

UNIVERSIDADE PAULISTA – UNIP

***EFEITO DE PLANTAS MEDICINAIS NA
PERIODONTITE EXPERIMENTAL EM RATOS***

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Odontologia da Universidade Paulista – UNIP para a obtenção do título de mestre em Odontologia.

GUILHERME EMERSON BARRELLA

**SÃO PAULO
2012**

PROGRAMA DE MESTRADO EM ODONTOLOGIA

EFEITO DE PLANTAS MEDICINAIS NA PERIODONTITE EXPERIMENTAL EM RATOS

GUILHERME EMERSON BARRELLA

Dissertação apresentada ao Programa de Pós
Graduação em Odontologia da Universidade
Paulista – UNIP para obtenção do título de
mestre em Odontologia

Área de Concentração: Periodontia

Orientadora: Profa. Dra. Suzana Peres Pimentel

São Paulo

2012

Barrella, Guilherme Emerson.

Efeito de plantas medicinais na periodontite experimental em ratos. / Guilherme Emerson Barrella. - São Paulo, 2012.
66f. : il. color.

Dissertação (mestrado), apresentada ao Instituto de Ciências da Saúde da Universidade Paulista, São Paulo, 2012.

Área de concentração: Periodontia.

Orientação: Prof. Suzana Peres Pimentel.

1. Periodontite experimental. 2. Plantas medicinais. I. Título.

SUMÁRIO

- Introdução ao assunto.....	4
- Conclusão geral.....	64
- Referências Bibliográficas da introdução.....	65

RESUMO

O uso de plantas medicinais é relevante no tratamento de várias condições inflamatórias, inclusive a doença periodontal. O objetivo deste estudo foi avaliar o efeito da administração sistêmica de extrato bruto (EB) e do óleo essencial (OE) de *C. verbenácea*, e da *Ipomoea* sp. (EB 1493; Convolvulaceae), plantas medicinais com propriedade anti-inflamatória, na periodontite induzida por ligaduras em ratos. Periodontite foi induzida em 87 ratos: um dos primeiros molares inferiores foi aleatoriamente escolhido para receber a ligadura, enquanto o mesmo molar do lado oposto foi deixado sem ligadura. Os animais foram aleatoriamente divididos nos grupos: Controle (n=34): 10ml/dia do veículo; extrato bruto de C.V (n=20): 100mg/Kg/dia de EB de *C. verbenácea*; óleo essencial de C.V (n=15): 100mg/Kg/dia de OE de *C. Verbenácea*; e OE 1493 (n=18), todos via oral, por 11 dias. Posteriormente, os animais foram sacrificados e as mandíbulas submetidas à análise morfométrica. A perda óssea foi determinada nos primeiros molares inferiores (distância entre a junção amelocementária e o osso alveolar). Tanto o EB como o OE de *C. verbenácea* diminuíram a perda óssea alveolar ($p<0,05$) quando comparados ao grupo controle ($1,53\pm0,15$; $1,59\pm0,10$; $1,71\pm0,11$ mm; para EB, OE e controle, respectivamente). Não foi demonstrada diferença ($p>0,05$) entre o grupo do EB e do OE ($1,53\pm0,15$; $1,59\pm0,10$ mm, respectivamente). A análise estatística pelo teste t-student não mostrou diferenças ($p>0,05$) na perda óssea entre os grupos controle e teste de da *Ipomoea* sp. ($1,73\pm0,16$ mm, $1,69\pm0,08$ mm, respectivamente). Pode-se concluir que a *Ipomoea alba*, embora não apresente toxicidade, não previne a perda óssea em modelo de doença periodontal experimental em ratos, mas que a administração sistêmica das 2 formulações de *C. verbenácea* podem diminuir a progressão da periodontite induzida.

INTRODUÇÃO

A periodontite, doença inflamatória crônica, é uma das principais causas de perda de elementos dentários em adultos ¹. Ela é iniciada e mantida por fatores com origem na microbiota presente no biofilme dental ². Esses micro-organismos e seus produtos constituem o agente etiológico primário e participante extrínseco das doenças inflamatórias gengivais e periodontais ³.

Independente da susceptibilidade do indivíduo, o biofilme dental desempenha um papel fundamental no processo patogênico, de modo que o método mais aceito para interromper a destruição periodontal é o emprego de uma estratégia antimicrobiana, na qual a raspagem e alisamento radicular, assim como a manutenção de uma boa higiene oral são geralmente eficazes ⁴.

O controle mecânico do biofilme é o principal método de prevenção das doenças periodontais ⁵. Porém estudos mostraram que terapias adjuntas, como o controle químico, podem ser utilizadas com o objetivo de obter um adequado controle do biofilme ^{6, 7}.

Muitos agentes antimicrobianos foram testados quanto sua eficácia no controle do biofilme supragengival e como auxiliares do controle mecânico. O digluconato de clorexidina é considerado o antimicrobiano padrão ouro dentre os agentes químicos ⁸, mas alguns efeitos colaterais resultantes do uso prolongado dessa substância foram comprovados, como manchamento de dentes e língua, perda de paladar e até descamação de mucosa. Esses efeitos podem diminuir ou dificultar a aceitação de seu uso por parte dos pacientes, especialmente em casos pós cirúrgicos quando o controle mecânico se torna praticamente impossível ^{9,10}.

A utilização de plantas com fins medicinais, para tratamento ou prevenção de doenças, é uma prática medicinal antiga, sendo que, nos últimos anos, o uso de produtos preparados a partir das plantas e de seus constituintes tem aumentado ^{11, 12}.

A *Cordia curassavica* DC. (Boraginaceae), cujo sinônimo nomenclatural é *Cordia verbenacea*, é nativa de quase todo o Brasil, ocorrendo principalmente em áreas abertas da costa brasileira ^{13,14}. As propriedades terapêuticas desta planta têm despertado o interesse da comunidade científica e seus compostos tem sido alvo de diversos estudos ^{14,15,16}. Popularmente conhecida como erva baleeira, a *C. curassavica* tem sido estudada na forma de extratos brutos e óleos essenciais, devido as suas propriedades antiinflamatórias, antireumáticas, antimicrobianas e analgésicas ^{14, 15, 16}.

Adicionalmente à ação antiinflamatória, óleos essenciais e extratos da *C. curassavica* demonstraram atividade contra amostras de bactérias Gram-negativas e Gram-positivas e linhagens de fungos^{16, 17}.

Estudos recentes envolvendo diversas patologias induzidas em ratos e a *C. Curassavica* em diferentes apresentações vem sendo feitos. Um estudo feito em 2007, testou 2 compostos extraídos do óleo essencial da *C. Curassavica* (composto alfa hemuleno e trans cariofileno) ambos administrados de forma sistêmica na dose de 50 mg/kg após indução de inflamação na pata dos animais. Os 2 compostos inibiram a inflamação e o edema, e preveniram de forma significativa a formação de IL-1 β e TNFa¹⁸.

Outro estudo com o mesmo modelo de indução de inflamação e edema na pata de ratos, comparou extrato bruto diclorometânico, extrato bruto etanólico e extrato acetônico etanólico da mesma planta. As dosagens utilizadas foram de 100, 300 e 1000 mg/kg, via oral, 1 hr antes da injeção na pata. Os 2 extratos brutos mostraram ótima ação antidematogênica e antiinflamatória, diminuindo consideravelmente o edema na pata dos animais¹⁹.

Um estudo também mostrou atividade antiinflamatória e analgésica da *C. Curassavica* induzindo edema na pata dos animais através da injeção controlada de miconazol e nistatina. O extrato foi estudado com aplicação tópica e sistêmica, em diferentes doses. A forma tópica evitou e/ou diminuiu a formação de edema na mesma proporção que a aplicação de naproxano, já a forma sistêmica teve resultados semelhantes à administração de nimesulida e dexametasona. Nenhum dos 2 protocolos de aplicação teve reações adversas e/ou efeitos tóxicos²⁰.

Além da *C. Curassavica*, temos também o exemplo da *Ipomoea* sp. (EB 1493; Convolvulaceae) que entre os 2.200 extratos aquosos e orgânicos estudados por um grupo de pesquisa da Universidade Paulista, foi o único que teve atividade contra *Streptococcus mutans*, *S. sanguinis* e contra *Enterococcus faecalis* em dois estudos diferentes realizados em 2009 e enviados para publicação (dados ainda não publicados). Tendo em vista este resultado significativo in vitro, o EB 1493 também foi testado toxicologicamente e farmacologicamente em periodontite experimental induzida em ratos.

A indução da periodontite em ratos vem sendo amplamente utilizada em estudos pré clínicos, já que foi comprovado que as características e microbiota do biofilme obtido nos animais é semelhante ao biofilme humano^{21,22}. Em um estudo, vinte e cinco espécies de microrganismos foram

detectadas nas ligaduras. Espécies de *Streptococcus* e *Actinomyces* foram encontradas em grande quantidade, seguidas por *Fusobacterium*, *Prevotella nigrescens*, *Porphyromonas gingivalis* e *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*²².

Tendo em vista o potencial antimicrobiano e antiinflamatório das plantas medicinais e considerando a grande biodiversidade destas espécies encontradas no Brasil, o objetivo deste trabalho é avaliar a influência do uso de plantas medicinais na prevenção da periodontite experimental em ratos.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Lang NP, Karring T. Proceedings of the 1st European Workshop on Periodontology. Chicago: Quintessence Publishing; 1994.
2. Kahnberg KE, Lindhe J, Helldén L. Initial gingivitis induced by topical application of plaque extract. A histometric study in dogs with normal gingivae. J Periodontal Res. 1976 Jul;11(4):218-25.
3. Page RC, Schroeder HE. Pathogenesis of inflammatory periodontal disease. A summary of current work. Lab Invest. 1976 Mar;34(3):235-49.
4. Page RC, Kornman KS. The pathogenesis of human periodontitis: an introduction. Periodontol 2000. 1997 Jun;14:9-11.
5. Axelsson P, Albandar JM, Rams TE. Prevention and control of periodontal diseases in developing and industrialized nations. Periodontol 2000. 2002;29:235-46.
6. Brex M. Strategies and agents in supragingival chemical plaque control. Periodontol 2000. 1997 Oct;15:100-8.
7. Wu CD, Savitt ED. Evaluation of the safety and efficacy of over-the-counter oral hygiene products for the reduction and control of plaque and gingivitis. Periodontol 2000. 2002;28:91-105.
8. Sekino S, Ramberg P, Uzel NG, Socransky S, Lindhe J. The effect of a chlorhexidine regimen on de novo plaque formation. J Clin Periodontol. 2004 Aug;31(8):609-14.
9. Jones CG. Chlorhexidine: is it still the gold standard? Periodontol 2000. 1997 Oct;15:55-62.

10. Addy M, Moran JM. Clinical indications for the use of chemical adjuncts to plaque control: chlorhexidine formulations. *Periodontol* 2000. 1997 Oct;15:52-4.
11. Rout GR, Samantaray S, Das P. In vitro manipulation and propagation of medicinal plants. *Biotechnol Adv*. 2000 Apr;18(2):91-120.
12. Veiga Jr., V.F.E., Pinto, A.C.O., 2002. GÊNERO *Copaifera* L. *Química Nova* 25 (2), 273–286.
13. Akisue, MK., Oliveira, F., Moraes, MS., Akisue, G., Mancini, B. (1983). Caracterização farmacognóstica da droga e da tintura de *Cordia verbenacea* D.C. Boraginaceae. *Revista de Ciências Farmacêuticas*. 5: 69–82.
14. Lorenzi, H., Matos, FJA. (2002) *Plantas medicinais no Brasil: nativas e exóticas*. São Paulo. Instituto Plantarum: 100-101.
15. Passos GF, Fernandes ES, da Cunha FM, Ferreira J, Pianowski LF, Campos MM, Calixto JB. Anti-inflammatory and anti-allergic properties of the essential oil and active compounds from *Cordia verbenacea*. *J Ethnopharmacol*. 2007 Mar 21;110(2):323-33.
16. Hernandez T, Canales M, Teran B, Avila O, Duran A, Garcia AM, Hernandez H, Angeles-Lopez O, Fernandez-Araiza M, Avila G. Antimicrobial activity of the essential oil and extracts of *Cordia curassavica* (Boraginaceae). *J Ethnopharmacol*. 2007 Apr 20;111(1):137-41.
17. Michielin EM, Salvador AA, Riehl CA, Smânia A Jr, Smânia EF, Ferreira SR. Chemical composition and antibacterial activity of *Cordia verbenacea* extracts obtained by different methods. *Bioresour Technol*. 2009 Dec;100(24):6615-23.
18. Fernandes ES, Passos GF, Medeiros R, da Cunha FM, Ferreira J, Campos MM, Pianowski LF, Calixto JB. Anti-inflammatory effects of compounds alpha-

humulene and trans-caryophyllene isolated from the essential oil of *Cordia verbenacea*. *Eur J Pharmacol*. 2007 Aug 27;569(3):228-36.

19. Bayeux MC, Fernandes AT, Foglio MA, Carvalho JE. Evaluation of the antiedematogenic activity of artemetin isolated from *Cordia curassavica* DC. *Braz J Med Biol Res*. 2002 Oct;35(10):1229-32.
20. Sertié JA, Woisky RG, Wiezel G, Rodrigues M. Pharmacological assay of *Cordia verbenacea* V: oral and topical anti-inflammatory activity, analgesic effect and fetus toxicity of a crude leaf extract. *Phytomedicine*. 2005 May;12(5):338-44.
21. Toker H, Ozan F, Ozer H, Ozdemir H, Eren K, Yeler H. A morphometric and histopathologic evaluation of the effects of propolis on alveolar bone loss in experimental periodontitis in rats. *J Periodontol*. 2008 Jun;79(6):1089-94.
22. Duarte PM, Tezolin KR, Figueiredo LC, Feres M, Bastos MF. Microbial profile of ligature-induced periodontitis in rats. *Arch Oral Biol*. 2010 Feb;55(2):142-7.