi induzida por meio da realização de exodontia (1o molar inferior) em ratos submetidos ao uso prévio de bifosfonatos (ácido zoledrônico). Os animais foram divididos em 3 grupos: Grupo 01 (Controle) – ONM: Sem indução / Terapêutica preventiva: Placebo; Grupo 02 (BF + Placebo) – ONM: Com indução /

Terapêutica preventiva: Placebo; Grupo 03 (BF + RP) – ONM: Com indução / Terapêutica preventiva: Resveratrol puro; 1) Avaliação dos sinais clínicos relacionados com a ONM – Aspecto da mucosa em relação aos sinais clínicos de inflamação (eritema e edema) (JABBOUR et al., 2014); Presença de fístula intra-oral ou extra-oral que poderia ser aprofundada para o osso (tal como definido para o diagnóstico de ONM) (ZANDI et al., 2015); 2) Avaliação radiográfica – mensuração da área com sequestros ósseos, presença/ausência de raízes residuais; qualidade do reparo ósseo; Testes paramétricos e não paramétricos foram realizados de acordo com a distribuição dos dados, com um nível de significância de 5%. A partir dos resultados obtidos, conclui-se que o uso do bifosfonato acentuou o quadro da osteonecrose mandibular e em contrapartida o resveratrol diminuiu os parâmetros clínicos sugerindo a redução da severidade da ONM.

Palavras-chave: Osteonecrose. Bifosfonatos. Resveratrol.

EFFECT OF RESVERATROL ON THE PROPHYLATIC TREATMENT OF BIPHOSPHONATE-INDUCED JAW OSTEONECROSIS MOUSE WISTAR: RADIOGRAPHIC AND CLINICAL EVALUATION

Camila Félix Fernandes

Ketrin Ariana Xavier Vieira

ABSTRACT

The increasing incidence of cases of osteonecrosis of the jaws (ONM) has become a concern among health professionals, especially physicians and dentists. Its main causes are related to the inhibition of bone remodeling due to osteoclast dysfunction, deregulated inflammatory processes associated with infectious conditions and interruption of the local angiogenesis process. This condition is usually initiated after dental interventions (eg extraction and/or insertion of implants) in patients who use antiresorptive drugs, especially bisphosphonates, which are used in clinical medicine for the treatment of osteoporosis and the prevention of metastases bone in certain neoplasms. So far, there is no effective preventive therapy that eliminates or reduces the risk/severity of ONJ when there is a clinical indication for dental care, representing ONJ as a possible and relevant complication, with a painful and invasive treatment, which may affect significantly the quality of life of the patient. Given the above, resveratrol is a phytopharmaceutical that has shown itself to be potentially promising for osteometabolic disorders. This drug has a high antioxidant and anti-inflammatory potential widely described in the literature, as well as activity in bone remodeling and inducing angiogenesis in different experimental models. In this context, the objective of this project will be to evaluate *in vivo*, the systemic use of resveratrol in preventive therapy of post-extraction ONJ, induced by the previous use of bisphosphonates. For this purpose, ONM will be induced by performing extraction (1st mandibular molar) in rats submitted to previous use of bisphosphonates (zoledronic acid). The animals will be

divided into 3 groups: Group 01 (Control) – ONM: Without induction / Preventive therapy: Placebo; Group 02 (BF + Placebo) – ONM: With induction / Preventive therapy: Placebo; Group 03 (BF + RP) – ONM: With induction / preventive therapy: pure resveratrol;

1) Evaluation of clinical signs related to ONM - Mucosal aspect in relation to clinical signs of inflammation (erythema and edema) (JABBOUR et al., 2014);

- Presence of intra-oral or extra-oral fistula that could be deepened to the bone (as defined for the diagnosis of ONJ) (ZANDI et al., 2015); 2) Radiographic evaluation – measurement of the area with bone sequestration, presence/absence of residual roots; quality of bone repair; Parametric and non-parametric tests were performed according to data distribution, with a significance level of 5%. With the implementation of this project, based on the results obtained, it is concluded that the use of bisphosphonate accentuated the picture of mandibular osteonecrosis and, on the other hand, resveratrol reduced the clinical parameters, suggesting a reduction in the severity of ONJ.

Keywords: Osteonecrosis. Bisphosphonates. Resveratrol.

1 INTRODUÇÃO

A osteonecrose dos maxilares (ONM) tornou-se uma doença de preocupação entre médicos e dentistas (GONZALES et al., 2015). Ela é definida pela American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons por uma área de exposição óssea na região maxilo-facial há mais de 8 semanas, em doentes tratados ou não com bifosfonatos, porém sem histórico prévio do uso de radioterapia na região de cabeça e pescoço (RUGGIERO et al., 2014).

Em relação à epidemiologia da ONM, a U.S. Food and Drug Administration (FDA) recebeu relatos sobre vários pacientes com câncer utilizando ácido zoledrônico e que desenvolveram quadros de osteonecrose dos maxilares (EDWARDS et al., 2008). Porém, dados epidemiológicos dessa doença são inconsistentes, visto que essa enfermidade não apresenta um código específico na Classificação Internacional de Doenças (CID), e há subnotificação aos sistemas de vigilância (CAMPISI et al., 2014). Atualmente, os Estados Unidos possuem um sistema de relatórios de eventos adversos por administração de medicamentos (FAERS) que registrou em sua base de dados 17.119 casos de ONM no período de 2010 a 2014, sendo que 67% foram associados ao uso do ácido zoledrônico (ZHANG et al., 2015).

Vários estudos permeiam a fisiopatologia da ONM, e esses apontam que esta doença é multifatorial, sendo que as principais causas são: inibição do remodelamento ósseo por disfunção de osteoclastos, processos inflamatórios desregulados associados com quadros infecciosos, inibição do processo de angiogênese local e estresse oxidativo dos tecidos moles. Sendo que a combinação dos mecanismos pode ocorrer de forma sinérgica, aumentando a gravidade da doença (AGHALOO et al., 2015).

O tratamento desta morbidade tem sido amplamente discutido, pois na maioria das vezes a resolutividade é dolorosa e invasiva (RUGGIERO et al., 2014). Para a tomada de decisão sobre o tratamento, deve-se levar em consideração fatores como: idade, sexo, estágio e tamanho da necrose óssea, exposição à medicação e comorbidades farmacológicas. Também deve-se levar em conta, as especificidades de como esses fatores citados podem influenciar o curso da ONM e sua resposta ao tratamento (AKHAN et al., 2014).

Atualmente, manobras conservadoras e profiláticas vêm sendo estudadas com o objetivo de diminuir a incidência/gravidade da ONM em pacientes que possuem pré-

disposição a essa doença (TAYLOR et al., 2013; BARRETT-LEE et al., 2014), principalmente usuários de bifosfonatos. Nesse contexto, o resveratrol é um fitofármaco que tem se mostrado potencialmente promissor às desordens do metabolismo ósseo.

O resveratrol, um polifenol derivado da uva, tem sido descrito na literatura como um agente com elevado potencial antioxidante, anti-inflamatório e indutor das vias metabólicas do sistema ósseo (DOMAZETOVIC et al., 2017; DENG et al., 2017; ZHANG et al., 2018). Dependendo da concentração de resveratrol, apresenta também uma atividade de estímulo a angiogênese local (CHEN et al., 2007; WENG et al., 2016). Outro ponto importante, é seu efeito inibitório sobre alguns patógenos relacionados aos quadros de ONM como *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* - Aa (O'CONNOR et al., 2011). Sendo, assim o objetivo deste trabalho foi realizar a aplicação sistêmica de resveratrol, no intuito de prevenir ou reduzir os quadros de osteonecrose induzidas por bifosfonato.

2 OBJETIVOS

Objetivo Geral

Avaliar os efeitos do uso do resveratrol em sua formulação pura e em micropartículas, como forma de terapia profilática da necrose óssea em mandíbula (ONM) pós-operatória (exodontia) em ratos submetidos ao uso sistêmico de bifosfonatos (ácido zoledrônico).

Objetivos Específicos:

Avaliação dos sinais clínicos relacionados com a ONM;

Avaliação radiográfica – mensuração da área com sequestros ósseos, presença/ausência de raízes residuais e qualidade do reparo ósseo.

3 METODOLOGIA E PROPOSTA DE ANÁLISE DOS DADOS

Animais e considerações éticas

Foram utilizados ratos machos Wistar (*Rattus norvegicus*), provenientes do biotério da Universidade Estadual de Ponta Grossa – UEPG (Ponta Grossa/Paraná-

Brasil), com tempo de vida em torno de 90 dias (250 - 300 gramas), período em que os animais são considerados sexualmente “maduros”, com alta taxa de remodelação óssea.

Para o início dos experimentos, o protocolo do estudo foi encaminhado ao Comitê de Ética na experimentação animal da UEPG, e somente a partir de sua aprovação, deu-se o início das atividades (ANEXO 1). A manipulação animal foi respaldada pela lei nº 11794, de 8 de outubro de 2008. Os animais foram mantidos no regime 12/12h (claro e escuro), com temperatura controlada de 24°C, alimentados com dieta comercial normoproteica e água natural (*ad libitum*) até o início do experimento, seguindo as orientações do Colégio Brasileiro de Experimentação Animal (COBEA).

Todo o protocolo experimental seguiu as orientações estabelecidas no “Arrive Guidelines for animal research by the National Centre for the Replacement, Refinement, and Reduction for Animals in Research”.

Planejamento amostral

A determinação do número de animais foi baseada na análise (média/desvio padrão – Teste: avaliação histológica) de dados da literatura com metodologia semelhante (Howie et al., 2015). Nesse sentido, assumindo “d de Cohen” de 1.5, com um poder estatístico de 80% e um nível de significância de 5% (Software G Power 3.1), obtivemos um “n” amostral mínimo de 10 animais/grupo.

Modelo animal de indução da osteonecrose dos maxilares (ONM)

Para obtenção do modelo de ratos com osteonecrose, o método de escolha foi descrito por CÓRDOVA et al. (2016), no qual há a aplicação de ácido zoledrônico (AZ) na dose de 100 µg/kg, 2 vezes por semana por um período experimental de 12 semanas (84 dias), via intraperitoneal (ip). A dose total de AZ administrada foi o equivalente a uma dose da droga ao longo da vida durante 4 anos de terapêutica em doentes adultos de 70 Kg, com mieloma múltiplo (POZZI et al., 2009).

No 42º dia (semana nº 6), sob efeito de anestesia geral (ketamina, 90mg/kg e xilasina, 10mg/kg), todos os animais foram submetidos à exodontia dos primeiros molares inferiores e na ferida cirúrgica alveolar foi realizado um defeito ósseo com broca de aço inoxidável de 1.0 mm de diâmetro a 15,000 rpm sob contínua irrigação com solução salina, com o objetivo de remover possíveis fragmentos radiculares e aumentar a exposição óssea (HOWIE et al., 2015). Após os procedimentos cirúrgicos, os animais receberam uma dose única de dipirona sódica, como droga analgésica.

Protocolo da terapêutica preventiva da ONM com resveratrol (puro)

No 35º dia (semana nº 5), uma semana que antecede o procedimento de exodontia descrito anteriormente, iniciou-se o uso sistêmico preventivo de resveratrol (Forma farmacêutica: 1- pura). A dose foi de 60mg/kg/dia, administrada 1x ao dia por via gavagem, durante todo o período experimental.

A dose foi determinada com base nos trabalhos prévios de DENG et al. (2017) E ZHANG et al. (2018), os quais demonstraram resultados significativos no metabolismo ósseo e na redução do estresse oxidativo. Em acréscimo, de acordo com a fórmula sugerida pela FDA para conversão de doses empregadas em estudos com modelos animais para o uso em humanos, esta equivale ao uso aproximado de 715mg/dia de resveratrol em um indivíduo de 70kg. Estudos clínicos em humanos demonstram que esta dose é segura e eficaz, considerando as atividades biológicas citadas acima (EDWARDS et al., 2011; SAMSAMIKOR et al., 2016; ANTON et al., 2018).

Grupos experimentais

Os animais foram divididos nos seguintes grupos experimentais (n=10 animais/grupo), de acordo com a indução ou não da ONM e a terapia preventiva proposta:

- Grupo 01 (Controle) – ONM: Sem indução / Terapêutica preventiva: Placebo (Soro fisiológico 0,9%);
- Grupo 02 (BF + Placebo) – ONM: Com indução / Terapêutica preventiva: (Soro fisiológico 0,9%);
- Grupo 03 (BF + RESV) – ONM: Com indução / Terapêutica preventiva: Resveratrol puro;

Análise dos sinais clínicos relacionados com a ONM

Após o período experimental (84 dias), um procedimento de anestesia geral convencional (dose usual de ketamina/xilasina) foi inicialmente realizado. Em seguida, os animais foram posicionados em camas de experimentação apropriadas e tiveram as áreas referentes as extrações dentárias inspecionadas e registradas (Fotografia digital com padronização dos seguintes parâmetros: 1) distância: lente - animal, 2) luminosidade local e 3) configurações técnicas: resolução / abertura / velocidade de disparo / ISO):

As seguintes análises clínicas foram realizadas:

1) Análise descritiva da região, abordando os seguintes aspectos:

- Aspecto da mucosa em relação aos sinais clínicos de inflamação (eritema e edema) (JABBOUR et al., 2014);
- Presença de fistula intra-oral ou extra-oral que poderia ser aprofundada para o osso (tal como definido para o diagnóstico de ONM) (ZANDI et al., 2015).

As seguintes análises radiográficas foram realizadas (JABBOUR et al., 2014; SILVA et al., 2015):

- 1) Mensuração da área de sequestros ósseos;
- 2) Presença/ausência de raízes residuais;
- 3) Avaliação da qualidade de remodelação óssea e cicatrização gradual no alvéolo pós exodontia (densidade radiográfica / escala de cinza).

Ao término das avaliações descritas, foi realizada a eutanásia pelo método de sobredose dos anestésicos. Em seguida, as hemimandíbulas (esquerda / direita) foram removidas.

As hemimandíbulas esquerdas foram radiografadas, utilizando um sistema de aquisição digital, com o uso de placas de fósforo. Para esse procedimento, as hemimandíbulas foram posicionadas paralelamente à película radiográfica, com uma distância de focagem de 10 cm. O tempo de exposição estabelecido pelo fabricante do dente anterior (0,18 s) foi utilizado para todas as amostras.

Para as análises descritas, foi utilizado o programa ImageJ (National Institute of Mental Health, Bethesda, Maryland). Após a calibração do programa (como descrita no manual de instruções), as avaliações foram realizadas com um aumento de 200x.

Análise estatística

Os dados obtidos foram, inicialmente, submetidos a uma análise exploratória para determinação do melhor teste estatístico. Foram conduzidas estatística descritiva e analítica com modelos paramétricos (ANOVA/Tukey) e não paramétricos (Kruskal-Wallis) de acordo com a distribuição dos dados. O nível de significância adotado foi de 5% ($\alpha=0,05$).

4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

O gráfico 1 apresenta as porcentagens dos parâmetros analisados nos grupos estudados (úlceras, sequestro ósseo, fístula e eritema). O grupo controle apresentou somente 8% de úlcera, possivelmente, causada pela mastigação. Esse achado é esperado, visto que não foi administrado o BF. O grupo bifosfonato apresentou aumento de todos os sinais clínicos, sugerindo o quadro de osteonecrose mandibular. Em contrapartida, o grupo contendo resveratrol apresentou uma redução nos parâmetros clínicos, observando uma diferença significativa no sequestro ósseo e na presença de eritema comparado com o grupo BF. A figura 2 apresenta os sinais clínicos da presença da osteonecrose, contendo tecido ósseo necrótico.

Gráfico 1: Parâmetros clínicos dos grupos experimentais.

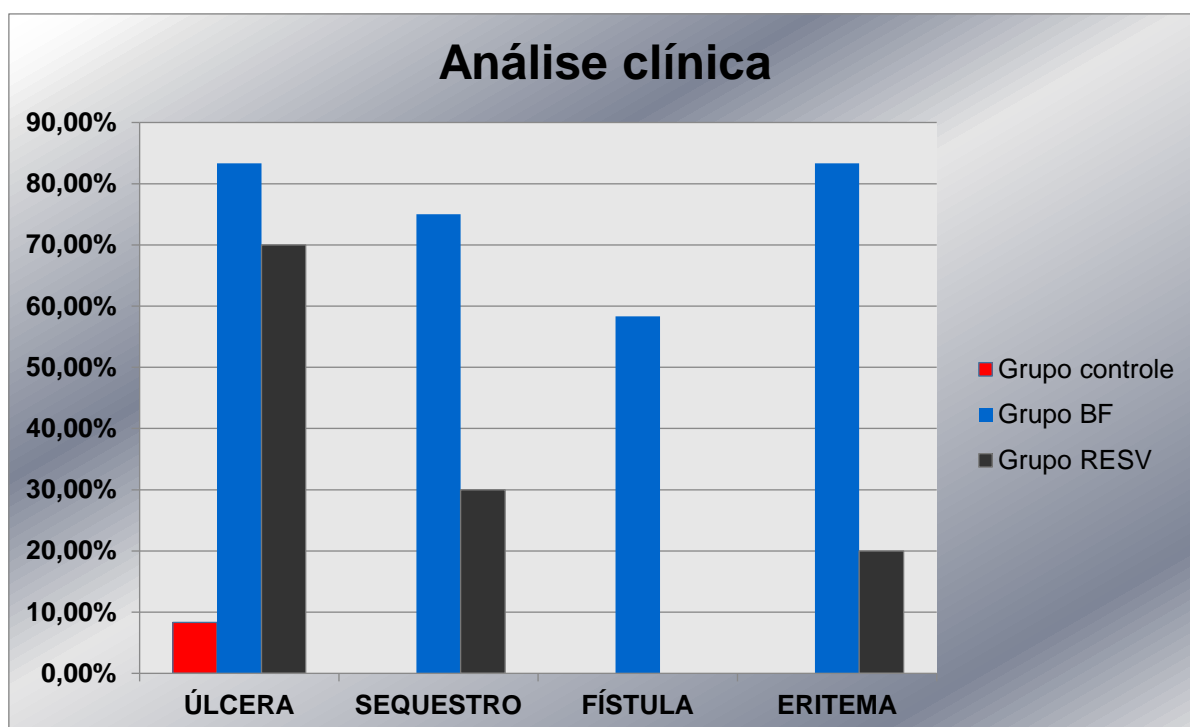
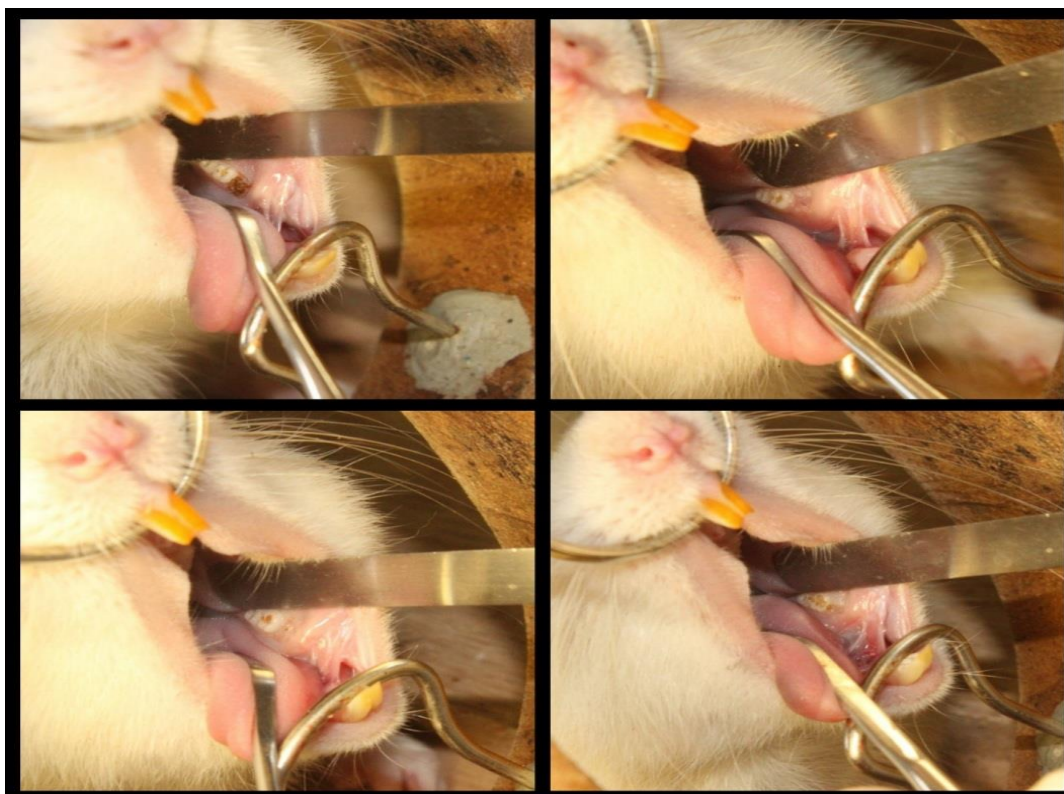


Figura 2: Imagem representativa das avaliações clínicas.



Fonte: As autoras. 2021

Os exames complementares por imagem são essenciais para o fechamento do diagnóstico do paciente com ONM. Além disso, esses também são importantes para o monitoramento da progressão dessa doença. Os achados não são específicos e podem incluir osteólise, esclerose óssea e fracasso de remodelação pós-cirúrgica (ARCE et al., 2009). Radiograficamente, a ONM apresenta-se com zonas com aumento de densidade óssea, presença de sequestros ósseos, espessamento da lâmina dura e fraturas patológicas associadas à área necrótica (CHIANESI; MONTEIRO, 2018; KHAN et al., 2015; MORAG et al., 2009).

A exodontia foi o trauma utilizado para a indução de ONM, uma vez que esta é considerada como o principal fator de risco à ONM (BARASCH et al., 2011). Além disso, os alvéolos dentais pós exodontias têm sido um modelo de estudo muito utilizado para avaliação de fatores que possam acelerar ou retardar o processo de reparo ósseo (TEÓFILO; BRENTGANI; LAMANO-CARVALHO, 2004). Uma das limitações técnicas encontradas nessa pesquisa foi a presença de raízes fraturadas durante esse procedimento cirúrgico. Todos os grupos obtiveram um padrão semelhante de raízes

residuais decorrentes do processo de exodontia, sem diferença estatística significativa entre si. Essa dificuldade já foi relatada por Silva et al. (2015) e pode-se dizer que não interferiu na realização do experimento, cumprindo as demais análises, excluindo este fato.

A análise radiográfica também possibilitou a observação do processo de cicatrização gradual e presença/ausência de sequestros ósseos. Essas alterações radiográficas são características do osso necrótico (JABBOUR et al., 2014). O grupo BF + RESV demonstrou uma diminuição de sequestros ósseos e consequente aumento da cicatrização gradual quando comparado aos grupos BF, porém sem diferença estatística significativa (TABELA 1).

TABELA1: comparação dos diferentes grupos frente aos achados radiográficos.

Grupos	Raiz Residual	Sequestros ósseos	Cicatrização Gradual
Controle	20% (n=2)	10% (n=3)	90% (n=9)
BF	30% (n=3)	70% (n=7)	30% (n=3)
BF + RESV	20% (n=2)	50% (n=5)	50% (n=5)

Pesquisas têm demonstrado o efeito negativo do bifosfonato, podendo atuar na supressão da diferenciação osteoblástica e inibição dos osteoclastos os quais estão presentes na reabsorção óssea (YAMAMOTO, 2010). Outra hipótese testada foi que o BF inibe a transformação de pré-osteoclastos em osteoclastos ativados através da inativação do receptor ativador do NFkB ligante (RANKL) e estimulação da osteoprotegerina (OPG), tendo como consequência a diminuição da reabsorção óssea (NOBRE et al., 2012). Em estado fisiológico normal, os osteoblastos são responsáveis pelo recrutamento e ativação dos osteoclastos através da interação do RANKL, presente em sua superfície, com o receptor RANK, presente nos osteoclastos. Para manutenção desta interação, os osteoblastos também secretam a osteoprotegerina (OPG), um receptor solúvel que compete com RANKL pelo RANK para inibir o recrutamento dos osteoclastos e portanto, manter a regulação da diferenciação dos osteoclastos e a ocorrência de osteoclastogênese (HIENZ; PALIWAL; IVANOVSKI, 2015; LORENZO; HOROWITZ; CHOI, 2008). Além disso, há relatos sobre seu efeito antiangiogênico, diminuindo a formação do tubo capilar e do fator de crescimento endotelial (FOURNER et al., 2002; GALLEGO et al., 2011). Esses efeitos potencializam a osteonecrose mandibular. O aumento dos parâmetros clínicos sugere ao quadro de osteonecrose

mandibular, pois essa patologia ocorre o aumento de infiltrados inflamatórios principalmente linfócitos, dessa forma, ocorrem o aumento da resposta inflamatória consequentemente causando eritema, úlcera, seqüestro e fístula (MAAHS, 2008).

O resveratrol possui um amplo espectro de ação farmacológica, principalmente por atuar como um antioxidante e anti-inflamatório (MURGIA et al., 2019). Essas ações são elucidadas por atuarem na ativação de sirtuínas (SIRT). Essa hipótese corrobora com os achados da literatura, onde pesquisas indicam o aumento da formação de complexos SIRT1 em tratamento das células de osso com resveratrol (SHAKIBAEI; BUHRMANN; MOBASHERI, 2011). As sirtuínas são uma classe de proteínas que regulam processos celulares e fisiológicos, tais como proliferação celular e resposta ao estresse. Essas proteínas participam também na regulação de patologias por redução da resposta inflamatória, portanto, a redução da inflamação pode resultar no aumento da expressão do sistema das sirtuínas. Essas possuem função catalítica comum, sendo desacetiladoras dependentes da coenzima NAD⁺ (Nicotinamida Adenina Dinucleotídeo (GUARENTE, 2011; MICHAN; SINCLAIR, 2007). A SIRT1 atua na regulação da expressão genética e à atividade protéica como diferenciação celular, apoptose, metabolismo, resposta ao estresse e estabilidade (SOARES, 2014). Essa proteína possui atividade nos ligamentos periodontais. (Lee et al., 2011) investigaram os efeitos da superexpressão e subexpressão da SIRT1 através de níveis de mRNA e proteína SIRT1 e concluíram que a SIRT1 é um potente regulador da diferenciação das células do ligamento periodontal humano e pode ter consequências clínicas na regeneração óssea periodontal (LEE et al., 2011). Essa proteína retira o grupo acetil dos resíduos de lisina dentro dos promotores específicos levando ao silenciamento gênico, dessa forma, elas atuam sobre o NF-kB causando uma inibição da atividade transcricional (YEUNG et al, 2004.; CHEN, GREENE, 2003).

5 CONCLUSÃO/CONCLUSÕES

Levando em conta os resultados obtidos, conclui-se que o uso do bifosfonato acentuou o quadro da osteonecrose mandibular e, em contrapartida, o resveratrol diminuiu os parâmetros clínicos sugerindo a redução da severidade da ONM, sem diferença estatística significativa. No entanto, esses resultados apenas fornecem uma base

e necessitam de mais comprovações para validar esses achados, sendo sugeridos mais estudos para identificar possíveis mecanismos envolvidos.

REFERÊNCIAS

ABTAHI, J. et al. Effect of local vs. systemic bisphosphonate delivery on dental implant fixation in a model of osteonecrosis of the jaw. **Journal of dental research**, [s.l.], v. 92, n. 3, p. 279-283, dez. 2013.

AGHALOO, T.; HAZBOUN, R.; TETRADIS, S. Pathophysiology of Osteonecrosis of the Jaws. **Oral And Maxillofacial Surgery Clinics Of North America**, [s.l.], v. 27, n. 4, p.489-496, nov. 2015.

AKHAN, A. et al. Diagnosis and Management of Osteonecrosis of the Jaw: A Systematic Review and International Consensus. **Journal Of Bone And Mineral Research**, [s.l.], v. 30, n. 1, p.3-23, dez. 2014.

AKHAN, A. et al. Diagnosis and management of osteonecrosis of the jaw: a systematic review and international consensus. **Journal of Bone and Mineral Research**, v. 30, n. 1, p. 3-23, dez. 2014.

ANTON, S. D. et al. Effects of 90 days of resveratrol supplementation on cognitive function in elders: a pilot study. **The Journal of Alternative and Complementary Medicine**, v. 24, n. 7, p. 725-732, jul. 2018.

BARRETT-LEE, P. et al. Oral ibandronic acid versus intravenous zoledronic acid in treatment of bone metastases from breast cancer: a randomised, open label, non-inferiority phase 3 trial. **The Lancet Oncology**, [s.l.], v. 15, n. 1, p.114-122, jan. 2014.

BULSARA, V. M.; BULSARA, M. K.; LEWIS, E. Protocol for prospective randomised assessor-blinded pilot study Comparing hyperbaric oxygen therapy with PENToxifylline+TOcopherol± CLOdrionate for the management of early osteoradionecrosis of the mandible. **BMJ Open**, v. 9, n. 6, p. 02662, jan. 2019.

CAMPISI, G. et al. Epidemiology, clinical manifestations, risk reduction and treatment strategies of jaw osteonecrosis in cancer patients exposed to antiresorptive agents. **Future Oncology**, [s.l.], v. 10, n. 2, p.257-275, fev. 2014.

CHEN, Y.; TSENG, S. Pro- and Anti-angiogenesis Effects of Resveratrol. *In Vivo*, [s. l.], v. 21, n. 1, p.365-370, abr. 2007.

CÓRDOVA, L. A. et al. Severe compromise of preosteoblasts in a surgical mouse model of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw. **Journal Of Cranio-maxillofacial Surgery**, [s.l.], v. 44, n. 9, p.1387-1394, set. 2016.

DELANIAN,S; DEPONDT, J.; LEFAIX, J. L. Major healing of refractory mandible osteoradionecrosis after treatment combining pentoxifylline and tocopherol: a phase II trial. **Head and Neck**, v. 27, n. 2, p. 114 – 123, fev. 2005.

DENG, Z. et al. SIRT1 protects osteoblasts against particle-induced inflammatory responses and apoptosis in aseptic prosthesis loosening. **Acta Biomaterialia**, [s.l.], v. 49, n.1 p.541-554, fev. 2017.

DINIZ-FREITAS, M.; LIMERES, J. Prevention of medication-related osteonecrosis of the jaws secondary to tooth extraction: A systematic review. **Medicina Oral Patologia Oral y Cirurgia Bucal**, v. 21, n. 2, p. 250-259, mar. 2016.

DOMAZETOVIC, V. et al. Protective role of benzoselenophene derivatives of resveratrol on the induced oxidative stress in intestinal myofibroblasts and osteocytes. **Chemico-biological Interactions**, [s.l.], v. 275,n.1 p.13-21, set. 2017.

EDWARDS B.J., GOUNDER M., MCKOY J.M. Pharmacovigilance and reporting oversight in US FDA fast-track process: bisphosphonates and osteonecrosis of the jaw. **Lancet Oncology** [s.l.], v.9 n.12 p. 1166-1172, dez. 2008.

GONZALES, C. B. et al. “How Concerns for Bisphosphonate-Induced Osteonecrosis of the Jaw Affect Clinical Practice among Dentists: A Study from the South Texas Oral Health Network” **General dentistry** [s.l.], v. 63, n.2 p. 61-67, abr. 2015.

GRISAR. K. et al. Osteoradionecrosis and medication-related osteonecrosis of the jaw: similarities and differences. **Journal of Oral and Maxillofacil Surgery**, v. 45, n. 12, pg. 1592-1599, jul. 2016.

HOWIE, R. N. et al. A Model for Osteonecrosis of the Jaw with Zoledronate Treatment following Repeated Major Trauma. **PloSone**,[s.l.], v. 10, n. 7, p.1-16, jul. 2015.

JABBOUR, Z et al. Bisphosphonates inhibit bone remodeling in the jaw bones of rats and delay healing following tooth extractions. **Oral Oncology**, [s.l.], v. 50, n. 5, p.485-490, mai. 2014.

KHAN, A. A. et al. Diagnosis and Management of Osteonecrosis of the jaw: A systematic Review and International Consensus. **Journal of Bone and Mineral Research**, v. 30, n. 30, p. 3-23, jan. 2015.

O'CONNOR, D. J.; WONG, R. W. K.; RABIE, A. B. M. Resveratrol inhibits periodontal pathogens in vitro. **Phytotherapy Research**, v. 25, n. 11, p. 1727-1731, abr. 2011.

POZZI, S. et al. High-Dose Zoledronic Acid Impacts Bone Remodeling with Effects on Osteoblastic Lineage and Bone Mechanical Properties. **Clinical Cancer Research**, [s.l.], v. 15, n. 18, p.5829-5839, set. 2009.

RUGGIERO, S. L. et al. American Association of oral and Maxillofacial Surgeons Position Paper on Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw—2014 Update. **Journal Of Oral And Maxillofacial Surgery**, [s.l.], v. 72, n. 10, p.1938-1956, out. 2014.

SAMSAMIKOR, M. et al. Resveratrol supplementation and oxidative/anti-oxidative status in patients with ulcerative colitis: a randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study. **Archives of Medical Research**, v. 47, n. 4, p. 304-309, mai 2016.

SANTOS, M. et al. Extensive osteonecrosis of the maxilla caused by bisphosphonates: Report of a rare case. **Journal of Clinical and Experimental Dentistry**, v. 11, n. 2, p. 203-207, jan. 2019.

SILVA, P. G. B. et al. Effect of different doses of zoledronic acid in establishing of bisphosphonate-related osteonecrosis. **Archives Of Oral Biology**, [s.l.], v. 60, n. 9, p.1237-1245, set. 2015.

TAYLOR, T.; BRYANT, C.; POPAT, S., A study of 225 patients on bisphosphonates presenting to the bisphosphonate clinic at King's College Hospital. **British Dental Journal**, [s.l.], v. 214, n. 7, p.1-5, abr. 2013.

WENG, X. et al. Effect of Resveratrol on Preventing Steroid-induced Osteonecrosis in a Rabbit Model. **Chinese Medical Journal**, [s.l.], v. 129, n. 7, p.824-830, abr. 2016.

YANIK, S. et al. Histopathological features of bisphosphonates related osteonecrosis of the jaw in rats with and with out vitamin d supplementation. **Archives of Oral Biology**, [s.I.] v.65 n.1 p. 59-65, mai. 2016.

ZANDI, M. et al. Perioperative discontinuation of intravenous bisphosphonate therapy reduces the incidence and severity of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: A randomized, controlled, prospective experimental study in rats. **Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery**, [s.l.] v. 43, n. 9, p. 1823-1828, ago. 2015.

ZHANG, L. et al. Particle-induced SIRT1 downregulation promotes osteoclastogenesis and osteolysis through ER stress regulation. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, [s.l.], v. 104, n.1, p.300-306, ago. 2018.

ZHANG, X et al. Osteonecrosis of the Jaw in the United States Food and Drug Administration's Adverse Event Reporting System (FAERS). **Journal Of Bone And Mineral Research**, [s.l.], v. 31, n. 2, p.336-340, set. 2015.

ANEXO 1

PG
UNIVERSIDADE ESTADUAL DE PONTA GROSSA

**PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO
COMISSÃO DE ÉTICA DO USO DE ANIMAL**

CARTA DE APROVAÇÃO

Processo/Processo CEUA – 031/2018
Protocolo UEPG – 11062/2018

Objeto – *Solicita 48 ratos machos wistar com 90 dias para o projeto de pesquisa
"feito preventivo do resveratrol na osteonecrose dos maxilares induzida por
sfnatos".*

Assessorado: *Gilson César Nobre Franco*

E-mail: gilsoncnf@gmail.com
Data de Entrada – 24/07/2018
Resultado: Aprovado

Considerações
A Comissão de Ética no Uso de animais da Universidade Estadual de Ponta Grossa (CEUA-UEPG) certifica que os procedimentos utilizando animais no projeto de pesquisa acima especificado estão de acordo com a Diretriz Brasileira para o Cuidado e a Utilização de animais para fins Científicos e Didáticos (DBCA), estabelecidas pelo Conselho Nacional para fins de Experimentação Animal (CONCEA) e com as normas internacionais para a experimentação animal. Dessa forma, fica autorizada a utilização de 48 ratos machos de 90 dias para a execução desse projeto.

Ponta Grossa, 28 de agosto de 2018

Dionizia X. Scampa
Profa. Dra. Dionizia Xavier Scampa
Coordenadora da Comissão de Ética no Uso de Animais CEUA-UE