



**UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ**

**FACULDADE DE MEDICINA**

**DEPARTAMENTO DE MORFOLOGIA**

**PROGRAMA DE PÓS GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS  
MORFOFUNCIONAIS**

**EFEITO ANTIRREABSORPTIVO DA ATORVASTATINA NA PERDA  
ÓSSEA ALVEOLAR DE RATOS DIABÉTICOS COM DOENÇA  
PERIODONTAL EXPERIMENTAL**

**GISELE BARRETO ANGELINO**

**FORTALEZA**

**2020**

GISELE BARRETO ANGELINO

EFEITO ANTIRREABSORTIVO DA ATORVASTATINA NA PERDA ÓSSEA  
ALVEOLAR DE RATOS DIABÉTICOS COM DOENÇA PERIODONTAL  
EXPERIMENTAL

Dissertação de Mestrado apresentada ao  
Programa de Pós-Graduação em Ciência  
Morfofuncionais da Faculdade de Medicina, da  
Universidade Federal do Ceará, como requisito  
parcial para a obtenção do Título de Mestre em  
Odontologia.

Área de Concentração: Morfofisiologia  
Óssea e articular.

Orientadora: Profa. Dra. Paula Goes  
Pinheiro Dutra

FORTALEZA

2020

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação  
Universidade Federal do Ceará  
Biblioteca Universitária

Gerada automaticamente pelo módulo Catalog, mediante os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

---

- A591 Angelino, Gisele Barreto.  
EFEITO ANTIRREABSORTIVO DA ATORVASTATINA NA PERDA ÓSSEA ALVEOLAR DE RATOS DIABÉTICOS COM DOENÇA PERIODONTAL EXPERIMENTAL / Gisele Barreto Angelino. – 2020.  
63 f. : il. color.
- Dissertação (mestrado) – Universidade Federal do Ceará, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-Graduação em Ciências Morfofuncionais, Fortaleza, 2020.  
Orientação: Profa. Dra. Paula Goes Pinheiro Dutra.
1. Periodontite. 2. Diabetes. 3. Atorvastatina. 4. Reabsorção Óssea Alveolar. I. Título.

CDD 611

---

GISELE BARRETO ANGELINO

EFEITO ANTIRREABSORPTIVO DA ATORVASTATINA NA PERDA ÓSSEA  
ALVEOLAR DE RATOS DIABÉTICOS COM DOENÇA PERIODONTAL  
EXPERIMENTAL

Dissertação apresentada ao Curso de Mestrado Acadêmico em Ciências Morfofuncionais, do Departamento de Medicina Clínica, na Faculdade de Medicina, na Universidade Federal do Ceará, como requisito para obtenção do título de Mestre em Ciências Morfofuncionais.

Aprovada em: 06/02/2020.

**BANCA EXAMINADORA**

---

**Profa. Dra. Paula Goes Pinheiro Dutra** (Orientadora)  
Universidade Federal do Ceará - UFC

---

**Profa. Dra. Iracema Melo**  
Universidade Federal do Ceará - UFC SOBRAL

---

**Prof. Dr. Mário Roberto Pontes Lisboa**  
Centro Universitário Christus - Unichristus

## **Agradecimentos**

**A Deus**, o provedor de tudo, do dom da vida e de minha saúde para desfrutar dessa caminhada com a certeza de que está comigo em todos os momentos

**Aos Meus Pais**, que nunca é demais agradecer-vos, pelo amor, carinho e paciência incondicionais

**A minha vizinha Ilza e a minha prima Lohanna**, que sempre estiveram ao meu lado com amor e oferecendo os melhores incentivos para esta jornada

**Ao meu Amor Igor**, que teve uma fundamental participação em todas as etapas desta caminhada, sou muito grata por todo amor, paciência, dedicação e a grande torcida pelo meu sucesso

**A minha amada sogra Márcia e a minha amiga e cunhada Ingrid**, por todo apoio e ensinamentos que recebi em todos os momentos

**A minha orientadora Dra. Paula Goes**, pela firme orientação e incentivo deste trabalho com dedicação e competência

**Às co-orientadoras Dra. Delane Viana e Karuza Alves**, por terem sido tão atenciosas e solícitas nos diversos momentos

**Aos meus amigos de pós-graduação**, Sthefane Feitosa, Jonas Gusmão, Lorena Vieira, Bruno Ferreira, Diego Thiers, Khalil Viana e Bárbara Carneiro, pela convivência com ajuda e conhecimentos compartilhados e por tornarem a trajetória mais leve e feliz

**A amiga e doutoranda Vanessa Costa** pela amizade, parceria e atenção que teve comigo nesta jornada

**Aos meus amigos da graduação para a vida** Thamires Queiroz, Stephanie de Almeida, Ealber Luna, Edênia Norte, Brunna Raquel, Luiza Paz e Ezequias Rodrigues por sempre me ajudarem a vencer os obstáculos além de serem motivos de inspiração para a minha vida

**As minhas amigas do coração** Raquel Dias, Thamiris Paiva, Alana e Isadora Araújo, por serem a família que eu escolhi, contribuíram com amor, generosidade e alegria, guardo com carinho a amizade de vocês no meu coração

**A minha banca de qualificação** composta por Profa. Virgínia Girão e Dra. Conceição Martins(Josy), por todas as sugestões e ensinamentos contribuindo para o sucesso do meu trabalho

**Aos professores e técnicos do laboratório Nempi**, pelo trabalho, empenho e companheirismo constantes

**Ao CNPq e a FUNCAP**, pelo auxílio financeiro às pesquisas.

**A todos os amigos e familiares** que torceram por mim e pelo meu sucesso. Sem o apoio de vocês esse trabalho não seria possível. A caminhada é longa e a jornada árdua, mas com fé e perseverança vencerei todos os desafios.

Muito obrigada de coração!

“Somos o que repetidamente fazemos.

Excelência, portanto, não é um ato, mas um hábito.”

Aristóteles.

## Resumo

A periodontite (PE) é considerada uma importante causa de perda dentária em adultos e tem sido associada a diversas doenças sistêmicas com destaque para o diabetes mellitus (DM), esta que exacerba a resposta imunoinflamatória do organismo. As estatinas têm sido relatadas como fármacos de efeito anabólico ósseo e anti-inflamatório. Neste contexto, o objetivo deste estudo foi investigar os efeitos anti-inflamatórios e antirreabsortivos da atorvastatina (ATV) na perda óssea alveolar de ratos diabéticos. Para tanto, foram utilizados ratos *wistar* (200-220 g), divididos em quatro grupos experimentais (n=6): Naïve (N), PE, DM+PE e ATV. Inicialmente, os animais DM+PE e ATV foram submetidos ao diabetes por meio da administração intraperitoneal (ip) de estreptozotocina (60 mg/kg), em doses únicas, após 10 horas de jejum. Cinco dias depois da indução de DM, foi aferida a taxa glicêmica dos ratos, nos quais foram considerados diabéticos os animais com taxa  $\geq 200$  mg/dl. Em seguida os animais foram submetidos a periodontite induzida por ligadura. Os animais do grupo PE receberam solução salina (2 ml/kg-v.o), enquanto que os animais do grupo ATV receberam 27 mg/kg, v.o. de ATV, trinta minutos antes da indução da periodontite até o 11º dia. O grupo Naive não foi submetido a nenhuma intervenção. Após 11 dias da indução da PE todos os animais foram eutanasiados. Os parâmetros analisados foram: análise macroscópica e microtomográfica do osso, análise microscópica do periodonto e análise histométrica com contagem de osteoblastos e osteoclastos/perímetro ósseo utilizando histoquímica para TRAP. Os achados do estudo mostraram que DM+PE aumentou a perda óssea em 53% comparado ao grupo PE (PE=  $2,00 \pm 0,405$ ; DM+PE=  $4,33 \pm 0,764$ ) com baixos valores de espessura de trabeculado e volume ósseo (Tb.Th e BV/TV). Além disso, apresentaram maior intensidade do infiltrado inflamatório (DM+ PE= score 3) e aumento no número de osteoclastos (42%) e uma relativa redução da quantidade de osteoblastos (22%), evidenciando que o diabetes potencializou a perda óssea. As análises macroscópica, micro-tomográfica e histomorfométrica mostraram que os animais tratados com ATV exibiram melhores resultados nos parâmetros volumétricos e lineares do tecido ósseo, além de redução do infiltrado inflamatório (média de score 2) quando comparado ao grupo DM+PE (score 3). ATV promoveu aumento do número osteoblastos (DM +PE:  $0,42 \pm 0,007$ ; ATV:  $0,09 \pm 0,02$ ) enquanto reduziu o número de osteoclastos em 34,1% comparado a DM+PE ( $p < 0,05$ ). Em suma, os resultados deste estudo mostraram

efeitos benéficos da ATV na redução de parâmetros de reabsorção óssea alveolar e inflamatória em condições exacerbadas como a diabetes.

**Palavras-chave:** Periodontite. Diabetes. Atorvastatina. Reabsorção Óssea Alveolar.

### **Abstract**

Periodontitis (PE) is considered an important cause of tooth loss in adults and has been associated with several systemic diseases, especially diabetes mellitus (DM), which exacerbates the body's immune-inflammatory response. Statins have been reported as drugs with bone anabolic and anti-inflammatory effects. In this context, the aim of this study was to investigate the anti-inflammatory and antiresorptive effects of atorvastatin (ATV) on alveolar bone loss in diabetic rats. For that, wistar rats (200-220 g) were used, divided into four experimental groups (n = 6): Naïve (N), PE, DM + PE and ATV. Initially, DM + PE and ATV animals were submitted to diabetes by means of intraperitoneal (ip) administration of streptozotocin (60 mg / kg), in single doses, after 10 hours of fasting. Five days after the induction of DM, the glycemic rate of the rats was measured, in which animals with a rate  $\geq 200$  mg / dl were considered diabetic. Then, the animals were submitted to periodontitis induced by ligation. The animals in the PE group received saline solution (2 ml / kg-v.o), while the animals in the ATV group received 27 mg / kg, v.o. of ATV, thirty minutes before periodontitis induction until the 11th day. The Naive group was not subjected to any intervention. After 11 days of PE induction, all animals were euthanized. The parameters analyzed were: macroscopic and microtomographic analysis of the bone, microscopic analysis of the periodontium and histometric analysis with osteoblast and osteoclast count / bone perimeter using histochemistry for TRAP. The study's findings showed that DM + PE increased bone loss by 53% compared to the PE group (PE =  $2.00 \pm 0.405$ ; DM + PE =  $4.33 \pm 0.764$ ) with low values of trabecular thickness and bone volume (Tb.Th and BV / TV). In addition, they had a higher intensity of the inflammatory infiltrate (DM + PE = score 3) and an increase in the number of osteoclasts (42%) and a relative reduction in the number of osteoblasts (22%), showing that diabetes potentiated bone loss. Macroscopic, microtomographic and histomorphometric analyzes showed that animals treated with ATV showed better results in the volumetric and linear parameters of bone tissue, in addition to reducing the inflammatory infiltrate (mean score 2) when compared to the DM + PE group (score 3). ATV increased the number of osteoblasts (DM + PE:  $0.42 \pm 0.007$ ; ATV:



0.09 ± 0.02) while reducing the number of osteoclasts by 34.1% compared to DM + PE (p <0.05). In summary, the results of this study showed beneficial effects of ATV in reducing parameters of alveolar and inflammatory bone resorption in exacerbated conditions such as diabetes.

**Keywords:** Periodontitis. Diabetes. Atorvastatin. Alveolar Bone Resorption.