

RESSALVA

Atendendo solicitação do(a) autor(a), o texto completo desta dissertação será disponibilizado somente a partir de 17/02/2023.



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
“JÚLIO DE MESQUITA FILHO”

Campus de Araçatuba

LETÍCIA PITOL PALIN

Reparo periimplantar em ratos diabéticos tipo 2, tratados pela combinação da terapia fotodinâmica antimicrobiana e compostos polifenóis. Caracterização biomecânica, histométrica, microtomográfica e molecular

**Araçatuba – SP
2021**

LETÍCIA PITOL PALIN

Reparo periimplantar em ratos diabéticos tipo 2, tratados pela combinação da terapia fotodinâmica antimicrobiana e compostos polifenóis. Caracterização biomecânica, histométrica, microtomográfica e molecular

Dissertação apresentada à Faculdade de Odontologia de Araçatuba da Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” – UNESP, como parte dos requisitos para a obtenção do título de Mestre em Odontologia.

Orientadora: Prof^ª. Assoc. Roberta Okamoto

Coorientadora: Prof^ª. Assoc. Letícia Helena Theodoro

**Araçatuba – SP
2021**

Catálogo na Publicação (CIP)

Diretoria Técnica de Biblioteca e Documentação – FOA / UNESP

P162r Palin, Letícia Pitol.
Reparo periimplantar em ratos diabéticos tipo 2, tratados pela combinação da terapia fotodinâmica antimicrobiana e compostos polifenóis: caracterização biomecânica, histométrica, microtomográfica e molecular / Letícia Pitol Palin. - Araçatuba, 2021
84 f. : il. ; tab.

Dissertação (Mestrado) – Universidade Estadual Paulista, Faculdade de Odontologia de Araçatuba
Orientadora: Profa. Roberta Okamoto
Coorientadora: Profa. Letícia Helena Theodoro

1. Diabetes mellitus 2. Dieta hiperlipídica 3. Fotoquimioterapia 4. Polifenóis 5. Implantes dentários I. T.

Black D7
CDD 617.64

Dedicatória

Aos meus pais, Lilian e Sérgio

Por todo apoio e dedicação ao longo de minha vida. Obrigada por sonharem os meus sonhos e me incentivarem a nunca desistir dos meus objetivos, devo cada pequena conquista a vocês. Vos dedico a conclusão de mais uma etapa acadêmica de minha vida e que cada fruto colhido seja compartilhado com vocês.

Aos meus avós, Delcides, Vilma e Matilde

Minhas maiores referências de honestidade, amor e trabalho. Agradeço por cada aconselhamento nos momentos de felicidade assim como nos de dificuldade. Assim como meus pais, são meus maiores incentivadores e devo a vocês a capacidade de vencer os meus objetivos e buscar cada vez mais o meu crescimento pessoal. Que sorte a minha em tê-los para partilhar desta alegria.

A Deus

Pela força nos momentos de dificuldade e pelo amor ao que faço.

“O amor é a força mais sutil do mundo”

Mahatma Gandhi

Agradecimentos
Especiais

AGRADECIMENTOS ESPECIAIS

A minha orientadora, Professora Assoc. Roberta Okamoto

Por me despertar o verdadeiro sentido dentro da minha profissão, a pesquisa. A senhora é minha maior e melhor referência profissional, de ética e dedicação ao que faz. Cada dia de convivência é uma oportunidade em adquirir novos conhecimentos científicos, práticos, técnicos e pessoais, sempre com muita humildade e carinho. Agradeço principalmente pelo acolhimento dentro do laboratório e por abrir as portas com novas oportunidades. É uma grande honra poder chama-la de orientadora, e espero que nossa jornada esteja apenas começando.

A Professora Assoc. Letícia Helena Theodoro

Pela coorientação, ajuda e disponibilidade ao longo destes anos, sua participação neste trabalho foi muito especial e estou honrada em poder aprender mais com a senhora que sem dúvidas é um grande exemplo profissional. Obrigada em dispor do seu tempo em nos ajudar e sempre com um sorriso no rosto.

A Professora Tit. Dóris Hissako Matsushita

Agradeço novamente por toda ajuda, ensinamentos e disponibilidade durante a execução dos meus projetos de iniciação científica assim como neste mestrado, sua participação foi sempre de grande importância. Além disso a presença da senhora sempre é muito agradável, proveitosa e faz toda a diferença.

Aos membros da Banca Examinadora

Professor Dr. Francisley Ávila Souza, admiro o senhor pelo seu trabalho assim como pela sua pessoa. Gostaria de agradecer por cada conhecimento passado, principalmente em relação as atividades hospitalares desenvolvidas ao longo da pós-graduação. Obrigada pela paciência em ensinar e pelas conversas sempre muito boas e proveitosas. É uma honra em tê-lo novamente como membro da banca examinadora.

Professor Dr. Paulo Henrique Orlato Rosseti, agradeço pelo aceite em participar deste momento especial de minha vida acadêmica, o senhor é uma grande referência e inspiração profissional pelo trabalho que desenvolve com maestria. Fico honrada pela disponibilidade em avaliar este trabalho.

Aos meus familiares

Agradeço por todo apoio, em especial a minha tia, **Fabrizia**, que é um grande exemplo de dedicação em tudo o que faz.

Ao meu namorado, Rafael

Agradeço pelos anos de muita paciência, companheirismo, amor, amizade e respeito. É com você que estou nos momentos de alegria e também nos de tristeza, sou muito feliz em tê-lo por perto.

A minha grande amiga, Ana Cláudia

Agradeço por todos os anos de amizade. Sem dúvidas é quem partilhou de grandes momentos comigo ao longo de todos estes anos. Obrigada por ser meu ombro amigo, por me ajudar e por ser alguém com quem eu sempre pude contar.

Aos amigos de Pós-Graduação do LSMT

Pedro Henrique Ferreira, Fábio Batista, Gabriel Mulinari, Jaqueline Hassumi, Naara Monteiro e Natália Siqueira agradeço por toda disposição e ajuda durante a execução deste projeto, pude aprender muito com cada um de vocês ao longo destes anos. A presença de vocês é sempre muito agradável e prazerosa, obrigada por cada risada nos momentos de dificuldade.

Aos alunos de Iniciação Científica do LSMT

Paula Frigério, Juliana Moura, Jaqueline Silva, Ana Carolina Passos Tatiany Castro, Odir Nunes e Bruna Namba agradeço por toda ajuda ao longo destes anos, não só de mestrado, mas também de iniciação científica. Agradeço especialmente a aluna **Carolina Wajima**, a qual foi meu braço direito durante a realização deste estudo. Obrigada por cada dia de ajuda e por sempre estar disposta a participar de todas as atividades, fico orgulhosa em ver toda sua evolução.

“Aqueles que passam por nós, não vão sós, não nos deixam sós. Deixam um pouco de si, levam um pouco de nós.”

Antoine de Saint-Exupéry

Agradecimentos

AGRADECIMENTOS

A **Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” - UNESP**, e em especial à **Faculdade de Odontologia de Araçatuba** na pessoa do diretor **Professor Tit. Glauco Issamu Miyahara** e do vice-diretor **Professor Tit. Alberto Carlos Botazzo Delbem**.

Ao **Programa de Pós-Graduação em Odontologia** da Faculdade de Odontologia de Araçatuba na pessoa do coordenador **Professor Assoc. André Luiz Fraga Briso** e do vice-coordenador **Professor Assoc. Wirley Gonçalves Assunção**.

A **Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP)**, pela concessão de minhas duas bolsas de Iniciação Científica e suas respectivas renovações (Processos nº: 2014/15396-0 e 2016/25747-0), assim como pela bolsa de mestrado (2019/01634-0).

A **Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES)** - Código de Financiamento 001.

Aos meus queridos **professores** ao longo da pós-graduação, pessoas das quais admiro muito e me inspiro profissionalmente. Muito obrigada por ensinar toda a teoria e prática sempre com muita vontade e paciência.

Ao **Departamento de Ciências Básicas** onde realizei os experimentos para o desenvolvimento deste projeto assim como os de iniciação científica. Obrigada aos **professores da Disciplina de Histologia e Embriologia** (Prof. Dr. Edilson Ervolino, Prof^a Dr^a. Mariza Akemi Matsumoto, Prof^a Dr^a Alaide Gonçalves e Prof. Dr. Cláudio Aparecido Casatti), aos **professores da Disciplina de Anatomia** (Prof. Dr. José Américo de Oliveira, Prof. Dr. Paulo Roberto Botacin e Prof^a. Dr^a. Roberta Okamoto), aos **funcionários** e todos os outros **estagiários**. Muito obrigada por toda ajuda e pelo acolhimento durante estes anos de convívio.

Aos professores da **Disciplina de Cirurgia e Traumatologia BucoMaxiloFacial** (Prof. Dr. Idelmo Rangel Garcia Junior, Prof. Dr. Osvaldo Magro Filho, Prof. Dr.

Francisley Ávila Souza, Profª. Drª. Alessandra Aranega, Profª Drª Ana Paula Bassi, Profª. Drª Daniela Ponzoni, e Prof. Dr. Leonardo Peres Faverani) pelos ensinamentos práticos e teóricos ao longo destes anos.

Aos **colegas de pós-graduação da equipe de Cirurgia e Traumatologia BucoMaxiloFacial**, agradeço pelos momentos em que pudemos passar juntos onde pude aprender muito com cada um de vocês

Aos **funcionários** da Faculdade de Odontologia de Araçatuba, pela ajuda e pelo funcionamento dos diversos setores da nossa instituição. Muito obrigada!

Agradeço a todos que torceram por mim, de longe ou de perto e que contribuíram diretamente ou indiretamente para a realização deste sonho.

Epígrafe

“Aprender é a única coisa de que a mente nunca se cansa, nunca tem medo e nunca se arrepende”

Leonardo da Vinci

Resumo

PALIN, L. P. **Reparo periimplantar em ratos diabéticos tipo 2, tratados pela combinação da terapia fotodinâmica antimicrobiana e compostos polifenóis. Caracterização biomecânica, histométrica, microtomográfica e molecular.** 2021. 85 f. Dissertação (Mestrado em Odontologia) – Faculdade de Odontologia, Universidade Estadual Paulista, Araçatuba, 2021.

RESUMO

Caracterizar as respostas reparacionais do tecido ósseo após a instalação de implantes em ratos diabéticos tipo 2 tratados sistemicamente com resveratrol e com o uso local da aPDT, por meio das análises biomecânica e molecular. Foram utilizados 128 ratos divididos em quatro grandes grupos: 1- NG: ratos normoglicêmicos; 2- NGrvt: ratos normoglicêmicos tratados com resveratrol oral; 3- T2D: ratos diabéticos tipo 2; e 4- T2Drvt: ratos diabéticos tipo 2 tratados com resveratrol oral. Dentro de cada grupo existem quatro subgrupos: ST- Sem terapia local (n=8), a loja cirúrgica não recebeu terapia local adicional; AM- Azul de metileno (n=8), aplicação tópica de azul de metileno por 60 segundos; FBM- fotobiomodulação (n=8), irradiação com laser em baixa intensidade por 60 segundos; aPDT- Terapia fotodinâmica antimicrobiana (n=8), associação da aplicação de azul de metileno com irradiação com laser em baixa intensidade. A indução do T2D foi feita pela associação de dieta de cafeteria com uma única aplicação de Estreptozotocina (35mg.kg). Após a comprovação do diabetes tipo 2, foi dado início ao tratamento com resveratrol e passadas duas semanas os animais foram submetidos à cirurgia de exodontia dos primeiros molares superiores e instalação dos implantes. Neste momento foram realizadas as terapias locais de acordo com os grupos. Passados 28 dias, foi realizada a eutanasiados animais e realizadas as análises biomecânica (torque de remoção) e molecular de RT-PCR (IBSP, OCN, TRAP OPG e RANK-L). Os dados quantitativos foram submetidos ao teste de normalidade Shapiro Wilk para confirmar a distribuição normal das amostras. Na sequência, foram aplicados os testes de ANOVA um fator ou dois fatores, seguidos de pós teste de Tukey, com nível de significância de 5%. Os resultados da análise biomecânica revelaram que em animais normoglicêmicos tratados ou não por resveratrol tiveram uma diminuição do torque de remoção dos implantes quando empregado o uso de terapias locais. A presença da interferência sistêmica e o uso de terapias locais auxiliaram no aumento nos valores de contra-torque, especialmente no grupo T2Drvt com o uso da aPDT. A análise molecular de RT-PCT aos 28 dias sugere

que no grupo NG a expressão de IBSP foi semelhante com a presença ou não das terapias locais, entretanto houve uma diminuição dos genes de OCN e um aumento de TRAP com o uso das terapias. Em NGrvt, houve um aumento na expressão de IBSP na ausência de terapias locais, uma diminuição de OCN e TRAP quando utilizadas as terapias e um aumento expressivo de OPG com ausência de RANK-L com o uso sistêmico de resveratrol sem tratamentos locais. O grupo T2D expressou um aumento de IBSP com o uso da terapia de FBM e a terapia com aPDT elevou a expressão de OCN e diminuiu TRAP e RANK-L. O uso de resveratrol em T2Drvt e sua associação com a aPDT aumentaram a expressão de IBSP e OCN, e além disso diminuíram a expressão de TRAP e RANK-L. A análise conjunta dos resultados permite-nos concluir que o uso sistêmico de resveratrol e a sua associação com a aPDT promoveram uma melhora no reparo periimplantar de ratos diabéticos tipo 2, aumentando a expressão de genes relacionados a mineralização da matriz óssea e diminuindo a expressão de genes relacionados a reabsorção óssea que resultaram em uma melhora da biomecânica óssea.

Palavras-chave: Diabetes mellitus. Dieta hiperlipídica. Fotoquimioterapia. Polifenóis. Implantes dentários.

Abstract

PALIN, L. P. Periimplant bone repair in type 2 diabetics rats treated with the combination of antimicrobial photodynamic therapy and polyphenol compounds. Biomechanical, histometric, microtomographic and molecular characterization. 2021. 85 f. Master's Degree (Dissertation in Dentistry) – Dental School, São Paulo State University, Araçatuba, 2021.

ABSTRACT

The aim of this study is to characterize bone tissue repair responses after the installation of implants in type 2 diabetic rats treated systemically with resveratrol and with local use of aPDT, through biomechanical and molecular analysis. One hundred and twenty-eight rats were used, divided into four groups: 1- NG: normoglycemic rats; 2- NGrvt: normoglycemic rats treated with oral resveratrol; 3- T2D: type 2 diabetic rats; and 4- T2Drvt: type 2 diabetic rats treated with oral resveratrol. Within each group, are four subgroups: ST- No local therapy (n=8), the surgical store received no additional local therapy; MB- Methylene blue (n=8), topical application of methylene blue for 60 seconds; FBM- Photobiomodulation (n=8), low intensity laser irradiation for 60 seconds; aPDT- Antimicrobial photodynamic therapy (n=8), association of methylene blue application with low intensity laser irradiation. T2D induction was made by the association of cafeteria diet with a single application of Streptozotocin (35mg.kg). After type 2 diabetes confirmation, resveratrol treatment was started and after two weeks the animals were submitted to upper first molars extraction and implants installation. At this moment the local therapies were performed according to the groups. After 28 days, the animals were euthanized and the biomechanical (removal torque) and molecular analysis of RT-PCR (IBSP, OCN, TRAP OPG and RANK-L) were performed. The quantitative data were submitted to the Shapiro Wilk normality test to confirm the normal distribution of the samples. In the sequence, the ANOVA tests were applied one or two factors, followed by Tukey's post-test, with a significance level of 5%. The results of biomechanical analysis showed that in normoglycemic animals treated or not by resveratrol had a decrease in the implants removal torque when local therapies were applied. The presence of systemic interference and the use of local therapies helped to increase biomechanical values, especially in the T2Drvt group with the use of aPDT. The molecular analysis of RT-PCT at 28 days suggests that in the NG group the expression of IBSP was similar with the presence or not of local therapies, however there was a decrease in OCN genes and an increase in TRAP with

the use of therapies. In NGrvt, there was an increase in IBSP expression in the absence of local therapies, a decrease in OCN and TRAP when using therapies and a significant increase in OPG without RANK-L with the systemic use of resveratrol without local treatments. T2D group expressed an increase of IBSP with the use of PBM therapy, aPDT raised the expression of OCN and decreased TRAP and RANK-L. The use of resveratrol on T2Drvt and its association with aPDT increased the expression of IBSP and OCN, and also decreased TRAP and RANK-L expression. The overall analysis of the results allows us to conclude that the systemic use of resveratrol and its association with aPDT promoted an improvement in periimplant repair of type 2 diabetic rats, increasing the expression of genes related to bone matrix mineralization and decreasing the expression of genes related to bone resorption that resulted in an improvement of bone biomechanics.

Keywords: Diabetes mellitus. Diet, high-fat. Photochemotherapy. Polyphenols. Dental implants.

Lista de Figuras

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1-	Aplicação de estreptozotocina	39
FIGURA 2-	Exodontia dos primeiros molares superiores	40
FIGURA 3-	Aspecto clínico do leito receptor do implante com ausência de terapia local (ST)	42
FIGURA 4-	Aspecto clínico do leito receptor do implante após aplicação tópica de azul de metileno (AM)	42
FIGURA 5-	Aspecto clínico do leito receptor do implante após terapia de fotobiomodulação (FBM)	43
FIGURA 6-	Aspecto clínico do leito receptor do implante após realização da terapia fotodinâmica antimicrobiana (aPDT)	43
FIGURA 7-	Instalação dos implantes de titânio em maxila	44

Lista de Tabelas

LISTA DE TABELAS

TABELA 1-	Grupos experimentais	37
TABELA 2-	Dieta de cafeteria	38
TABELA 3-	Valores médios de peso dos animais dos grupos NG, NGrvt, T2D e T2Drvt	49
TABELA 4-	Valores médios de glicose sanguínea dos animais dos grupos NG, NGrvt, T2D e T2Drvt	54
TABELA 5-	Valores médios de contra-torque obtidos na análise biomecânica	58

Lista de Gráficos

LISTA DE GRÁFICOS

GRÁFICO 1-	Média de peso dos animais ao longo do experimento	48
GRÁFICO 2-	Comparação da média pesos entre os grupos no início do experimento	49
GRÁFICO 3-	Comparação da média pesos entre os grupos anteriormente a aplicação de estreptozotocina	50
GRÁFICO 4-	Comparação da média de pesos entre os grupos no início do tratamento com resveratrol	51
GRÁFICO 5-	Comparação da média de pesos entre os grupos no dia dos procedimentos cirúrgicos	52
GRÁFICO 6-	Comparação da média de pesos entre os grupos no dia da eutanásia	52
GRÁFICO 7-	Média de glicose sanguínea dos animais ao longo do experimento	53
GRÁFICO 8-	Comparação glicêmica dos grupos ao início do experimento	54
GRÁFICO 9-	Comparação glicêmica dos grupos no dia da aplicação de estreptozotocina	55
GRÁFICO 10-	Comparação glicêmica dos grupos no início do tratamento com resveratrol	56
GRÁFICO 11-	Comparação glicêmica dos grupos no dia dos procedimentos cirúrgicos	56
GRÁFICO 12-	Comparação glicêmica dos grupos no dia da eutanásia	57
GRÁFICO 13-	Análise biomecânica dos grupos NG, NGrvt, T2D e T2Drvt	58
GRÁFICO 14-	Valores de torque de remoção obtidos no grupo NG	59
GRÁFICO 15-	Valores de torque de remoção obtidos no grupo NGrvt	59
GRÁFICO 16-	Valores de torque de remoção obtidos no grupo T2D	60
GRÁFICO 17-	Valores de torque de remoção obtidos no grupo T2Drvt	61
GRÁFICO 18-	Expressão gênica de IBSP	62
GRÁFICO 19-	Expressão gênica de IBSP nos grupos NG, NGrvt, T2D e T2Drvt	63
GRÁFICO 20-	Expressão gênica de OCN nos grupos NG, NGrvt, T2D e T2Drvt	64

GRÁFICO 21-	Expressão gênica de OCN nos grupos NG, NGrvt, T2D e T2Drvt	64
GRÁFICO 22-	Expressão gênica de TRAP nos grupos NG, NGrvt, T2D e T2Drvt	65
GRÁFICO 23-	Expressão gênica de TRAP nos grupos NG, NGrvt, T2D e T2Drvt	66
GRÁFICO 24-	Expressão gênica de OPG nos grupos NG, NGrvt, T2D e T2Drvt	67
GRÁFICO 25-	Expressão gênica de OPG nos grupos NG, NGrvt, T2D e T2Drvt	68
GRÁFICO 26-	Expressão gênica de RANK-L nos grupos NG, NGrvt, T2D e T2Drvt	69
GRÁFICO 27-	Expressão gênica de RANK-L nos grupos NG, NGrvt, T2D e T2Drvt	69
GRÁFICO 28-	Expressão gênica relativa da proporção entre RANK-I e OPG.	70

Lista de Abreviaturas

LISTA DE ABREVIATURAS

%	Porcentagem
<	Menor
>	Maior
AM	Azul de metileno
aPDT	Terapia fotodinâmica antimicrobiana
CEUA- FOA	Comitê de ética no uso de animais da Faculdade de Odontologia de Araçatuba
DMSO	Dimetilsulfóxido
FBM	Fotobiomodulação
FOA	Faculdade de Odontologia de Araçatuba
FS	Fotossensibilizador
g	Gramas
IBSP	Sialoproteína óssea
LSMT	Laboratório para estudo de tecido mineralizado
mg/dL	Miligramas por decilitros
mg/Kg	Miligramas por quilograma
min	minutos
ml	Mililitros
N.cm	Newtons por centímetro
n	Número
NG	Grupo normoglicêmico
NGrvt	Grupo normoglicêmico tratado com resveratrol
OCN	Osteocalcina
OPG	Osteoprotegerina
PBS	Tampão fosfato salino
pH	Potencial hidrogeniônico
RANK-L	Ativador de receptores do fator nuclear kappa-B ligante
RT-PCR	PCR em tempo real
ST	Ausência de terapia local
STZ	Estreptozotocina
T2D	Grupo diabetes tipo 2
T2Drvt	Grupo diabetes tipo 2 tratado com resveratrol

TRAP Fosfatase ácida resistente ao ácido tartárico

TRAP Fosfatase ácida resistente ao tartarato

UNESP Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”

Sumário

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	31
2	OBJETIVO	34
3	METODOLOGIA	36
3.1	Grupos Experimentais	36
3.2	Indução do Diabetes Tipo 2	38
3.3	Tratamento Medicamentoso com Resveratrol	39
3.4	Exodontia dos Primeiros Molares Superiores	39
3.5	Terapias Locais	40
3.6	Instalação dos Implantes em Maxila	43
3.7	Controle Glicêmico e de Peso Corporal	44
3.8	Eutanásia	45
3.9	Análise Biomecânica (Torque de Remoção)	45
3.10	PCR em Tempo Real	45
3.11	Análise Estatística	46
4	RESULTADOS	48
4.1	Peso Corporal	48
4.2	Glicemia	53
4.3	Análise Biomecânica (Torque de Remoção)	57
4.4	PCR em Tempo Real	61
5	DISCUSSÃO	72
6	CONCLUSÃO	77
	REFERÊNCIAS	79
	ANEXOS	85

Introdução

1 INTRODUÇÃO

O Diabetes é uma doença crônica que pode ser classificada em Diabetes tipo 1, Diabetes tipo 2 ou Diabetes Gestacional.¹ Em suma, ocorre quando o pâncreas não é capaz de produzir insulina em quantidade suficiente, ou quando o corpo não pode usar a insulina produzida de forma eficaz, levando a uma hiperglicemia.¹ O Diabetes tipo 2 (T2D) afeta de 90% a 95% dos pacientes diabéticos,¹ tendo como fator predisponente um estilo de vida não saudável com alimentos ricos em açúcar, gordura e sódio em combinação com falta de atividade física.^{2,3} A resistência à insulina induzida pela obesidade está geralmente ligada a outros transtornos como inflamação, esteatose hepática e estresse oxidativo,² e frequentemente acompanhada de dislipidemia, hipertensão arterial e disfunção endotelial.⁴

Além dos medicamentos de rotina para o tratamento do diabetes tipo 2, compostos fitoterápicos como o resveratrol (trans-3,5,4'-trihidroxystilbene) têm sido uma escolha amplamente aceita para auxiliar no tratamento da condição, pois previne a intolerância à glicose e tem um poderoso efeito anti-inflamatório.⁵⁻⁷ Este polifenol é tipicamente encontrado em casca de uva roxa, em vinhos e algumas outras plantas.⁷ Como alguns hipoglicemiantes,⁸⁻¹⁰ o resveratrol também é benéfico para o tecido ósseo, prevenindo a perda óssea, ajudando na reparação óssea pós-cirúrgica⁸⁻¹⁰ e promovendo a osteoblastogênese além de potencializar a ação dos receptores de vitamina D, que são diretamente relacionados ao metabolismo do cálcio.⁵⁻⁷

Associado à condição sistêmica, complicações odontológicas como doença periodontal, perda óssea, perda de dentes e outros tipos de infecções que desencadeiam uma série de transtornos para o dentista,¹¹ como a perda de implantes devido à maior tendência de infecções que atrasam a reparação tecidual,^{11,12} proliferação celular^{13,14} e metabolismo de colágeno.^{14,15} O uso de terapias locais associadas ao tratamento reabilitador de pacientes diabéticos vem sendo uma alternativa para melhorar e acelerar o processo pós operatório em diversos procedimentos odontológicos.¹⁶⁻²⁰

A terapia fotodinâmica antimicrobiana (aPDT), que consiste na associação de um agente fotossensibilizador (FS) em associação com uma fonte de luz, que pode ser um laser de baixa potência¹⁶⁻¹⁸ tem se mostrado muito promissor para o tratamento de várias complicações dentárias, exercendo efeitos positivos nos níveis molecular,

celular e tecidual.¹⁶⁻¹⁸ O azul de metileno (AM), como PS, exerce efeitos antimicrobianos de amplo espectro, além de ser facilmente absorvido pelos tecidos e absorver a luz no comprimento de onda da faixa do visível vermelho.¹⁹⁻²³ A aPDT pode favorecer a reparação óssea por se tratar de tratamento eficaz para controle de infecções,²⁰ acelerando o processo de reparação tecidual e minimizando sintomas indesejáveis e complicações pós-operatórias que podem estar relacionados também ao efeito da terapia de fotobiomodulação utilizando laser de baixa potência.²⁴⁻²⁷

Estudos anteriores mostraram que o diabetes tipo 2 influencia no aumento da resposta inflamatória pos-exodôntica, resultando em um prejuízo da maturação de fibras colágenas e atrasando o processo de mineralização alveolar¹². Este fato teria grande impacto para processos reabilitadores com implantes dentais, tendo em vista o comprometimento causado no leito receptor destes implantes. Vale ressaltar que neste estudo foi proposto um modelo de instalação de implantes na maxila de ratos, com o intuito de avaliar o efeito do diabetes tipo 2, e qual a possível melhora deste quadro frente a ação do resveratrol e de terapias locais, como a aPDT, sobre os ossos maxilares, tendo em vista que existem poucos estudos relatando suas ações sobre o metabolismo ósseo peri-implantar.

Conclusão

6 CONCLUSÃO

O uso sistêmico de resveratrol e a sua associação com a aPDT promoveram uma melhora no reparo periimplantar de ratos diabéticos tipo 2, aumentando a expressão de genes relacionados a mineralização da matriz óssea e diminuindo a expressão de genes relacionados a reabsorção óssea que resultaram em uma melhora da biomecânica óssea. Além disso, os resultados do estudo sugerem que o sinergismo do tratamento fototerápico com as terapias locais no leito receptor dos implantes pode agir como fator preventivo de complicações periimplantares comumente encontradas no tratamento reabilitador de pacientes diabéticos não compensados.

Referências

REFERÊNCIAS

1. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas. 7th ed. Brussels: International Diabetes Federation; 2019.
2. Gomez-Smith M, Karthikeyan S, Jeffers MS, Janik R, Thomason LA, Stefanovic B, Corbett D. A physiological characterization of the Cafeteria diet model of metabolic syndrome in the rat. *Physiol Behav.* 2016;167:382-91. doi: 10.1016/j.physbeh.2016.09.029
3. Pereira AG, Chiba FY, de Lima Coutinho Mattera MS, Pereira RF, de Cássia Alves Nunes R, Tsosura TVS, Okamoto R, Sumida DH. Effects of fluoride on insulin signaling and bone metabolism in ovariectomized rats. *J Trace Elem Med Biol.* 2017;39:140-6. doi: 10.1016/j.jtemb.2016.09.007
4. Carillon J, Romain C, Bardy G, Fouret G, Feillet-Coudray C, Gaillet S, Lacan D, Cristol JP, Rouanet JM. Cafeteria diet induces obesity and insulin resistance associated with oxidative stress but not with inflammation: improvement by dietary supplementation with a melon superoxide dismutase. *Free Radic Biol Med.* 2013;65:254-61. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2013.06.022
5. Miotto PM, Frendo-Cumbo S, Sacco SM, Wright DC, Ward WE, Holloway GP. Combined high-fat-resveratrol diet and RIP140 knockout mice reveal a novel relationship between elevated bone mitochondrial content and compromised bone microarchitecture, bone mineral mass, and bone strength in the tibia. *Mol Nutr Food Res.* 2016;60(9):1994-2007. doi: 10.1002/mnfr.201500870
6. Bo S, Gambino R, Ponzo V, Cioffi I, Goitre I, Evangelista A, Ciccone G, Cassader M, Procopio M. Effects of resveratrol on bone health in type 2 diabetic patients. A double-blind randomized-controlled trial. *Nutr Diabetes.* 2018;8(1):51. doi: 10.1038/s41387-018-0059-4
7. Caldarelli I, Speranza MC, Bencivenga D, Tramontano A, Borgia A, Pirozzi AV, Perrotta S, Oliva A, Della Ragione F, Borriello A. Resveratrol mimics insulin activity in the adipogenic commitment of human bone marrow mesenchymal stromal cells. *Int J Biochem Cell Biol.* 2015;60:60-72. doi: 10.1016/j.biocel.2014.12.011

8. Meier C, Schwartz AV, Egger A, Lecka-Czernik B. Effects of diabetes drugs on the skeleton. *Bone*. 2016;82:93-100. doi: 10.1016/j.bone.2015.04.026
9. Oliveira JEP, Montenegro Junior RM, Vencio S, organizadores. *Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes 2017-2018*. São Paulo: Clannad; 2017.
10. Paschou SA, Dede AD, Anagnostis PG, Vryonidou A, Morganstein D, Goulis DG. Type 2 diabetes and osteoporosis: a guide to optimal management. *J Clin Endocrinol Metab*. 2017;102(10):3621-34. doi: 10.1210/jc.2017-00042
11. Serrão CR, Bastos MF, Cruz DF, de Souza Malta F, Vallim PC, Duarte PM. Role of metformin in reversing the negative impact of hyperglycemia on bone healing around implants inserted in type 2 diabetic rats. *Int J Oral Maxillofac Implants*. 2017;32(3):547-54. doi: 10.11607/jomi.5754
12. Pitol-Palin L, de Souza Batista FR, Gomes-Ferreira PHS, Mulinari-Santos G, Ervolino E, Souza FÁ, Matsushita DH, Okamoto R. Different stages of alveolar bone repair process are compromised in the type 2 diabetes condition: an experimental study in rats. *Biology*. 2020;9(12):471. doi: 10.3390/biology9120471
13. Cutler CW, Eke P, Arnold RR, Van Dyke TE. Defective neutrophil function in na insulin-dependent diabetes mellitus patient: a case report. *J Periodontol* 1991;62:394-401.
14. Younis WH, Al-Rawi NH, Mohamed MA, Yaseen NY. Molecular events on tooth socket healing in diabetic rabbits. *Br J Oral Maxillofac Surg*. 2013;51(8):932-6. doi: 10.1016/j.bjoms.2013.08.014
15. Schneir M, Bowersox J, Ramamurthy N, Yavelow J, Murray J, Edlin-Folz E, Golub L. Response of rat connective tissues to streptozotocin-diabetes: tissue specific effects on collagen metabolism. *Biochim Biophys Acta*. 1979;583(1):95-102.
16. Longo M, Gouveia Garcia V, Ervolino E, Ferro Alves ML, Duque C, Wainwright M, Theodoro LH. Multiple aPDT sessions on periodontitis in rats treated with chemotherapy: histomorphometrical, immunohistochemical, immunological and microbiological analyses. *Photodiagnosis Photodyn Ther*. 2019;25:92-102. doi: 10.1016/j.pdpdt.2018.11.014

17. Theodoro LH, Rocha GS, Ribeiro Junior VL, Sakakura CE, de Mello Neto JM, Garcia VG, Ervolino E, Marcantonio Junior E. Bone formed after maxillary sinus floor augmentation by bone autografting with hydroxyapatite and low-level laser therapy: a randomized controlled trial with histomorphometrical and immunohistochemical analyses. *Implant Dent.* 2018;27(5):547-54. doi: 10.1097/ID.0000000000000801
18. Garcia VG, Gualberto EC Júnior, Ervolino E, Nagata MJH, de Almeida JM, Theodoro LH. aPDT for periodontitis treatment in ovariectomized rats under systemic nicotine. *Photodiagnosis Photodyn Ther.* 2018;22:70-8. doi: 10.1016/j.pdpdt.2018.02.017
19. Theodoro LH, Pires JR, Fernandes LA, Gualberto Júnior EC, Longo M, de Almeida JM, Garcia VG. Effect of antimicrobial photodynamic therapy on periodontally infected tooth sockets in rats. *Lasers Med Sci.* 2015;30(2):677-83. doi: 10.1007/s10103-013-1400-8
20. Batinjan G, Zore Z, Čelebić A, Papić M, Gabrić Pandurić D, Filipović Zore I. Thermographic monitoring of wound healing and oral health-related quality of life in patients treated with laser (aPDT) after impacted mandibular third molar removal. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2014;43(12):1503-8. doi: 10.1016/j.ijom.2014.09.003
21. Batinjan G, Filipović Zore I, Rupić I, Bago Jurič I, Zore Z, Gabrić Pandurić D. Assessing health-related quality of life with Antimicrobial Photodynamic Therapy (APDT) and Low Level Laser Therapy (LLLT) after third molar removal. *J Lasers Med Sci.* 2013;4(3):120-6.
22. Neugebauer J, Jozsa M, Kübler A. Antimicrobial photodynamic therapy for prevention of alveolar osteitis and post-extraction pain. *Mund Kiefer Gesichtschir.* 2004;8(6):350-5.
23. Ervolino E, Statkiewicz C, Toro LF, de Mello-Neto JM, Cavazana TP, Issa JPM, Dornelles RCM, de Almeida JM, Nagata MJH, Okamoto R, Casatti CA, Garcia VG, Theodoro LH. Antimicrobial photodynamic therapy improves the alveolar repair process and prevents the occurrence of osteonecrosis of the jaws after tooth extraction in senile rats treated with zoledronate. *Bone.* 2018;120:101-13. doi: 10.1016/j.bone.2018.10.014

24. Theodoro LH, Longo M, Novaes VCN, Miessi DMJ, Ferro-Alves ML, Ervolino E, de Almeida JM, Garcia VG. Low-level laser and antimicrobial photodynamic therapy on experimental periodontitis in rats submitted to chemotherapy by 5-fluorouracil. *Support Care Cancer*. 2017;25(10):3261-71. doi: 10.1007/s00520-017-3738-0
25. de Almeida JM, de Moraes RO, Gusman DJ, Faleiros PL, Nagata MJ, Garcia VG, Theodoro LH, Bosco AF. Influence of low-level laser therapy on the healing process of autogenous bone block grafts in the jaws of systemically nicotine-modified rats: A histomorphometric study. *Arch Oral Biol*. 2017;75:21-30. doi: 10.1016/j.archoralbio.2016.12.003
26. Gualberto EC Jr, Theodoro LH, Longo M, Novaes VC, Nagata MJ, Ervolino E, Garcia VG. Antimicrobial photodynamic therapy minimizes the deleterious effect of nicotine in female rats with induced periodontitis. *Lasers Med Sci*. 2016;31(1):83-94. doi: 10.1007/s10103-015-1820-8
27. de Almeida JM, Theodoro LH, Bosco AF, Nagata MJ, Bonfante S, Garcia VG. Treatment of experimental periodontal disease by photodynamic therapy in rats with diabetes. *J Periodontol*. 2008;79(11):2156-65. doi: 10.1902/jop.2008.080103
28. Kilkenney C, Browne WJ, Cuthill IC, Emerson M, Altman DG. Improving bioscience research reporting: The ARRIVE guidelines for reporting animal research. *J Pharmacol Pharmacother*. 2010;1(2):94-9. doi: 10.4103/0976-500X.72351
29. Frendo-Cumbo S, MacPherson RE, Wright DC. Beneficial effects of combined resveratrol and metformin therapy in treating diet-induced insulin resistance. *Physiol Rep*. 2016;4(15):e12877. doi: 10.14814/phy2.12877
30. Boldrini C, de Almeida JM, Fernandes LA, Ribeiro FS, Garcia VG, Theodoro LH, Pontes AE. Biomechanical effect of one session of low-level laser on the bone-titanium implant interface. *Lasers Med Sci*. 2013;28(1):349-52. doi: 10.1007/s10103-012-1167-3
31. Mulinari-Santos G, de Souza Batista FR, Kirchweiger F, Tangl S, Gruber R, Okamoto R. Losartan reverses impaired osseointegration in spontaneously hypertensive rats. *Clin Oral Implants Res*. 2018;29(11):1126-34. doi: 10.1111/clr.13376

32. Hassumi JS, Mulinari-Santos G, Fabris ALDS, Jacob RGM, Gonçalves A, Rossi AC, Freire AR, Faverani LP, Okamoto R. Alveolar bone healing in rats: micro-CT, immunohistochemical and molecular analysis. *J Appl Oral Sci.* 2018;26:e20170326. doi: 10.1590/1678-7757-2017-0326
33. Bo S, Togliatto G, Gambino R, Ponzo V, Lombardo G, Rosato R, Cassader M, Brizzi MF. Impact of sirtuin-1 expression on H3K56 acetylation and oxidative stress: a double-blind randomized controlled trial with resveratrol supplementation. *Acta Diabetol.* 2018;55(4):331-40. doi: 10.1007/s00592-017-1097-4
34. Shahen VA, Gerbaix M, Koeppenkastrup S, Lim SF, McFarlane KE, Nguyen ANL, Peng XY, Weiss NB, Brennan-Speranza TC. Multifactorial effects of hyperglycaemia, hyperinsulinemia and inflammation on bone remodelling in type 2 diabetes mellitus. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2020;55:109-18. doi: 10.1016/j.cytogfr.2020.04.001
35. Springer M, Moco S. Resveratrol and its human metabolites-effects on metabolic health and obesity. *Nutrients.* 2019;11(1):143. doi: 10.3390/nu11010143
36. Aguirre L, Fernández-Quintela A, Arias N, Portillo MP. Resveratrol: anti-obesity mechanisms of action. *Molecules.* 2014;19(11):18632-55. doi: 10.3390/molecules191118632
37. Pannu N, Bhatnagar A. Resveratrol: from enhanced biosynthesis and bioavailability to multitargeting chronic diseases. *Biomed Pharmacother.* 2019;109:2237-51. doi: 10.1016/j.biopha.2018.11.075
38. Milton-Laskibar I, Gómez-Zorita S, Aguirre L, Fernández-Quintela A, González M, Portillo MP. Resveratrol-induced effects on body fat differ depending on feeding conditions. *Molecules.* 2017;22(12):2091. doi: 10.3390/molecules22122091
39. de Oliveira PGFP, Bonfante EA, Bergamo ETP, de Souza SLS, Riella L, Torroni A, Benalcazar Jalkh EB, Witek L, Lopez CD, Zambuzzi WF, Coelho PG. Obesity/metabolic syndrome and diabetes mellitus on peri-implantitis. *Trends Endocrinol Metab.* 2020;31(8):596-610. doi: 10.1016/j.tem.2020.05.005
40. King S, Klineberg I, Levinger I, Brennan-Speranza TC. The effect of hyperglycaemia on osseointegration: a review of animal models of diabetes mellitus and titanium implant placement. *Arch Osteoporos.* 2016;11(1):29. doi: 10.1007/s11657-016-0284-1

41. Novaes AB Jr, Ramos UD, Scombatti de Souza SL, Muglia VA, Gonçalves de Almeida AL, de Moraes Rego Mandetta C. The effect of antimicrobial photodynamic therapy in the osseointegration of immediately placed implants in sites with ligature-induced periodontitis in dogs. *Int J Periodontics Restorative Dent*. 2020;40(6):917-23. doi: 10.11607/prd.4507
42. Feng J, Liu S, Ma S, Zhao J, Zhang W, Qi W, Cao P, Wang Z, Lei W. Protective effects of resveratrol on postmenopausal osteoporosis: regulation of SIRT1-NF- κ B signaling pathway. *Acta Biochim Biophys Sin*. 2014;46(12):1024-33. doi: 10.1093/abbs/gmu103
43. Khosla S. Minireview: the OPG/RANKL/RANK system. *Endocrinology*. 2001;142(12):5050-5. doi: 10.1210/endo.142.12.8536
44. Kong YY, Boyle WJ, Penninger JM. Osteoprotegerin ligand: a regulator of immune responses and bone physiology. *Immunol Today*. 2000;21(10):495-502. doi: 10.1016/s0167-5699(00)01718-7
45. Khera A, Kanta P, Kalra J, Dumir D, Thungapathra M. Resveratrol restores the level of key inflammatory cytokines and RANKL/OPG ratio in the femur of rat osteoporosis model. *J Women Aging*. 2019;31(6):540-52. doi: 10.1080/08952841.2018.1522126
46. Garcia, Valdir Golveia. Lasers na odontologia: uma visão clínica baseada em evidências científicas / Valdir Gouveia Garcia, Letícia Helena Theodoro. São Paulo: Santos Publicações, 2021.