

Universidade Federal do Ceará
Unidade Multiusuário NPDM

**OSTEONECROSE MANDIBULAR INDUZIDA POR ZOLEDRONATO:
INFLUÊNCIA DA HIPERGLICEMIA CRÔNICA E DO TRATAMENTO
COM METFORMINA OU EVEROLIMO**

1. Informações do Projeto

Proponente: ROBERTO CÉSAR PEREIRA LIMA JÚNIOR

CPF: 87277123387

Comitê de Ética: CEUA - Comissão de Ética no Uso de Animais

2. Descrição

Os Bisfosfonatos, dentre os quais se destaca o zoledronato ou o ácido zoledrônico ou (AZ), são fármacos com efeitos diretos em osteoclastos e úteis clinicamente em terapias antirreabsortivas ou para prevenir metástases ósseas. Apesar desta importante utilidade, a literatura científica tem relatado a ocorrência de osteonecrose (ON), uma séria condição caracterizada clinicamente por dor intensa acompanhada de exposição e necrose óssea, especialmente mandibular (ONM), após trauma ósseo em paciente fazendo uso crônico de tais fármacos, especialmente quando se trata da administração endovenosa crônica dos mesmos. Na patogênese da ONM, sugere-se que os processos de cicatrização e de renovação de tecido ósseo prejudicados estejam envolvidos e, de fato, tem sido relatado que o AZ apresenta efeitos anti-angiogênicos e de inibição da remodelação óssea. De fato, sugere-se que doenças inflamatórias sistêmicas, como Diabetes Mellitus (DM), possam interferir na gravidade da ONM por serem caracterizadas por alterações na microcirculação e na concentração sérica de mediadores inflamatórios, como interleucinas (IL) e o fator de necrose tumoral (TNF)- α , os quais apresentam efeitos diretos e indiretos na sobrevivência de osteoclastos. Considerando, ainda, que a via PI3K/Akt/mTOR se faz presente em diversos tipos celulares, incluindo osteoclastos, células β -pancreáticas e macrófagos, e regula tanto processos fisiológicos e inflamatórios em ambas as doenças, a modulação de mTOR pode ter influência sobre a patogênese da ONM, em ratos diabéticos ou não. Nesse contexto, destacam-se fármacos reconhecidos como importantes moduladores de mTOR e ativadores LKB1/AMPK, como Metformina (MET) e o Everolimo (EVE). Assim, a presente pesquisa científica avaliará a influência da hiperglicemia crônica na ONM induzida por AZ em animais diabéticos e não diabéticos, tratados ou não com MET e EVE. Para isso, Ratos Wistar machos (210 g) serão submetidos aos protocolos de indução de DM, através da injeção endovenosa única de aloxano (50 mg/kg), e/ou de ONM, através da injeção semanal de AZ (0,2 mg/kg). Os animais pertencentes aos protocolos experimentais envolvendo administração de MET ou EVE receberão, ainda, diariamente tais fármacos até a eutanásia, através de gavagem. Após a eutanásia dos animais (dia 70), suas hemiarquias mandibulares serão removidas e processadas para análises ósseas microscópicas (histologia e imunohistoquímica para RANKL, OPG, TRAP, VEGF-R, CD31 e IGF-R. As gengivas subjacentes à área da necrose óssea serão avaliadas quanto às expressões gênicas e proteicas de TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-17, IL-10, PI3K, NFATc1, Cathepsina-k, Akt e mTOR. Sistemicamente, amostras sanguíneas serão utilizadas para dosagens séricas de glicemia, transaminases hepáticas, ureia e creatinina.

3. Justificativa de Uso

Algumas metodologias necessárias para o desenvolvimento do projeto requerem o uso de equipamentos que pertencem a Unidade Multiusuário do NPDM. Portanto, por meio deste requeremos o uso de tais equipamentos, a saber: Cytation para análises de imunofluorescência.

4. Participantes do Projeto

Participante 1

Nome: Mariana Vasconcelos Guimarães

Email: marianav_guimaraes@yahoo.com.br

Participante 2

Nome: Aurilene Gomes Cajado

Email: agcajado@gmail.com