

EFEITOS DA OXAMNIQUINE SOBRE A TAXA DE ERUPÇÃO DE INCISIVOS SUPERIORES DE RATOS

Maria do Carmo Panhoza TSE*

Hero Gondinho TSE*

Carlos Roberto PADOVANI**

- **RESUMO:** Com o objetivo de estudar a ação da oxamniquine sobre a taxa de erupção dental de incisivos superiores de ratos, foram tratadas por via oral 12 ratas, de 20 dias de idade, com oxamniquine, durante 5 dias consecutivos, na dosagem de 60 mg/kg de peso corporal/dia. Os resultados mostraram uma taxa de erupção menor nos animais tratados, em relação aos controles, durante todo o período experimental. Confirma-se, assim, a ação alquilante da oxamniquine.
- **PALAVRAS-CHAVE:** Oxamniquine; erupção dental, incisivo superior.

Introdução

O dente é um ótimo modelo para se estudar diversos fenômenos biológicos como produção celular, síntese e secreção.⁹ Na escolha de órgãos dentais como modelos de estudo, as pesquisas são feitas preferencialmente com incisivos⁸ de roedores, dentes de crescimento contínuo, por apresentarem todos os estágios da formação do dente, em

* Departamento de Morfologia – Embriologia – Instituto de Biociências – UNESP – 18618-000 – Botucatu – SP.

** Departamento de Bioestatística – Instituto de Biociências – UNESP – 18618-000 – Botucatu – SP.

qualquer momento,⁹ sendo possível, desta forma, obter resultados sobre proliferação celular, desenvolvimento dental e taxa de crescimento, uma vez que em um mesmo dente podemos observar desde estruturas embrionárias até estruturas maduras.

Esta característica torna o incisivo um modelo adequado para se estudar os efeitos de agentes citotóxicos que afetam principalmente órgãos de células em renovação, como é o caso do órgão odontogênico, podendo atuar sobre estruturas em desenvolvimento.

A oxamniquine, um agente alquilante usado no tratamento da esquistossomose, exerce sua atividade por meio de macromoléculas alquilantes, sendo convertida enzimaticamente em um agente alquilante.¹⁷

Foi demonstrado o efeito inibidor irreversível da oxamniquine sobre a síntese de DNA^{14, 15, 16} e sobre a síntese de RNA,²⁰ *in vitro*.

Na literatura não existem trabalhos que relacionem oxamniquine e erupção dental. É citado que a ciclofosfamida, também um agente alquilante, que age bloqueando a duplicação do DNA, interfere na continuidade do crescimento dos incisivos de ratos.¹⁸

É sabido que o processo eruptivo do dente parece estar ligado ao desenvolvimento dos tecidos¹¹ e ao hormônio da tireóide, que tem uma marcada influência sobre o desenvolvimento do dente e erupção dental^{2, 4, 12} e está na dependência neuroendócrina do eixo hipotálamo-hipófise.¹⁹

Estudos realizados com a oxamniquine têm mostrado sua neurotoxicidade em pacientes e animais de laboratório, bem como são conhecidos os efeitos neurológicos adversos associados ao uso clínico da oxamniquine no homem, devido à passagem de grande quantidade dessa droga ao SNC.⁶

O propósito deste trabalho é verificar a influência da administração da oxamniquine sobre a erupção dental de incisivos superiores de ratos.

Material e método

Foram utilizadas 24 ratas (*Rattus norvegicus*) com 20 dias de idade, pesando em média 45 g. Os animais foram ambientados numa temperatura média de 24°C, em condições controladas de luz (12 horas claro/12 horas escuro). Os animais foram divididos em dois grupos – controle e tratado – com 12 animais cada um.

Nos animais do grupo tratado, foram administradas, por via oral, 60 mg/kg de peso corporal de oxamniquine, por 5 dias consecutivos, diluída em 0,5 ml de álcool 70% e 0,5 ml de solução fisiológica. Os

animais controles receberam 1 ml de solução fisiológica, por espaço de tempo igual ao dos tratados.

Os animais dos dois grupos foram pesados 1 dia antes da administração da droga (P_1) e durante os 5 dias de tratamento (P_2 - P_6). As pesagens dos animais foram feitas tendo em vista a possível influência do manejo durante o período experimental.

O crescimento dos incisivos superiores das ratas foi medido a cada 2 dias, sendo o primeiro dia da marcação coincidente com o último dia da administração da droga.

A marcação dos incisivos superiores² foi feita com um pequeno disco de diamante, na superfície labial dos incisivos superiores, bem abaixo da margem gengival. Dois dias depois, outra marca foi feita na mesma posição gengival. A primeira marca havia se movido incisalmente. A distância entre as duas marcas foi medida com um compasso de ponta seca e transferida para uma fita montada sobre uma lâmina, onde eram marcados pontos com as pontas do compasso. Essas medidas foram tomadas cinco vezes e a distância entre as duas marcas foi determinada usando uma ocular micrométrica, sendo a média das medidas a taxa da erupção em 2 dias. Este procedimento foi repetido oito vezes, de 2 em 2 dias (P_1 - P_8).

Após este período, os animais foram sacrificados por inalação de éter e as medidas analisadas estatisticamente. A análise da erupção dental dos dois grupos estudados, considerando a evolução temporal, foi realizada pela análise de perfil para dois grupos independentes. O estudo da evolução do peso corpóreo das ratas antes do início do experimento e durante o período de administração da droga foi realizado pela análise de medidas repetidas. As duas análises foram feitas com o nível de 5% de significância.¹⁰

Resultados

A variação média dos pesos dos animais tratados com oxamniquine, 1 dia antes e durante os 5 dias de administração da droga, está representada na Tabela 1, onde a variação observada nos períodos é descrita pela média e pelo desvio-padrão. Observa-se, estatisticamente ($F = 3,53$), que não há diferença significativa da variação média do peso durante o período experimental.

A mensuração da erupção dental é descrita por meio de estatísticas descritivas, na Tabela 2, e os resultados dos testes estatísticos estão na Tabela 3.

Tabela 1 – Média (g), desvio-padrão e resultado do teste estatístico da variação média do peso corpóreo no período experimental

Período	P1	P2	P3	P4	P5	P6
Média e desvio-padrão	11,95 ± 1,92	7,27 ± 4,30	10,00 ± 4,18	13,55 ± 4,04	14,46 ± 2,57	10,88 ± 2,70
Resultado do teste estatístico	F = 3,53 (p > 0,05)			P ₁ = P ₂ = P ₃ = P ₄ = P ₅ = P ₆		
F _{0,05} = 5,05 com 5 e 5' graus de liberdade						

Tabela 2 – Média (mm) e desvio-padrão da erupção dental, segundo os grupos e os períodos de experimentação

Períodos	Grupos	
	Tratado	Controle
P ₁	0,695 ± 0,243	0,862 ± 0,208
P ₂	0,744 ± 0,211	0,831 ± 0,279
P ₃	0,641 ± 0,168	0,881 ± 0,295
P ₄	0,571 ± 0,252	0,821 ± 0,224
P ₅	0,725 ± 0,295	0,882 ± 0,421
P ₆	0,826 ± 0,243	0,878 ± 0,243
P ₇	0,765 ± 0,129	0,805 ± 0,198
P ₈	0,780 ± 0,281	1,075 ± 0,519

Os resultados da Tabela 3 mostram uma similaridade de comportamento nos dois grupos estudados, nos períodos de avaliação (F = 0,39). Pode-se observar também que a erupção dental média dos tratados esteve estatisticamente sempre abaixo do controle (t = 3,39). Os períodos não exerceram influência nos grupos experimentais (F = 0,61).

Tabela 3 – Resultados estatísticos da análise de perfil para dois grupos independentes da erupção dental média nos dois grupos considerados

Hipótese	Resultado do teste	Conclusão
1. paralelismo entre os perfis	$F = 0,39$ ($p > 0,05$)	os perfis dos grupos são similares
2. coincidência entre os perfis	$t = 3,39$ ($p < 0,01$)	tratado = controle
3. comparação entre os períodos	$F = 0,61$ ($p > 0,05$)	$P_1 = P_2 = P_3 = P_4 = P_5 = P_6 = P_7 = P_8$

(1) e (3) $F_{0,05} = 2,91$ com 7 e 12 graus de liberdade.

(2) $t_{0,01} = 2,88$ com 18 graus de liberdade.

Discussão

Embora os dentes incisivos de rato, devido às suas propriedades, não apresentem correspondência com os dentes humanos, a escolha deste modelo se relacionou ao tipo experimental da pesquisa.

Os resultados apresentados na Tabela 1, sobre a variação de peso dos animais, não mostraram diferenças significativas, indicando um comportamento semelhante antes e depois da administração da droga.

Os resultados obtidos dos efeitos da oxamniquine sobre a erupção dental podem ser atribuídos à ação direta da droga e não à interferência de outros fatores ligados ao experimento, como o estresse, que é sabido interferir na erupção dental.¹³

No nosso caso, foi usado um agente alquilante que age bloqueando a duplicação do DNA^{14, 15} e RNA,²⁰ sugerindo que os resultados encontrados na Tabela 3 sejam devidos à ação da droga sobre a proliferação celular no órgão odontogênico. Resultados semelhantes obtidos por vários autores,^{5, 7} usando um agente citotóxico – trietanolmelanina – mostraram redução na taxa de erupção desimpedida em incisivos superiores de ratos, bem como perda de celularidade na zona basal proliferativa. A ciclofosfamida, agente alquilante, descrita na literatura,¹ apresentou efeitos de perda celular e desorganização na área do ligamento periodontal adjacente e redução na taxa de erupção, após múltiplas doses. Assim, a oxamniquine é citotóxica, resultando em morte celular, interferindo na taxa de crescimento dos dentes

incisivos. Estes achados, embora não tenham sido comprovados pelo exame histológico, podem ser inferidos por similaridade de efeitos.

Por outro lado, sabe-se que a oxamniquine possui a propriedade lipofílica permitindo a sua entrada em tecidos nervosos, em quantidades suficientes para causar danos neurológicos.⁶

Trabalhos com animais tireoidectomizados e/ou hipofisectomizados^{2, 3, 4} têm mostrado a dependência hormonal na erupção dental, evidenciando a importância do eixo hipotálamo-hipófise e, portanto, do SNC no processo.

Assim, pode-se supor que, devido à capacidade de penetração da droga no SNC, a oxamniquine pode estar interferindo no processo proliferativo do órgão odontogênico via alteração do eixo hipotálamo-hipófise.

A metodologia empregada permitiu verificar uma constante e igual ação inibidora da droga nos tratados, em relação aos controles, durante os oito períodos do experimento, evidenciando um efeito residual entre um período e outro, não permitindo hiato durante a evolução temporal do experimental.

Assim, os nossos resultados puderam mostrar a propriedade citotóxica da oxamniquine, permitindo inferir que sua administração em doses sucessivas pode ocasionar um retardo na taxa de erupção de incisivos de ratos, em nível celular.

Conclusão

Na dosagem e condições experimentais usadas, pode-se concluir que a oxamniquine interfere na taxa de erupção de incisivos superiores de ratos.

Agradecimentos

À monitora Lucieni Cristina Barbarini e aos técnicos Elenice Ruiz Coelho Gomes e José Eduardo Bozano, pela colaboração nos trabalhos de laboratório.

TSE, M. do C. P., TSE, H. G., PADOVANI, C. R. Effects of oxamniquine on the eruption rate of the rat upper incisors. *Rev. Odontol. UNESP (São Paulo)*, v.26, n.1, p.89-96, 1997.

- **ABSTRACT:** *With the aim to study the action of oxamniquine on the eruption rate of upper incisors of the rats, were treated intragastrically via oesophagus 12 female rats at 20th day after birth, with oxamniquine, during five days, using, each day, 60 mg/kg body weight. The results showed a delay of eruption rate in the treated animals regarding to control group, during all experimental period. Thus is confirmed the alkilanting action of oxamniquine.*
- **KEYWORDS:** *Oxamniquine; tooth eruption, upper incisors.*

Referências bibliográficas

- 1 ADATIA, A. K., BERKOVITZ, B. K. B. The effects of cyclophosphamide on eruption of the continuously growing mandibular incisor of the rat. *Arch. Oral Biol.*, v.26, p.607-13, 1981.
- 2 BAUME, L. J., BECKS, H., EVANS, H. M. Hormonal control of tooth eruption. I. The effect of thyroidectomy on the upper rat incisor and the response to growth hormone, thyroxin, or the combination of both. *J. Dent. Res.*, v.33, p.80-90, 1954.
- 3 _____. Hormonal control of tooth eruption. III. The response of the incisors of hypophysectomized rats to growth hormone, thyroxin, or the combination of both. *J. Dent. Res.*, v.33, p.104-14, 1954.
- 4 BAUME, L. J. et al. Hormonal control of tooth eruption. II. The effects of hypophysectomy on the upper rat incisor following progressively longer intervals. *J. Dent. Res.*, v.33, p.91-103, 1954.
- 5 BERKOVITZ, B. K. B. The effect of demecolcine and of triethanmelamine on the unimpeded eruption rate of normal and root resected incisor teeth in rats. *Arch. Oral Biol.*, v.16, p.1033-43, 1972.
- 6 KOKWARO, G. O., TAYLOR, G. Partitioning of oxamniquine into brain tissue intravenous administration to female wistar rats. *Drug Chem. Toxicol.*, v.13, p.347-54, 1990.
- 7 MAIN, J. H. P., ADAMS, D. Experiments on the rat incisor into the cellular proliferation and blood-pressure theories of tooth eruption. *Arch. Oral Biol.*, v.11, p.163-78, 1966.
- 8 MATHEUS, M. T. G. et al. Efeito da ciclofosfamida sobre o desenvolvimento de germe dental do incisivo do camundongo. *Rev. Odontol. UNESP (São Paulo)*, v.21, p.41-9, 1990.

- 9 MOINICHEN, C. B., LYGSTADAAS, S. P., RISNES, S. Morphological characteristics of mouse enamel. *J. Anat.*, v.189, p.325-33, 1996.
- 10 MORRISON, D. F. *Multivariate statistical methods*. 2.ed. Tokyo: McGraw-Hill Kogakuska, 1976. Chap 4, p.153-9.
- 11 MOXHAM, B. J., BERKOVITZ, B. K. B. The periodontal ligament and physiological tooth movements. In: BERKOVITZ, B. K. B., MOXHAM, B. J., NEWHAM, H. W. *The periodontal ligament in health and disease*. Oxford: Pergamon, 1982. p.221-37.
- 12 ————. Interactions between thyroxine, hydrocortisone and cyclophosphamide in their effects on the eruption of the rat mandibular incisor. *Arch. Oral Biol.*, v.28, p.1083-7, 1983.
- 13 PAVARINI, A., VONO, B. G., PINHEIRO, C. E. Influência do *stress* no irrompimento de molares e crescimento de incisivos de ratos. *Estomat. Cult.*, v.9, p.155-60, 1975.
- 14 PICA-MATTOCCIA, L., CIOLI, D. Effects of hycanthone on *Schistosoma mansoni* macromolecular synthesis in vitro. *Mol. Biochem. Parasitol.*, v.2, p.295-307, 1981.
- 15 ————. Effect of hycanthone administered in vivo upon the incorporation of radioactive precursors into macromolecules of *Schistosoma mansoni*. *Mol. Biochem. Parasitol.*, v.8, p.99-107, 1983.
- 16 ————. Studies on the mode of action of oxamniquine and related Schistosomicidal drugs. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, v.34, p.112-8, 1985.
- 17 PICA-MATTOCCIA, L., CIOLI, D., ARCHER, S. Binding of oxamniquine to the DNA of schistosomes. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.*, v.83, p.373-6, 1989.
- 18 READE, P. C., ROBERTS, M. L. Some long-term effects of cyclophosphamide on the growth of rat incisor teeth. *Arch. Oral Biol.*, v.23, p.1001-5, 1978.
- 19 TSE, M. C. P. et al. The effects of cerebral hemidecortication on the eruption rate and uptake of [³H]-Glycine by the periodontal liament of the rat incisor. *Arch. Oral Biol.*, v.33, p.605-11, 1988.
- 20 WONG, L. J. C. et al. Inhibition of in vitro RNA synthesis by hycantone, oxamniquine and praziquantel. *Experientia*, v.46, p.461-4, 1990.