

“EFEITOS DE DUAS PREPARAÇÕES FARMACÊUTICAS, À BASE DE TRIANCINOLONA OU ÁCIDO ACETILSALICÍLICO, SOBRE O PROCESSO DE REPARO ALVEOLAR DENTAL PERTURBADO, EM RATOS

Francisco Carlos Groppo*, Ennes Macari de Abreu**, Eduardo Dias de Andrade***

RESUMO: Este trabalho teve por objectivo avaliar os efeitos da aplicação local de duas pastas medicamentosas, com princípios-activos distintos, na evolução do processo de reparo alveolar dental após a indução experimental de isquemia alveolar, em ratos. Os resultados obtidos, através de estudo histológico, demonstraram que a pasta à base de um corticosteroíde sintético (acetoniltriancinolona) interferiu negativamente no processo de reparação alveolar dental, sendo este efeito provavelmente atribuído ao veículo do produto farmacêutico (ORABASE). Em menor grau, a medicação à base de ácido acetilsalicílico, também retardou a evolução do mesmo processo, quando comparado ao grupo controle, apesar de ter demonstrado uma melhor compatibilidade biológica.

SUMMARY: The aim of this paper was to evaluate the effects of two medicine pastes prescribed topically, with different active principals, in the evolution of wound healing after dry socket induction, in rats. The results, through histological study, showed that the synthetic corticosteroid paste (triamcinolon acetone) interfered negatively in the healing process of tooth alveolus, being this effect probably attributed to the drug vehicle (ORABASE). At minimum level, the aspirin like drug interfered also in the process evolution, when compared to the control group, however it demonstrated the most better biological compatibility.

Palavras-chave: Acetoniltriancinolona, Ácido Acetilsalicílico, Alveolite seca, Fibrinólise, Reparação Alveolar

Key-words: Triamcinolone Acetone, Aspirin, Dry socket, Fibrinolysis, Wound Healing

INTRODUÇÃO

A osteíte alveolar, também conhecida como alveolite seca, é uma complicação que pode ocorrer após a extração dental, caracterizada por

dor severa, halitose e destruição do coágulo sanguíneo (MITCHELL, 1984).

A incidência desta patologia situa-se numa faixa de 2 a 10% das exodontias, aumentando para até 30% quando se considera somente as extrações de terceiros molares inferiores impactados (SORENSEN & PREISCH, 1987; CARVALHO & POI, 1990). Parece ser mais frequente em mulheres, especialmente aquelas que fazem uso de contraceptivos orais (LILLY e col., 1974; CATELLANI e col., 1980).

Mesmo após muitos anos de pesquisa, a etiologia da alveolite seca ainda não se encontra bem esclarecida. Entretanto, alguns factores têm sido

* Cirurgião Dentista, Mestre em Farmacologia, pela Faculdade de Odontologia de Piracicaba — UNICAMP.

** Prof. Titular da Área de Cirurgia e Traumatologia Buco-Maxilo-Facial, do Depto. de Diagnóstico Oral, da Faculdade de Odontologia de Piracicaba — UNICAMP.

*** Prof. Livre Docente da Área de Farmacologia, Anestesiologia e Terapêutica, do Departamento de Ciências Fisiológicas da Faculdade de Odontologia de Piracicaba — UNICAMP.

relacionados com a instalação desta complicação, tanto de ordem mecânica, como a curetagem exagerada, irrigação excessiva ou forte sucção do alvéolo dental (BIRN, 1973), como também de origem microbiana, destacando-se a actividade fibrinolítica das bactérias anaeróbicas orais, especialmente o *Treponema denticola* (NITZAN e col., 1978).

Em decorrência da falta de um perfeito conhecimento sobre a etiologia da alveolite seca, uma grande variedade de tratamentos têm sido propostos. Dentre estes, a administração local de medicamentos é a mais empregada (SAAD-NETO e col., 1987). Segundo estes mesmos autores, os fármacos em forma de pasta parecem estar mais indicados nesses casos, por permitirem um contacto mais directo com a superfície óssea alveolar, conferindo uma maior protecção mecânica à ferida.

Dentre as preparações já estudadas, pode-se citar aquelas à base de óxido de zinco-eugenol ou iodofórmio (SUMMÉR & MATZ, 1976; TURNER e col., 1982), ácido acetilsalicílico (CURY e col., 1983; CARVALHO e col., 1991) e diferentes substâncias antimicrobianas, como o metronidazol associado à carboximetilcelulose (MITCHELL, 1984) e a tetraciclina incorporada em esponjas de gelatina (SWANSON, 1989).

Com relação aos corticosteróides, um dos primeiros estudos sobre a acção destes medicamentos no processo de reparo alveolar data de 1954, sendo conduzido por SHAFER. Este autor administrou acetato de cortisona, por via intramuscular, durante 21 dias, em ratos. Ao comparar os resultados com os do grupo controle, verificou não haver diferenças entre os processos de reparo alveolar até o 7.º dia de estudo. A partir do 10.º dia, entretanto, houve um atraso na reparação dos alvéolos dentais de animais tratados com o corticosteróide.

ABREU (1971), estudando o mesmo processo biológico em cães, observou que a metilprednisolona, administrada sistemicamente 24 horas antes da exodontia, e repetida a cada 7 dias, levava a um retardo do reparo alveolar dental em todos os tempos estudados.

HARS & MASSLER (1972) avaliaram a acção da cortisona e da prednisolona, aplicadas directamente no alvéolo dental de ratos, concluindo que houve um aumento da reabsorção óssea entre o 3.º e 10.º dias de evolução do processo, além de uma diminuição da neoformação óssea.

Empregando a via subcutânea, SMALES (1978)

demonstrou que a cortisona, administrada diariamente a ratos, durante todo o período de experimento, não interferiu no processo de reparo alveolar. Ressaltou também que os ratos seriam mais resistentes que os mamíferos à acção dos corticosteróides.

Ao contrário, WATANABE & OKAMOTO (1984), através de microscopia electrónica de varredura, demonstraram um retardo significativo no reparo alveolar dental de ratos, quando tratados com a prednisolona, via intraperitoneal, na dose diária de 2mg, por 21 dias.

VOLPATO & ANDRADE (1992), estudaram o efeito sistémico da betametasona, empregada na forma de preparações injectáveis de rápida e lenta absorção, sobre o processo de reparo alveolar dental, em ratos. Concluíram que houve uma interferência negativa nas fases iniciais do processo, especialmente quando a preparação de maior meia vida plasmática foi empregada. Ao final de 28 dias de experimento, entretanto, todos os alvéolos de animais tratados com corticosteróide, se encontravam preenchidos por tecido ósseo neoformado.

Diante da escassa literatura a respeito dos efeitos da terapia local dos corticóides, sobre o processo de reparo alveolar dental perturbado, propôs-se neste trabalho avaliar a evolução deste fenómeno biológico em ratos, tratados através da aplicação tópica de uma pasta à base de triancinolona (corticosteróide sintético), comparado ao tratamento com uma pasta comercial à base de ácido acetilsalicílico.

MATERIAL E MÉTODOS

Foram utilizados 48 ratos albinos Wistar, machos, com peso na faixa de 150 a 170g, procedentes do Centro de Bioterismo da Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP).

Os animais foram anestesiados com solução de Hidrato de Cloral a 10%, na dose de 30 mg/Kg de peso, através de injeção intraperitoneal. Após a antisepsia local com álcool iodado a 1%, os animais foram submetidos à exodontia do incisivo superior direito, segundo técnica apropriada (OKAMOTO & RUSSO, 1973).

Uma vez removido o elemento dental, foi introduzido no alvéolo remanescente uma pequena mecha de algodão de tamanho padronizado, embebida numa solução de Adrenalina a 1:1000,

com o objectivo de provocar a isquemia alveolar.

Decorridas 48 horas dos procedimentos descritos, os animais foram novamente anestesiados e a mecha de algodão retirada cuidadosamente, sendo observada a ausência de formação do coágulo sanguíneo no interior do alvéolo dental. Em seguida, os animais foram distribuídos aleatoriamente em 4 grupos experimentais, cada um com 24 ratos, cujas feridas de extração dental receberam os seguintes tratamentos:

Grupo A — CONTROLE, cujos animais não receberam nenhuma espécie de tratamento.

Grupo B — Introduziu-se no alvéolo dental, uma pasta à base de Acetoniltriancinolona*.

Grupo C — As feridas de extração dental, foram tratadas com uma pasta à base de ácido acetilsalicílico**.

Grupo D — nos animais deste grupo, os alvéolos dentais foram preenchidos com o veículo da medicação empregada no grupo B, denominado comercialmente por ORABASE®, à base de carboximetilcelulose, fornecido pelo laboratório fabricante, também na forma de pasta.

Para a introdução das pastas nos alvéolos dentais, foi empregada uma seringa e agulha com curvatura apropriada para tal fim (OKAMOTO e RUSSO, 1973).

Nos tempos de 3, 9, 17 e 28 dias após a indução da isquemia alveolar, 3 animais por grupo experimental foram sacrificados, fornecendo material para estudo histológico, fixado em solução de Bowin por 48 horas e, em seguida, armazenado em solução de ácido tricloroacético a 6% até que se verificasse a descalcificação.

Uma vez as peças descalcificadas, as hemimaxilas foram separadas e a hemimaxila direita submetida ao processamento histológico de rotina, obtendo-se cortes longitudinais de 6 mm de espessura, corados pela técnica da Hematoxilina e Eosina (HE). As lâminas foram então examinadas em microscópio óptico, os aumentos de 32, 100 e 400 vezes e as fotomicrografias obtidas no aumento original de 32 vezes.

* OMCILON — A em ORABASE® — Laboratório BRISTOL-MYERS SQUIBB Brasil S/A.

Composição — 1mg de Acetoniltriancinolona em base emoliente cuja composição basicamente é gelatina, pectina e carboximetilcelulose sódica em base de polietileno e óleo mineral.

** ALVEOSAN® — ODONTO COMERCIAL Importadora Ltda.
Composição — ácido acetilsalicílico 6,25g; bálsamo do Peru 2,65g; eugenol 0,05; lanolina (veículo) 6,08g.

RESULTADOS

Os resultados, relativos aos animais dos diferentes grupos experimentais, são apresentados em função dos tempos de estudo após a indução da isquemia alveolar.

3 DIAS:

A análise histológica das feridas de extração dental, no tempo de 3 dias, já permitiu a identificação de algumas diferenças na qualidade do processo de reparo, nos distintos grupos experimentais. A figura 1-A mostra que os alvéolos

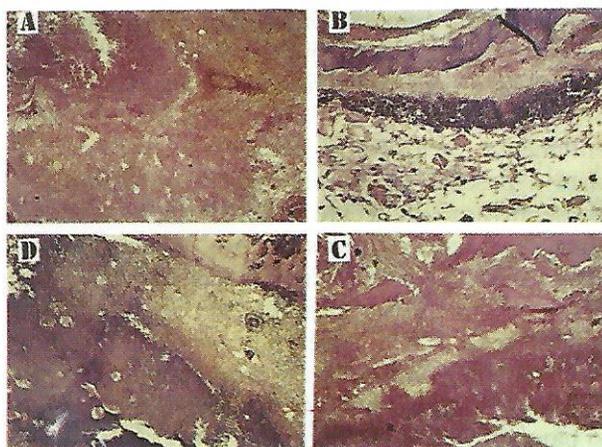


Fig. 1 — Alvéolos dentais aos 3 dias de estudo. Aumento original — 32X.

dentais dos animais do Grupo Controle apresentavam, no seu terço médio, poucas evidências de neoformação conjuntiva, prevalecendo um grande infiltrado de neutrófilos, muitos deles em fase de necrose. Um padrão histológico similar pode ser observado na Figura 1-C, relativa aos alvéolos dos animais tratados com a pasta à base de ácido acetilsalicílico. Apesar da presença de tecido de granulação, ainda incipiente, pode-se notar a reabsorção da cortical óssea, principalmente na parede lingual.

Os alvéolos dentais dos animais do grupo B (tratados com a pasta medicamentosa à base de triancinolona), e do Grupo D (tratados apenas com veículo da mesma preparação farmacêutica), apresentavam um processo de reparo bastante inibido, quando comparado ao dos demais grupos. A Figura 1-B ilustra claramente uma grande

imagem negativa, relativa ao material implantado no alvéolo, circundada por um infiltrado de fagócitos polimorfonucleares. Uma grande quantidade de neutrófilos também pode ser visualizada na Figura 1-D, sem que houvesse indício de neoformação conjuntiva.

9 DIAS:

Neste tempo de estudo, acentuaram-se ainda mais as diferenças na evolução dos processos de reparo alveolar dental entre os grupos experimentais. Os alvéolos dentais dos animais do grupo B, tratados com a pasta à base de triancinolona, mostravam ainda uma grande quantidade de restos necróticos e infiltrado inflamatório maciço, sem qualquer tipo de organização tecidual. As mesmas características puderam ser observadas, porém em menor grau, nos animais cujas feridas foram tratadas com o veículo ORABASE®. Diferentemente, os alvéolos dentais que receberam a pasta à base de ácido acetilsalicílico (Grupo C), apresentavam um tecido de granulação com alguma organização, inclusive com pequenas áreas de neoformação óssea. Um processo de reparo de muito melhor qualidade ainda, se comparado aos demais grupos, foi observado em animais que não receberam tratamento medicamentoso, caracterizado por um tecido neoformado, substituído parcialmente por tecido ósseo (Fig. 2-A).

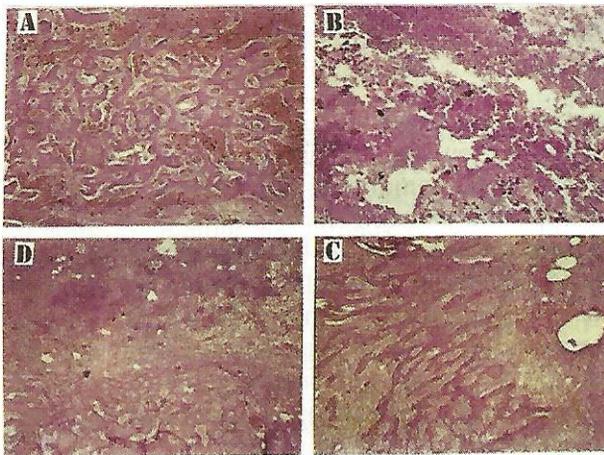


Fig. 2 — Alvéolos dentais aos 9 dias de estudo. Aumento original — 32X.

17 DIAS:

A análise dos processos de reparo alveolar, neste tempo de avaliação, obedeceu a um mesmo

padrão comparativo do descrito aos 9 dias de estudo. A presença de neoformação óssea somente foi observada nos alvéolos dentais dos animais dos grupos A e C, sendo a organização do trabeculado ósseo muito mais evidente no grupo Controle (Fig. 3-A). Da mesma forma, foi nítido o retardo na reparação alveolar dos animais dos

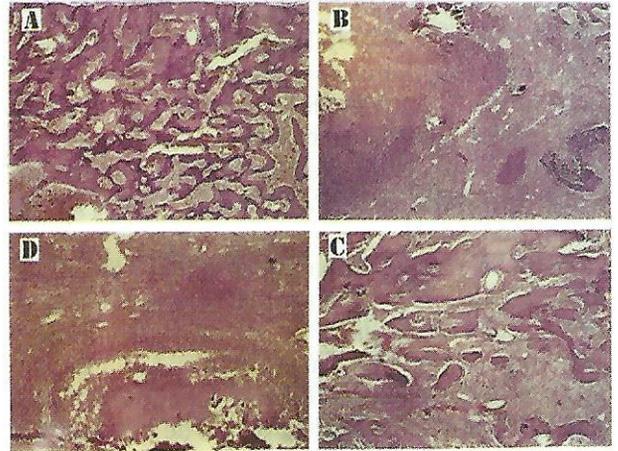


Fig. 3 — Alvéolos dentais aos 17 dias de estudo. Aumento original — 32X.

grupos B e D, identificado pela incipiente neoformação de tecido conjuntivo, aliado à manutenção do infiltrado celular inflamatório agudo.

28 DIAS:

Após 4 semanas da indução da isquemia alveolar, a análise histológica dos alvéolos dentais ainda indicava nítidas diferenças no reparo das feridas de extração dental. A Figura 4-A mostra o terço apical dos alvéolos dentais de ratos, que não receberam qualquer tipo de tratameto local. As áreas de ossificação são visíveis, algumas trabéculas delgadas, outras espessas. Os cortes histológicos dos animais dos demais grupos demonstravam um retardo no processo de reparo, especialmente os relativos aos animais cujos alvéolos dentais foram preenchidos com pasta à base de triancinolona ou com o veículo (ORABASE).

DISCUSSÃO

A sequência de eventos biológicos que ocorrem durante a reparação alveolar pós-extração, tem

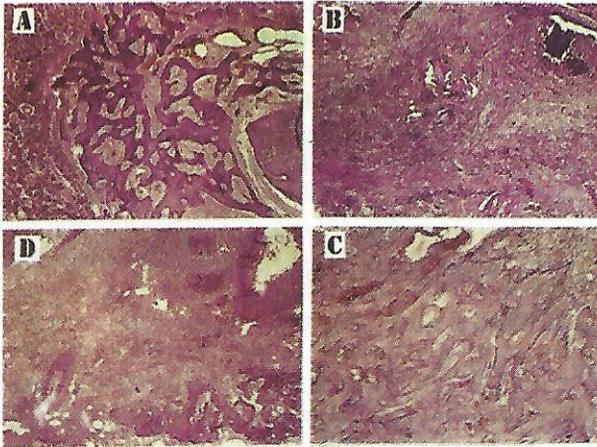


Fig. 4 — Alvéolos dentais aos 28 dias de estudo. Aumento original — 32X.

sido muito estudada e se encontra bem estabelecida em várias espécies animais, entre as quais, o rato (OKAMOTO e RUSSO, 1973; CARVALHO e col., 1975; SMALES, 1978).

O método empregado na presente pesquisa, ou seja, a introdução de uma mecha de algodão embebida em adrenalina, no interior do alvéolo dental, promoveu uma isquemia suficiente para perturbar o processo de reparação da ferida alveolar, permitindo, nessas condições, o estudo comparativo dos tratamentos propostos neste trabalho.

Devido à curvatura do alvéolo do incisivo superior do rato, acredita-se que a mecha de algodão não tenha alcançado o fundo alveolar, haja visto que nos animais controle, que não tiveram os alvéolos preenchidos por pasta, constatou-se uma pequena massa de sangue coagulado, no terço apical dos alvéolos dentais, aos 3 dias de estudo.

Apesar disso, a evolução do processo de reparo alveolar dental nesses animais foi nitidamente retardada, se comparada à cronologia deste fenómeno biológico em animais sob condições normais, de acordo com o relato de outros autores que empregaram a mesma metodologia (SASAKY & OKAMOTO, 1968).

Analisando-se os resultados relativos aos animais que tiveram os alvéolos dentais preenchidos com pasta, pode-se observar claramente que tal procedimento interferiu de forma negativa na organização do tecido conjuntivo de reparo. Apesar disso, a pasta à base de ácido acetilsalicílico demonstrou uma melhor compatibilidade biológica

entre as preparações estudadas, ratificando os achados de CURY e col. (1983) e CARVALHO e col. (1991).

À luz dos recentes conhecimentos sobre os mecanismos de acção antiinflamatória dos corticosteróides, esperava-se um resultado diferente do obtido neste trabalho, nos animais tratados com a pasta à base de triancinolona.

Como se sabe actualmente, os neutrófilos têm uma importante participação na fase aguda do processo inflamatório, seja através da formação de edema (WEEDMORE & WILLIAMS, 1981), como na liberação de potentes enzimas hidrolíticas e produção de radicais oxigenados tóxicos (KLEBANOFF, 1980). Esses eventos, de acordo com a intensidade, podem causar mais danos do que benefícios ao hospedeiro (FERREIRA, 1980). Em outras palavras, um controle adequado da migração e acúmulo de neutrófilos no local inflamado pode ser de grande utilidade, evitando-se dessa forma, uma maior destruição de tecido sadio e, conseqüentemente, melhores condições de cura.

Os corticosteróides, entre eles a triancinolona, possuem múltiplos mecanismos de acção antiinflamatória (DI ROSA e col., 1985). Dentre eles, o mais importante parece ser a propriedade de reduzir a leucodiapedese de neutrófilos e macrófagos (CLAMAM, 1983; THIEME e col., 1982).

Sendo assim, entendia-se que a pasta à base de corticóide pudesse propiciar uma atenuação dos eventos inflamatórios iniciais, mediados pelos neutrófilos e, conseqüentemente, melhores condições para o processo de reparação alveolar. Entretanto, ocorreu o contrário ao esperado, podendo-se sugerir que a explicação para tal facto deve-se à presença da carboximetilcelulose como veículo da pasta, de difícil reabsorção pelo organismo, como também pelo tempo de contacto do material junto às paredes alveolares ter sido muito prolongado (28 dias).

Futuros estudos, sobre a aplicação de pastas à base de corticóide, com outros veículos de melhor compatibilidade biológica e tratamento local de menor duração, poderão acrescentar outros conhecimentos para se estabelecer a eficácia e a indicação (ou não) dos corticóides na terapêutica da alveolite seca.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ABREU E.M. Reparação alveolar pós-extração em

"EFEITOS DE DUAS PREPARAÇÕES FARMACÊUTICAS, À BASE DE TRIANCINOLONA OU ÁCIDO ACETILSALICÍLICO, SOBRE O PROCESSO DE REPARO ALVEOLAR DENTAL PERTURBADO, EM RATOS

- condições normais e sob acção hormonal — estudo histológico em cães. *Rev. bras. Pesq. méd. biol.*, 4 (1/2):37-48, 1971.
2. BIRN H. Etiology and pathogenesis of fibrinolytic alveolitis ("dry sockets"). *Int J. Oral Surg.*, 2: 211-63, 1973.
 3. CARVALHO P.S.P. e POI W.R. Alveolite: incidência e tratamento. *Rev. Goiana de Odont.*, 38: 301-4, 1990.
 4. CARVALHO P.S.P. e col. Comportamento do alvéolo dental em presença de "Apernyl". *Rev. Fac. Odont. Araçatuba*, 4 (1): 99-107, 1975.
 5. CARVALHO P.S.P. e col. Influência da limpeza cirúrgica e/ou aplicação de "alveosan" no processo de reparo em feridas de extracção dental infectadas. Estudo histológico em ratos. *Rev. Odont. UNESP*, 20:165-73, 1991.
 6. CATELLANI J.E. e col. Effect of oral contraceptive cycle on dry socket (localized alveolar osteitis). *J. Am. dent. Ass.*, 101 (5): 777-80, 1980.
 7. CLAMAN H.N. Glucocorticosteroids I: anti-inflammatory mechanisms. *Hosp. pract.*, 18 (7): 123-6, 1983.
 8. CURY A. e col. Influência do Alveosan sobre o processo de reparo perturbado de feridas de extracção dental. Estudo histológico em ratos. *Rev. Odont. UNESP*, 12 (1/2): 29-35, 1983.
 9. DI ROSA M. e col. Multiple control of inflammation by glucocorticoids. *Agents and actions*, 17: 284-9, 1985.
 10. FERREIRA S.H. Uma visão do processo inflamatório e de seu controle terapêutico. *Inflamação, dor e antiinflamatórios*. Porto Alegre, Faculdade Católica de Medicina, 1980. (Apostila).
 11. HARS E & MASSLER M. Effects of fluorides, corticosteroids and tetracyclines on extraction wound healing in rats. *Acta odont. scand.*, 30: 511-22, 1972.
 12. KLEBANOFF S.J. Oxygen metabolism and the toxic properties of phagocytes. *Ann. intern. Med.*, 93: 480-9, 1980.
 13. LILLY G.E. e col. Alveolar osteitis associated with mandibular third molar extractions *J. Am. dent. Ass.*, 88: 802-6, 1974.
 14. MITCHELL L. Topical metronidazole in the treatment of "dry socket". *Br. Dent. J.*, 156: 132-4, 1984.
 15. NITZAN D.N. e col. Fibrinolytic activity of oral anaerobic bacteria. *Arch. Oral Biol.*, 23 (6): 465-70, 1978.
 16. OKAMOTO T. & RUSSO M.C. Wound healing following tooth extraction: histochemical study in rats. *Rev. Fac. Odont. Araçatuba*, 2 (2): 153-69, 1973.
 17. SAAD-NETO M. e col. Indicações clínicas e perspectivas futuras de substâncias e materiais empregados no alvéolo dental. *Rev. Reg. Araçatuba A.P.C.S.*, 8 (1): 5-17, 1987.
 18. SASAKI T. & OKAMOTO T. Tratamento local das infecções do alvéolo dental após exodontia. *Rev. Bras. Odont.*, 25 (150):82-92, 1968.
 19. SHAFER W.G. The effect of cortisone on the healing of extraction wounds in the rat. *J. dent. Res.*, 33 (1): 4-11, 1954.
 20. SMALES R.J. Effects of systemic cortisone on the healing of tooth sockets in rats — a histologic study. *Oral Surg.*, 45 (5): 685-8, 1978.
 21. SORENSEN D.C. & PREISCH J.W. The effect of tetracycline on the incidence of postextraction alveolar osteitis. *J. Oral Maxillofac. Surg.*, 45: 1029-33, 1987.
 22. SUMMERS L. & MATZ L.R. Extraction wound sockets: histological changes and paste packs — a trial. *Brit. Dent. J.*, 141 (12): 377-9, 1976.
 23. SWANSON A.E. A double-blind study on the effectiveness of tetracycline in reducing the incidence of fibrinolytic alveolitis. *J. Oral Maxillofac. Surg.*, 47 (2): 165-7, 1989.
 24. THIEME T.R. e col. In vivo and in vitro effects of dexamethasone on leukocyte migration in the rat adjuvant arthritis model. *Inflammation*, 6 (4):371-86, 1982.
 25. TURNER P.S. e col. A clinical study of dry socket. *Int. J. oral Surg.*, 11: 226-31, 1982.
 26. VOLPATO M.C. & ANDRADE E.D. Efeitos de duas formas farmacêuticas de beta-metasona sobre o processo de reparação alveolar dental, em ratos. *Folha médica*, 105 (4):205-9, 1992.
 27. WATANABE I. & OKAMOTO T. Processo de reparo em feridas de extracção dental em ratos sob a acção da prednisolona — estudo ao microscópio electrónico de varredura. *Revta odont. UNESP*, 13 (1/2): 61-9, 1984.
 28. WEEDMORE CV & WILLIAMS T.J. Control of vascular permeability by polymorphonuclear leukocytes in inflammation. *Nature*, 289: 646-50, 1981.