



# Premissas da Iniciação Científica 3

**Atena**  
Editora

2019

Anna Maria Gouvea  
de Souza Melero  
(Organizadora)

**Anna Maria Gouvea de Souza Melero**  
(Organizadora)

# **Premissas da Iniciação Científica**

## **3**

Atena Editora  
2019

2019 by Atena Editora

Copyright © da Atena Editora

Editora Chefe: Profª Drª Antonella Carvalho de Oliveira

Diagramação e Edição de Arte: Lorena Prestes e Geraldo Alves

Revisão: Os autores

#### Conselho Editorial

- Prof. Dr. Alan Mario Zuffo – Universidade Federal de Mato Grosso do Sul  
Prof. Dr. Álvaro Augusto de Borba Barreto – Universidade Federal de Pelotas  
Prof. Dr. Antonio Carlos Frasson – Universidade Tecnológica Federal do Paraná  
Prof. Dr. Antonio Isidro-Filho – Universidade de Brasília  
Profª Drª Cristina Gaio – Universidade de Lisboa  
Prof. Dr. Constantino Ribeiro de Oliveira Junior – Universidade Estadual de Ponta Grossa  
Profª Drª Daiane Garabeli Trojan – Universidade Norte do Paraná  
Prof. Dr. Darllan Collins da Cunha e Silva – Universidade Estadual Paulista  
Profª Drª Deusilene Souza Vieira Dall’Acqua – Universidade Federal de Rondônia  
Prof. Dr. Eloi Rufato Junior – Universidade Tecnológica Federal do Paraná  
Prof. Dr. Fábio Steiner – Universidade Estadual de Mato Grosso do Sul  
Prof. Dr. Gianfábio Pimentel Franco – Universidade Federal de Santa Maria  
Prof. Dr. Gilmei Fleck – Universidade Estadual do Oeste do Paraná  
Profª Drª Girlene Santos de Souza – Universidade Federal do Recôncavo da Bahia  
Profª Drª Ivone Goulart Lopes – Istituto Internazionele delle Figlie de Maria Ausiliatrice  
Profª Drª Juliane Sant’Ana Bento – Universidade Federal do Rio Grande do Sul  
Prof. Dr. Julio Candido de Meirelles Junior – Universidade Federal Fluminense  
Prof. Dr. Jorge González Aguilera – Universidade Federal de Mato Grosso do Sul  
Profª Drª Lina Maria Gonçalves – Universidade Federal do Tocantins  
Profª Drª Natiéli Piovesan – Instituto Federal do Rio Grande do Norte  
Profª Drª Paola Andressa Scortegagna – Universidade Estadual de Ponta Grossa  
Profª Drª Raissa Rachel Salustriano da Silva Matos – Universidade Federal do Maranhão  
Prof. Dr. Ronilson Freitas de Souza – Universidade do Estado do Pará  
Prof. Dr. Takeshy Tachizawa – Faculdade de Campo Limpo Paulista  
Prof. Dr. Urandi João Rodrigues Junior – Universidade Federal do Oeste do Pará  
Prof. Dr. Valdemar Antonio Paffaro Junior – Universidade Federal de Alfenas  
Profª Drª Vanessa Bordin Viera – Universidade Federal de Campina Grande  
Profª Drª Vanessa Lima Gonçalves – Universidade Estadual de Ponta Grossa  
Prof. Dr. Willian Douglas Guilherme – Universidade Federal do Tocantins

#### Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP) (eDOC BRASIL, Belo Horizonte/MG)

P925 Premissas da iniciação científica 3 [recurso eletrônico] /  
Organizadora Anna Maria Gouvea de Souza Melero. – Ponta  
Grossa (PR): Atena Editora, 2019. – (Premissas da Iniciação  
Científica; v. 3)

Formato: PDF

Requisitos de sistema: Adobe Acrobat Reader

Modo de acesso: World Wide Web

Inclui bibliografia

ISBN 978-85-7247-110-7

DOI 10.22533/at.ed.107191102

1. Ciência – Brasil. 2. Pesquisa – Metodologia. I. Melero, Anna  
Maria Gouvea de Souza. II. Série.

CDD 001.42

**Elaborado por Maurício Amormino Júnior – CRB6/2422**

O conteúdo dos artigos e seus dados em sua forma, correção e confiabilidade são de  
responsabilidade exclusiva dos autores.

2019

Permitido o download da obra e o compartilhamento desde que sejam atribuídos créditos aos  
autores, mas sem a possibilidade de alterá-la de nenhuma forma ou utilizá-la para fins comerciais.

[www.atenaeditora.com.br](http://www.atenaeditora.com.br)

## APRESENTAÇÃO

A obra “Premissas da Iniciação científica” aborda diferentes maneiras em que o conhecimento pode ser aplicado, e que outrora era exclusivamente uma transmissão oral de informação e atualmente se faz presente na busca e aplicação do conhecimento.

A facilidade em obter conhecimento, aliado com as iniciativas de universidades e instituições privadas e públicas em receber novas ideias fez com que maneiras inovadoras de introduzir a educação pudessem ser colocadas em prática, melhorando processos, gerando conhecimento específico e incentivando profissionais em formação para o mercado de trabalho.

Estudos voltados para o conhecimento da nossa realidade, visando a solução de problemas de áreas distintas passou a ser um dos principais desafios das universidades, utilizando a iniciação científica como um importantes recurso para a formação dos nossos estudantes, principalmente pelo ambiente interdisciplinar em que os projetos são desenvolvidos.

O conhecimento por ser uma ferramenta preciosa precisa ser bem trabalhado, e quando colocado em prática e principalmente avaliado, indivíduos de áreas distintas se unem para desenvolver projetos que resultem em soluções inteligentes, sustentáveis, financeiramente viáveis e muitas vezes inovadoras.

Nos volumes dessa obra é possível observar como a iniciação científica foi capaz de auxiliar o desenvolvimento de ideias que beneficiam a humanidade de maneira eficaz, seja no âmbito médico, legislativo e até ambiental. Uma ideia colocada em pratica pode fazer toda a diferença.

É dentro desta perspectiva que a iniciação científica, apresentada pela inserção de artigos científicos interdisciplinares, em que projetos de pesquisas, estudos relacionados com a sociedade, o direito colocado em prática e a informática ainda mais acessível deixa de ser algo do campo das ideias e passa a ser um instrumento valioso para aprimorar novos profissionais, bem como para estimular a formação de futuros pesquisadores.

Anna Maria G. Melero

## SUMÁRIO

<b>CAPÍTULO 1</b> .....	<b>1</b>
A POESIA DA VIDA REAL: REALIDADE DE PESSOAS EM SITUAÇÃO DE RUA REPRESENTADAS PELA LITERATURA DE CORDEL	
<i>Maria Aline Moreira Ximenes</i>	
<i>Josiane da Silva Gomes</i>	
<i>Maria Girlane Sousa Albuquerque Brandão</i>	
<i>Natália Ângela Oliveira Fontenele</i>	
<i>Caroline Ponte Aragão</i>	
<i>Lívia Moreira Barros</i>	
<b>DOI 10.22533/at.ed.1071911021</b>	
<b>CAPÍTULO 2</b> .....	<b>13</b>
ACIDENTE VASCULAR ENCEFÁLICO: FATORES DE RISCO DE PACIENTES ATENDIDOS NA EMERGÊNCIA DE UM HOSPITAL DE ENSINO	
<i>Maria Girlane Sousa Albuquerque Brandão</i>	
<i>Cristina da Silva Fernandes</i>	
<i>Aline Maria Veras Mendes</i>	
<i>Odézio Damasceno Brito</i>	
<i>Maria Aline Moreira Ximenes</i>	
<i>Lívia Moreira Barros</i>	
<b>DOI 10.22533/at.ed.1071911022</b>	
<b>CAPÍTULO 3</b> .....	<b>23</b>
AÇÕES DE CONTROLE DA DENGUE NA ATENÇÃO PRIMÁRIA A SAÚDE	
<i>Anne Lívia Cavalcante Mota</i>	
<i>Letícia Pereira Araújo</i>	
<i>Daniel Matos de Sousa</i>	
<i>Débora de Araújo Moura</i>	
<i>Walquirya Maria Pimentel Santos Lopes</i>	
<b>DOI 10.22533/at.ed.1071911023</b>	
<b>CAPÍTULO 4</b> .....	<b>31</b>
ANÁLISE DO PERFIL CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICO DOS PACIENTES COM COQUELUCHE INTERNADOS NA UNIDADE DE TERAPIA INTENSIVA DO HOSPITAL PEQUENO PRÍNCIPE EM 2013	
<i>Giovana Paludo</i>	
<i>Bruna Romanelli</i>	
<i>Silvia de Almeida Stocco da Silva</i>	
<i>Lucas de Souza Rodrigues dos Santos</i>	
<i>Paulo Ramos David João</i>	
<i>Darci Vieira da Silva Bonetto</i>	
<b>DOI 10.22533/at.ed.1071911024</b>	
<b>CAPÍTULO 5</b> .....	<b>36</b>
ANÁLISE EPIDEMIOLÓGICA DA MORTALIDADE POR NEOPLASIAS NO BRASIL	
<i>Natalia Regina dos Santos Soares</i>	
<i>Benigno Alberto de Moraes da Rocha</i>	
<b>DOI 10.22533/at.ed.1071911025</b>	

**CAPÍTULO 6 ..... 45**

ANÁLISE PROTEÔMICA DIFERENCIAL DE PROTEÍNAS DE FÍGADO DE RATOS COM OBESIDADE EXPERIMENTAL E AS ASSOCIAÇÕES COM O DIABETES TIPO II

*Bruna Kaline Gorgônio de Azevedo*

*Francisco Barros Barbosa*

*José Hélio de Araújo Filho*

*Thiago Fernandes Martins*

*João Xavier da Silva Neto*

**DOI 10.22533/at.ed.1071911026**

**CAPÍTULO 7 ..... 52**

ASPECTOS SOCIOECONÔMICOS E EPIDEMIOLÓGICOS DOS PACIENTES COM ÚLCERAS VENOSAS EM UNIDADES BÁSICAS DE SAÚDE DA FAMÍLIA DA ZONA LESTE DO MUNICÍPIO DE MOSSORÓ

*Érica Larissa Ferreira Barreto*

*Francisca Patrícia Barreto de Carvalho*

*Amélia Carolina Lopes Fernandes*

*Francisco Rafael Ribeiro Soares*

*Lucídio Clebeson de Oliveira*

**DOI 10.22533/at.ed.1071911027**

**CAPÍTULO 8 ..... 59**

AVALIAÇÃO AGUDA DO POTENCIAL HIPOGLICÊMICO DE EXTRATOS ORIUNDOS DAS FOLHAS DE LICANIA RIGIDA BENTH EM RATOS WISTAR NORMAIS

*Thiago Fernandes Martins*

*José Hélio de Araújo Filho*

*Daniel de Medeiros Veras*

*Carla Michele Pereira de Souza*

*João Xavier da Silva Neto*

*Daria Raquel Queiroz de Almeida*

*Bruna Kaline Gorgônio de Azevedo*

*Francisco Barros Barbosa*

**DOI 10.22533/at.ed.1071911028**

**CAPÍTULO 9 ..... 66**

AVALIAÇÃO DA UTILIDADE CLÍNICA DA TÉCNICA LABORATORIAL HIBRIDIZAÇÃO GENÔMICA COMPARATIVA (“CGH-ARRAY”) NO DIAGNÓSTICO ETIOLÓGICO DE INABILIDADE INTELECTUAL

*Adriane Gonçalves Menezes Choinski*

*Caroline Rakoski Ribas*

*Letícia Butzke Rodrigues*

*Salmo Raskin*

**DOI 10.22533/at.ed.1071911029**

**CAPÍTULO 10 ..... 77**

AVALIAÇÃO DE INTERVENÇÃO EDUCATIVA SOBRE REANIMAÇÃO CARDIOPULMONAR ENTRE FUNCIONÁRIOS DE UMA INSTITUIÇÃO PRIVADA

*Bárbara Brandão Lopes*

*Thaís Rodrigues Paula*

*João Joadson Duarte Teixeira*

*Anne Fayma Lopes Chaves*

**DOI 10.22533/at.ed.10719110210**

**CAPÍTULO 11..... 84**

DESENVOLVIMENTO DE PRODUTOS DESTINADOS ÀS CRIANÇAS E ADOLESCENTES COM TRANSTORNO DO ESPECTRO AUTISTA

*Andressa Fernanda Megliato dos Santos Mushashe*

*Dayane dos Santos*

*Francieli Coutinho*

*Raisa Suelen Lineve Anacleto*

*Telma Souza e Silva Gebara*

*Lígia Alves da Costa Cardoso*

**DOI 10.22533/at.ed.10719110211**

**CAPÍTULO 12..... 100**

AVALIAÇÃO PROSPECTIVA E COMPARATIVA SOBRE ÍNDICE DE HÉRNIAS INCISIONAIS COM O USO PROFILÁTICO DE TELA DE POLIPROPILENO APÓS CIRURGIA BARIÁTRICA

*Luiza da Costa Bichinho*

*Carolina Farran Fiandanese*

*Maurício Chibata*

**DOI 10.22533/at.ed.10719110212**

**CAPÍTULO 13..... 113**

BENEFÍCIOS DA HIDROTERAPIA EM MULHERES DURANTE O PERÍODO GRAVÍDICO

*Heidy Priscilla Velôso*

*Victorugo Guedes Alencar Correia*

*Fabiana Castro Ramos*

*Xisto Sena Passos*

**DOI 10.22533/at.ed.10719110213**

**CAPÍTULO 14..... 125**

CARACTERIZAÇÃO E AVALIAÇÃO COMPARATIVA IN VITRO DE DOIS ADESIVOS DENTINÁRIOS: SINGLE BOND (3M) E TECH BOND (TECHNEW)

*Mikaele Garcia de Medeiros*

*Isabela Pinheiro Cavalcanti Lima*

**DOI 10.22533/at.ed.10719110214**

**CAPÍTULO 15..... 134**

CLONAGEM DO GENE CORE DO VÍRUS DA HEPATITE C EM VETORES BINÁRIOS PARA DIRECIONAMENTO A DIFERENTES COMPARTIMENTOS DA CÉLULA VEGETAL

*Arnaldo Solheiro Bezerra*

*Bruno Bezerra da Silva*

*Lucelina da Silva Araújo*

*Eduarda Nattaly Ferreira Nobre Santos*

*Eridan Orlando Pereira Tramontina Florean*

*Maria Izabel Florindo Guedes*

**DOI 10.22533/at.ed.1071911021315**

**CAPÍTULO 16..... 140**

COMUNICAÇÃO HUMANIZADA NA MEDICINA POR MEIO DA LÍNGUA BRASILEIRA DE SINAIS: UMA ANÁLISE REFLEXIVA DOS DESAFIOS PARA A CRIAÇÃO DO VÍNCULO MÉDICO-PACIENTE

*Ana Marcella Cunha Paes*

*Ana Clara Gomes Ribeiro*

*Ana Paula Rocha Vinhal*

*Laurice Mendonça da Silveira*

**DOI 10.22533/at.ed.1071911021316**

<b>CAPÍTULO 17 .....</b>	<b>147</b>
DESAFIOS PARA A IMPLEMENTAÇÃO DAS AÇÕES DE SAÚDE MENTAL NA ATENÇÃO PRIMÁRIA ATRAVÉS DA ESTRATÉGIA SAÚDE DA FAMÍLIA: REVISÃO INTEGRATIVA DA LITERATURA	
<i>Aline Barros de Oliveira</i>	
<i>Dária Catarina Silva Santos</i>	
<i>Iandra Rodrigues da Silva</i>	
<i>Leonardo Silva da Costa</i>	
<i>Robervam de Moura Pedroza</i>	
<i>Valquiria Farias Bezerra Barbosa</i>	
<b>DOI 10.22533/at.ed.1071911021317</b>	
<b>CAPÍTULO 18 .....</b>	<b>158</b>
EFEITO PROFILÁTICO DA ATORVASTATINA NA OSTEONECROSE DE MAXILARES INDUZIDA POR BISFOSFONATOS EM RATOS WISTAR	
<i>Vanessa Costa Sousa</i>	
<i>Fátima Regina Nunes de Sousa</i>	
<i>Paula Goes Pinheiro Dutra</i>	
<b>DOI 10.22533/at.ed.1071911021318</b>	
<b>CAPÍTULO 19 .....</b>	<b>168</b>
ESTRESSE DA EQUIPE DE ENFERMAGEM NO SERVIÇO DE PRONTO ATENDIMENTO DE UM HOSPITAL PÚBLICO	
<i>Danielle Alves Falcão</i>	
<i>Joana Carolina da Silva Pimentel</i>	
<i>Rayllynn dos Santos Rocha</i>	
<i>Renata Kelly dos Santos e Silva</i>	
<i>Bruno Henrique de Sousa Oliveira</i>	
<i>Francisco Gilberto Fernandes Pereira</i>	
<b>DOI 10.22533/at.ed.1071911021319</b>	
<b>CAPÍTULO 20 .....</b>	<b>177</b>
ESTUDO DA INCIDÊNCIA DE ACIDENTE VASCULAR ENCEFÁLICO E ÓBITOS EM CAICÓ – RN	
<i>Pablo de Castro Santos</i>	
<i>Fernando Dantas Ferreira</i>	
<i>Maria Victor do Nascimento</i>	
<b>DOI 10.22533/at.ed.1071911021320</b>	
<b>SOBRE A ORGANIZADORA .....</b>	<b>183</b>



## EFEITO PROFILÁTICO DA ATORVASTATINA NA OSTEONECROSE DE MAXILARES INDUZIDA POR BISFOSFONATOS EM RATOS WISTAR

### **Vanessa Costa Sousa**

Doutoranda do Programa de Pós-Graduação em Ciências Morfológicas, Departamento de Morfologia, Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, Ceará, Brasil. vancostasousa@gmail.com.

### **Fátima Regina Nunes de Sousa**

Professora Doutora da Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Piauí, Picos, Piauí, Brasil. reginnacd@hotmail.com.br.

### **Paula Goes Pinheiro Dutra**

Professora Doutora do Departamento de Patologia e Medicina Legal, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, Ceará, Brasil. paulagpinheiro@yahoo.com.br.

**RESUMO:** Introdução: Os bisfosfonatos (BFs) são fármacos utilizados no tratamento de doenças do metabolismo ósseo e câncer, pois atuam sobre as células ósseas inibindo a remodelação e o turnover ósseo. A osteonecrose dos maxilares (OMB) tem sido relacionada como o principal efeito adverso desse fármaco. A Atorvastatina (ATV), um hipolipemiante, se destaca por apresentar efeitos pleiotrópicos como por exemplo uma importante capacidade anabólica óssea. Objetivo: Avaliar o efeito profilático da ATV na OMB em ratos. Metodologia: 54 animais foram divididos em 03 grupos experimentais: Salina

(SAL) que recebeu 0,1 ml de SAL a 0,9% 3x/sem 9 semanas; Controle, que recebeu 0,1 mg/kg de Ácido Zoledrônico (AZ), i.p. 3x/sem. por 09 semanas; ATV, que foram submetidos a OMB e receberam 27 mg/kg – v.o. de ATV diariamente por 03 semanas (D21-D42). No 42o dia (D42) após o início do experimento todos os animais foram submetidos a exodontia dos 3 molares do lado esquerdo. Estes animais foram acompanhados diariamente e sacrificados no D77. Após eutanásia, as maxilas foram removidas, para análises macroscópica e histológica. Foram coletadas amostras sanguíneas para dosagens bioquímicas, e tecido gengival para dosagem de citocinas. Resultado: O grupo tratado com ATV apresentou redução da solução de continuidade, melhor padrão de cicatrização tecidual, menor grau de osteonecrose, maior número de osteócitos viáveis e formação óssea trabecular quando comparado a SAL. Foi observado redução das concentrações séricas de Cálcio e aumento dos níveis de fosfatase alcalina óssea (FAO). O tratamento com ATV reduziu a concentração de IL-1 $\beta$  no tecido gengival dos animais. Conclusão: A ATV promoveu proteção ao tecido ósseo, manteve os níveis de FAO, e modulou a resposta inflamatória na OMB, assim sugere-se que a ATV pode ser uma importante ferramenta farmacológica a ser ensaiada clinicamente como adjuvante à terapia da OMB.

## 1 | INTRODUÇÃO

Os bisfosfonatos (BFs) são medicamentos utilizados no tratamento de diferentes tipos de cânceres, doenças ósseas e osteoporoses graves. (MIGLIORATI, et al., 2005; PAZIANAS et al., 2007; SCHWARTZ et al., 2008). Estes compostos são sintetizados e utilizados na indústria farmacêutica desde o século XIX, contudo, apenas na década de 1960 passaram a ser aplicados clinicamente (McLEOD et al., 2011).

Esses fármacos reduzem a reabsorção óssea, de maneira dose-dependente, ao inibirem o recrutamento e ao promoverem a apoptose dos osteoclastos (RANG H.P. et al, 2004; GEGLER et al, 2005; McLEOD; BRENNAN; RUGGIERO, 2011). Inibição semelhante ocorre sobre as células endoteliais, sendo observado decréscimo da proliferação e aumento da taxa de apoptose e diminuição da formação de capilares com consequente redução do número de vasos sanguíneos (FOURNIER et al, 2002).

Os mecanismos pelos quais os BFs induzem necrose óssea não são bem definidos. É considerado que os BFs reduzem o processo de remodelação óssea, por meio da inibição de osteoclastos, levando a áreas de necrose óssea (MOZZATI, M. et al, 2012). Outra hipótese é a redução da vascularização óssea, por meio de alterações promovida pelo Fator de Crescimento Endotelial Vascular(VEGF) e pelo Fator de Crescimento Plaquetário (SANTINI,

D. et al, 2003; FURNIER, P. et al, 2002). Além de sua ação tóxica, agindo diretamente sobre a mucosa oral, que degradada, permite a passagem de patógenos que podem promover uma infecção no tecido ósseo e consequentemente necrose óssea (MOZZATI, M. et al, 2012).

Os BFs apresentam efeitos anti-angiogênicos, ao inibir o crescimento endotelial vascular e reduzindo a formação de capilares, promovendo necrose avascular, que é considerado um dos mecanismos iniciais da osteonecrose em maxilares, e bloqueio da síntese óssea e regeneração óssea (FOURNIER, P. et al, 2002; MOZZATI, M. et al, 2012). Os BFs podem promover aumento da expressão de RANKL (OHE, J.W. et al, 2012; KOCH, F.P. et al, 2012). Na Osteonecrose induzida por Bisfosfonatos (OMB) ocorre um aumento da proporção de RANKL sobre OPG induzindo a atividade e diferenciação dos osteoclastos e agindo sobre fatores inflamatórios, que estimula a liberação local de citocinas pró- inflamatórias, como IL -1 $\beta$ , que apresenta ação osteoclastogênica e é um importante mediador na reabsorção óssea (MOZZATI, M. et al, 2012; YAMAGUCHI et al. 2000).

## OBJETIVOS

### Geral

Avaliar o efeito profilático da ATV na OMB em ratos.

### Específicos

- Avaliar o aspecto macroscópico de cicatrização do tecido ósseo em ratos submetidos a OMB e recebendo ATV.
- Avaliar o aspecto histológico de cicatrização e de áreas necróticas, contagem osteócitos e lacunas vazias do tecido ósseo em ratos submetidos a OMB e recebendo ATV.
- Avaliar as dosagens de cálcio, fósforo e fosfatase alcalina óssea dos ratos submetidos a OMB e recebendo ATV.
- Avaliar a expressão de citocina inflamatória no tecido gengival de ratos submetidos a OMB e recebendo ATV.

## MÉTODOS

### Desenho do Estudo e Aspectos Éticos

Este será um estudo prospectivo, randomizado, controlado e cego, utilizando modelos animais. Os protocolos experimentais serão executados seguindo as recomendações apresentadas no ARRIVE (Animal Research: Reporting In Vivo Experiments) *guidelines* para uso de animais experimentais (KILKENNY et al., 2010). Os experimentos serão iniciados logo após aprovação no Comitê de Ética Animal da UFC, o qual é regido pela Declaração Universal de Direitos Animais (UNESCO – 27 de Janeiro 1978) e pelos *Guidelines* Éticos Internacionais para Pesquisa Biomédica Envolvendo Animais (Conselho para Organizações Internacionais de Ciências Médicas – CIOMS).

### Seleção dos animais

Serão utilizados 54 ratos da linhagem Wistar (*Rattus norvegicus*), com massa corpórea de aproximadamente 200 gramas. Esses animais serão procedentes do Biotério Central do *Campus* do Pici - UFC. Todos receberão ração comercial balanceada e água à vontade, e permanecerão nas mesmas condições ambientais de ciclos claro/escuro de 12 horas e temperatura ambiente de 22 °C durante todo o experimento. Todos os esforços serão realizados no sentido de diminuir o número de animais e seu sofrimento, com base nas orientações para pesquisas com animais e apreciadas pelo comitê de pesquisa em animais institucional.

## Modelo de Osteonecrose Experimental

Para indução da Osteonecrose, os animais receberam dosagem de 0,1 mg/Kg de AZ (Ácido Zoledrônico) como sugerido por outros autores (Hikita et al., 2009; Huja et al., 2009, 2011; Barba-Recreo et al., 2014). A droga foi aplicada por via intraperitoneal (IP) três vezes por semana por 09 semanas em todos os grupos, exceto o grupo Salina que recebeu solução salina na mesma proporção, totalizando vinte e sete administrações de AZ ou SAL (0,1 mg/kg). A primeira administração do fármaco foi realizada ao início do experimento (dia experimental 0 – D0), após identificação e pesagem dos animais. Na semana 8 (49º dia experimental – D49), os animais foram submetidos à procedimento cirúrgico de exodontias dos molares superiores esquerdos (1º /2º /3º MSE) conforme protocolo estabelecido por MELO et al., 2014 e seguindo por nós para esse experimento.

Antes de iniciar as exodontias os animais foram anestesiados com cetamina; 75mg/kg e xilazina; 8mg/kg; por via intramuscular e realizada a sindesmotomia com sonda exploradora (GOLGRAN®), sendo a remoção do dente feita por luxação com uso de espátula Hollembach 3S (GOLGRAN®) e para a extração do 1º MSE será utilizada a espátula Lecron- Zalle (GOLGRAN®) em movimento de alavanca, técnica adaptada de MAAHS et al. (2011).

Grupos Experimentais

### Grupo Salina

- Os animais do grupo Controle receberam Solução Salina (0,1 mg/kg), três administrações semanais por nove semanas consecutivas administradas pela via intraperitoneal (IP) com seringa de insulina. Sendo submetidos a exodontia (D49) e acompanhados até a eutanásia (D77; n=18).

### Grupo OMB

- O animais do grupo OMB receberam Ácido Zoledrônico (0,1 mg/kg), três administrações semanais por nove semanas consecutivas administradas pela via intraperitoneal (IP) com seringa de insulina. Sendo submetidos a exodontia (D49) e acompanhados até a eutanásia (D77; n=18).

### Grupo ATV

- O animais do grupo ATV que foram submetidos a OMB e receberam que foram submetidos a OMB e receberam Atorvastatina (27 mg/kg) diariamente por 03 semanas consecutivas (D21-D42) administradas pela via oral (v.o)

por gavagem sendo submetidos a exodontia (D49) e acompanhados até a eutanásia (D77; n=18).

### **Avaliação Macroscópica e Histológica**

Previamente ao procedimento cirúrgico, após a anestesia, foi realizada oroscopia da cavidade oral do animal, com o objetivo de avaliar presença ou ausência de lesão na cavidade oral MAAHS et al. (2008).

No momento do sacrifício dos animais também foi realizada uma nova avaliação macroscópica da cavidade oral para avaliar presença ou ausência de lesões; presença ou ausência de solução de continuidade da mucosa oral nas regiões das exodontias, essa última com auxílio de uma sonda clínica número 5 (GOLGRAN®) (MAAHS et al, 2011).

Após análise histopatológica descritiva, as lâminas foram fotografadas em 10 (dez) campos microscópicos de grande aumento (400x) no local referente às extrações selecionadas aleatoriamente seguindo as seguintes regiões (região superior, região intermediária e região apical). O número de osteócitos e lacunas vazias forma contados com o auxílio do software Image J® (Wayne Rasband; <http://rsb.info.nih.gov/ij/>, Services Research Branch, National Institute of Mental Health, Bethesda, Maryland, E.U.A.). A soma do número de osteócitos e de lacunas vazias presentes nos dez campos analisados foram utilizados para a avaliação quantitativa e análise de correlação. O somatório dos campos de cada lâmina foi considerado como unidade amostral, e utilizaram-se os percentuais de lacunas de osteócitos.

### **Análise Estatística**

A análise estatística dos dados foi realizada por meio do software GraphPad Prism, versão 6.0. Os dados paramétricos serão apresentados como média  $\pm$  erro padrão da média. Foi utilizado o teste de análise de variância ANOVA seguido pelo teste de comparações múltiplas de Bonferroni. Os dados não paramétricos foram apresentados com mediana + valores extremos. Foi utilizado o teste de Kruskal-Wallis seguido de Dunn. Em todas as situações foi adotado o nível de significância de  $p < 0,05$ .

## **RESULTADOS**

Após a eutanásia, todas as maxilas extraídas foram examinadas clinicamente para verificar a presença de exposição óssea nos locais de extração, formação de abscessos e fístulas e cicatrização óssea (Fig. 01).

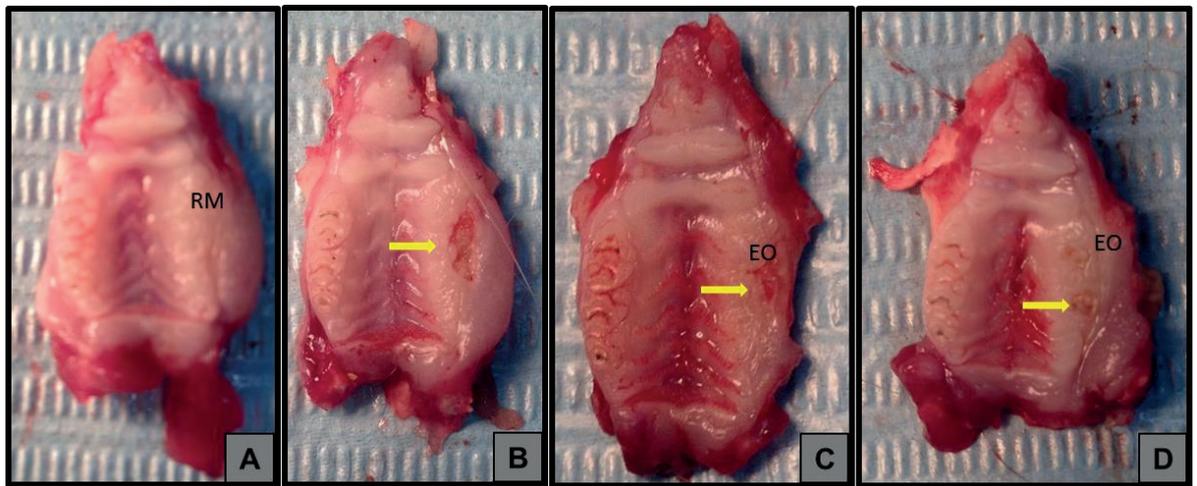


Figura 01 – Imagens representativas da avaliação macroscópica da cavidade oral dos ratos tratados e não tratados após eutanásia.

Legenda: A – Naive, B – Controle, C – Pré – operatório e D – Pós – operatório. No grupo Salina (A) é possível verificar o completo recobrimento mucoso (RM). Os grupos Controle (B) e Tratado com ATV (C e D) apresentaram presença de tecido ósseo necrótico (seta amarela) durante a avaliação, com recobrimento mucoso parcial nos grupos tratados, com pequena área de exposição óssea (EO) e exposição óssea em toda a extensão do alvéolo no grupo controle.

Todos os animais (6/100%) do grupo Naive (A) apresentaram recobrimento da ferida cirúrgica. Todos os animais do grupo Controle (6/100%) apresentaram exposição óssea com solução de continuidade da mucosa oral. Nos grupos tratados com ATV, 03 animais (75%) apresentaram recobrimento da mucosa oral com pequenas áreas de exposição óssea (Figura 01).

As Mandíbulas de 24 ratos sacrificados foram colhidas e seccionadas na linha média e fixadas em solução de formol a 10% e descalcificada com EDTA. Após a desidratação, todas as amostras foram processadas para inclusão de parafina e 6 seções em série, 4mm, foram cortadas em um plano sagital ao longo do centro da extração e coradas com hematoxilina e eosina (H&E). Para cada amostra foi incluindo o comprimento máximo da região dos três molares superiores. Todas as seções foram avaliadas para a nova formação óssea no espaço de extração e presença de osso necrótico (área de osso com lacunas sem osteócitos) no osso alveolar circundante.

Os achados histológicos mais frequentes nas hemiarcadas com exodontia tanto no grupo controle quanto no pré e pós operatório foram o rompimento do tecido epitelial que pode indicar uma cicatrização da mucosa prejudicada.

Na região sobrejacente à extração de dentes, lacunas sem osteócitos (necrose) no osso alveolar que circundam o alvéolo e tecido de granulação com deterioração da nova formação óssea dentro da extração do dente. Em contraste, os achados histológicos mais comuns no grupo de tratado com ATV foram cicatrização epitelial melhorada, osteonecrose mínima com maior presença de osteócitos viáveis no osso alveolar e nova formação óssea trabecular (Fig. 02).

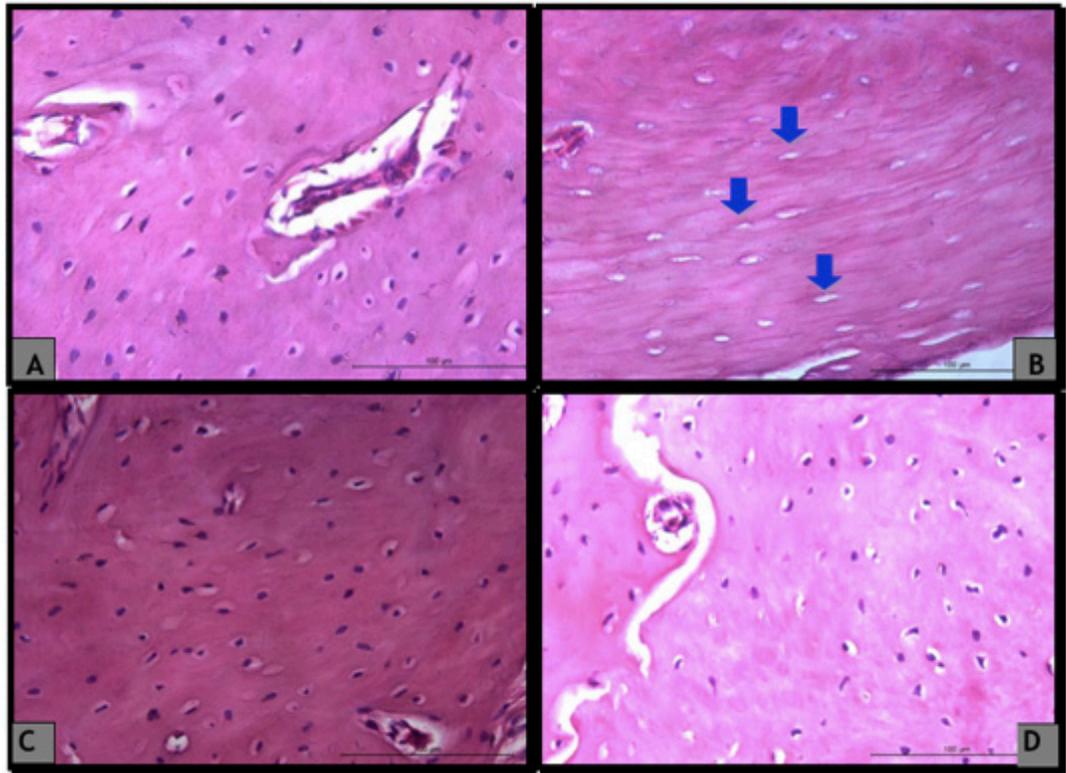


Figura 02 – Aspectos Histopatológicos do local das exodontias.

Legenda: Grupos A – Salina (tratado com solução salina), B – Controle – OMB (utilizado ácido zoledrônico), C e D – Tratado com atorvastatina. Hematoxilina-Eosina (200-400x). (A): Sítio de exodontia dos animais salina 21 dias após o procedimento cirúrgico exibindo tecido ósseo de elevada celularidade, preenchido por osteócitos (B): Sítio de exodontia dos animais submetidos à OMB, evidenciando osso desvitalizado, lacunas de osteócitos vazias (setas azuis) caracterizando necrose óssea (presença de lacunas osteocíticas vazias (os chamados osteoplastos); (C e D) Sítio de exodontia dos animais tratados com atorvastatina 27 mg/Kg e submetidos à OMB, mostrando osso revitalizado, com lacunas de osteócitos e raras lacunas vazias.

As áreas de osteonecrose identificadas ao exame histológico contemplavam fragmentos de osso não-vital, cujas lacunas de osteócitos estavam vazios – setas azuis (Figura 02B). A porção de osso não-vital era contígua ao osso vital subjacente (Figura 02).

O estudo histológico mostrou que nos animais não tratados com ácido zoledrônico e com exodontia, e nos animais tratados com ácido zoledrônico com exodontia, houve alteração do tecido ósseo. A figura 02 (A e B) mostra um corte histológico com alteração tecidual entre os dois grupos (Salina (A) e Controle (B)). A figura 02 (C e D) mostra um corte histológico do processo de cicatrização após as exodontias com indução de OMB e prevenção com Atorvastatina.

O tratamento com ATV associado às infusões de ácido zoledrônico reduziu de maneira significativa o percentual de lacunas vazias de osteócitos em relação ao grupo controle que recebeu somente AZ [Controle (50,18±6,25%); ATV pré - operatória 27 mg/kg (45,55±5,59%),  $p < 0,001$ , 1-way-ANOVA/Bonferroni, Média±EPM].

Os ensaios bioquímicos evidenciaram que a concentração plasmática de Cálcio aumentou no grupo controle, e diminuiu no grupo pré – operatório quando comparado com o baseline. A concentração plasmática de cálcio foi mantida após os experimentos

nos grupos salina comparados ao início do experimento.

As concentrações de fósforo foram reduzidas no grupo controle e pré – operatório e se manteve no grupo salina. A atividade da fosfatase alcalina nas ratas controle e pré – operatória foi significativamente maior comparado ao início do experimento e no grupo salina foi mantida.

Os animais do grupo ATV pré - operatório apresentou redução significativa dos níveis gengivais de IL1 –  $\beta$  quando comparado ao grupo controle. O tratamento com ATV 27 mg/kg foi capaz de prevenir a formação de IL1 –  $\beta$  comparado ao Controle ( $p < 0,05$ ).

## DISCUSSÃO

Atualmente, a fisiopatologia subjacente e os fatores de risco associados a OMB e os padrões de ouro para sua prevenção e tratamento não são claramente compreendidos. A maioria dos relatos da literaturas publicadas anteriormente tratam – se de revisão de literatura, relatos de casos e pesquisas retrospectivas. Embora algumas investigações da OMB tenham sido previamente realizadas em modelos animais, ainda se precisa estudar bastante sobre esse processo, pois os resultados ainda são iniciais e não conclusivos.

No presente estudo, de vários bisfosfonatos presente no mercado, o ácido zoledrônico foi escolhido para o desenvolvimento da OMB, porque esta droga é a de uso intravenoso mais potente sendo associada ao maior risco de OMB e amplamente utilizada no manejo de doenças ósseas (DODSON, 2009).

No presente estudo, corroborando com o encontrado por (BARBA-RECREO et al., 2014) que obteve 80% de OMB nos animais tratados com o protocolo utilizado ( 0,1 mg / kg de AZ). Verificou – se a presença de necrose óssea pela redução de osteócitos viáveis e aumento de lacunas de osteócitos vazias, que caracteriza a presença de matriz óssea em disfunção nos animais submetidos ao protocolo de OMB (grupo controle).

A verificação de que nenhum animal, salina, controle e ATV, exibiu lesão de mucosa oral previamente às exodontias respalda a ideia de que as lesões detectadas posteriormente estejam, de fato, associadas ao procedimento cirúrgico e ao uso dos bisfosfonatos, e não a outros fatores locais ou sistêmicos.

Como esperado, os animais salina que realizaram exodontias e não foram submetidos a administração de AZ, não desenvolveram OMB, com presença de osso celularizado e ausências de sinais de infecção, com baixo número de lacunas vazias. Em contrapartida, os animais controle, que receberam a administração de AZ e tiveram exodontias exibiram osso acelularizado, com presença de lacunas vazias de osteócitos e sinais sugestivos de infecção e necrose óssea.

O grupo OMB tratado com ATV apresentou osso celularizado, com menor

quantidade de lacunas de osteócitos vazias quando comparado ao controle que apresentou osso pouco celularizado e lacunas de osteócitos vazias em maior quantidade configurando-se presença de OMB nesse grupo.

Uma forma de avaliar a remodelação óssea é através da mensuração dos marcadores bioquímicos da remodelação óssea. Os ensaios bioquímicos evidenciaram que a concentração plasmática de Cálcio aumentou no grupo controle e reduziu no grupo pré operatório quando comparado com ao baseline, já no grupo salina a concentração plasmática de cálcio manteve – se. Esse aumento de níveis séricos de cálcio no grupo controle, em que foi administrado somente AZ, pode ter sido ocasionado pela liberação de cálcio a partir do osso afetado pela OMB, já que nesse grupo a reabsorção óssea apresentou – se mais acentuada, com maior número de lacunas vazias de osteócitos, promovendo a disponibilização de cálcio e fósforo no sangue. Achados que corroboram com diversos estudos em que o uso do AZ aumenta níveis séricos de cálcio (KHAJURIA; RAZDAN; MAHAPATRA, 2014).

A FAO é considerada um marcador específico de formação óssea (KELES et al., 2005), trata-se de uma enzima produzida somente pelos osteoblastos sendo essencial para mineralização óssea (BREUR et al., 2004).

O aumento na sua expressão é observado após a administração de ATV (KAJINAMI et al., 2003; MAJIMA et al., 2007; GOES et al., 2016), confirmando, assim, nossos achados que nos grupos tratados com associação ATV e AZ apresentaram uma maior concentração da FAO.

É consenso que o AZ iniba o metabolismo ósseo e autores como Hokugo (2010) e seus colaboradores, sugerem que a inibição do turnover ósseo também esteja associada a aspectos inflamatórios, tendo a participação de linfócitos e macrófagos na produção de citocinas pró – inflamatórias como TNF –  $\alpha$  e IL 1 $\beta$ , dentre outras, que recrutam e ativam células inflamatórias adicionais (XING et al., 2005), essas informações, mostram que a homeostase óssea está diretamente relacionada com o processo inflamatório. Os animais do grupo Pré - operatório apresentou redução significativa dos níveis gengivais de IL1 –  $\beta$  quando comparado ao grupo controle. O tratamento com ATV 27 mg/kg foi capaz de prevenir a formação de TNF –  $\alpha$  e IL1 –  $\beta$  comparado ao grupo Controle, sendo o IL1 –  $\beta$  significativo. Assim, esses achados sugerem que a ATV possui um importante papel na modulação da resposta inflamatória, além de mostrar seu efeito pleiotrópico relacionado a processos reabsortivos.

## CONCLUSÃO

O grupo tratado com ATV apresentou redução da solução de continuidade, melhor padrão de cicatrização tecidual, menor grau de osteonecrose, maior número de osteócitos viáveis e formação óssea trabecular quando comparado a SAL. Foi observado redução das concentrações séricas de Cálcio e aumento dos níveis de

fosfatase alcalina óssea (FAO). O tratamento com ATV reduziu a concentração de IL-1 $\beta$  no tecido gengival dos animais.

AATV promoveu proteção ao tecido ósseo, manteve os níveis de FAO, e modulou a resposta inflamatória na OMB, assim sugere-se que a ATV pode ser uma importante ferramenta farmacológica a ser ensaiada clinicamente como adjuvante à terapia da OMB.

## REFERÊNCIAS

COSTA-SCHARPLATZ M, et al. Cost-effectiveness analysis of rosuvastatin versus atorvastatin, simvastatin, and pravastatin from a Canadian health system perspective. **Clin. Ther.**, v. 30, n. 7, p. 1345-1357, 2008.

DALCICO R, et al. Mechanisms of simvastatin in experimental periodontal disease. **J Periodontol.** 2013 Aug;84(8):1145-57.

FOURNIER, P. et al. Bisphosphonates inhibit angiogenesis in vitro and testosterone-stimulated. **Cancer Res**, v. 62, n. 22, p. 6538-44, Nov 15 2002.

HSU SM, et al. Protein A, avidin, and biotin in immunohistochemistry. **J Histochem Cytochem** 1981;29:1349-53.

KESKINRUZGAR, A., BOZDAG,Z, ARAS, M.H., DEMIR, T., YOLCU, U., CETINER, S.  
Histopathological Effects of Teriparatide in Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw: An Animal Study. **American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons J Oral Maxillofac Surg** -:1-11, 2015

KOCH, F. P. et al. Influence of bisphosphonates on the osteoblast RANKL and OPG gene expression in. **Clin Oral Investig**, v. 16, n. 1, p. 79-86, Feb 2012.

MCLEOD, N. M. et al. Bisphosphonate osteonecrosis of the jaw: a literature review of UK policies. **Br J Oral Maxillofac Surg**, v. 49, n. 5, p. 335-42, Jul 2011.

MIGLIORATI, C. A. et al. Managing the care of patients with bisphosphonate-associated osteonecrosis: an. **J Am Dent Assoc**, v. 136, n. 12, p. 1658-68, Dec 2005.

MOZZATI, M. et al. Oral mucosa produces cytokines and factors influencing osteoclast activity and. **Clin Oral Investig**, Aug 3 2012.

OHE, J. Y.; KWON, Y. D.; LEE, H. W. Bisphosphonates modulate the expression of OPG and M-CSF in hMSC-derived. **Clin Oral Investig**, v. 16, n. 4, p. 1153-9, Aug 2012.

SANTINI, D. et al. Zoledronic acid induces significant and long-lasting modifications of circulating. **Clin Cancer Res**, v. 9, n. 8, p. 2893-7, Aug 1 2003.

SILVA, P. G. B. et al. Effect of different doses of zoledronic acid in establishing of bisphosphonate-related osteonecrosis. **Archives of Oral Biology**, v. 60, p. 1237 – 1245, 2015.

YAMAGUCHI, K. et al. Involvement of interleukin-1 in the inflammatory actions of aminobisphosphonates. **Br J Pharmacol**, v. 130, n. 7, p. 1646-54, Aug 2000.

## **SOBRE A ORGANIZADORA**

**Anna Maria Gouvea de Souza Melero** - Possui graduação em Tecnologia em Saúde (Projeto, Manutenção e Operação de Equipamentos Médico-Hospitalares), pela Faculdade de Tecnologia de Sorocaba (FATEC-SO), mestrado em Biotecnologia e Monitoramento Ambiental pela Universidade Federal de São Carlos (UFSCar), doutoranda em Engenharia de Materiais pela Universidade Federal de Ouro Preto. Atualmente é Integrante do Grupo de Pesquisa em Materiais Lignocelulósicos (GPML) da Universidade Federal de São Carlos (UFSCar) Campus Sorocaba e pesquisadora colaboradora do Laboratório de Biomateriais LABIOMAT, da Pontifícia Universidade Católica de São Paulo (Campus Sorocaba). Atua nas áreas de Polímeros, Biomateriais, Nanotecnologia, Nanotoxicologia, Mutagenicidade, Biotecnologia, Citopatologia e ensaios de biocompatibilidade e regeneração tecidual, além de conhecimento em Materiais Lignocelulósicos.

Agência Brasileira do ISBN  
ISBN 978-85-7247-111-4

