

MÁRCIO AJUDARTE LOPES

DESENVOLVIMENTO DE LESÕES PULPARES E PERIAPICAIS EM
RATOS NORMAIS E IMUNOSSUPRIMIDOS

Tese apresentada ao Curso de Pós-Graduação em Biologia e Patologia Buco-Dental (Área de Patologia), Faculdade de Odontologia de Piracicaba, UNICAMP, para obtenção do Título de Mestre em Ciências.

PIRACICABA - S. P.

- 1993 -

L881d

20206/BC



MÁRCIO AJUDARTE LOPES

DESENVOLVIMENTO DE LESÕES PULPARES E PERIAPICAIS EM
RATOS NORMAIS E IMUNOSSUPRIMIDOS

*Este exemplar foi
diligentemente corrigido
conforme resolução CCP 6/10-26/83*

*Almeida
04/11/93*

Tese apresentada ao Curso de Pós-
Graduação em Biologia e Patologia
Bucco-Dental (Área de Patologia),
Faculdade de Odontologia de
Piracicaba, UNICAMP, para obtenção
do Título de Mestre em Ciências.

ORIENTADOR: Prof. Dr. OSLEI PAES DE ALMEIDA

PIRACICABA - S. P.

- 1993 -

Este trabalho é dedicado a

meus pais,
ANTONIO E MARIA pela incansável
dedicação e apoio constante.

Ao Prof. Dr. OSLEI PAES DE ALMEIDA
pelo entusiasmo, seriedade e
segurança com que nos orientou.

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Dr. OSWALDO DI HIPÓLITO JÚNIOR, Diretor Associado da Faculdade de Odontologia de Piracicaba.

Aos Profs. da Disciplina de Patologia da Faculdade de Odontologia de Piracicaba, OSLEI PAES DE ALMEIDA, LOURENÇO BOZZO, MÁRIO ROBERTO VIZIOLI, SÉRGIO ROBERTO PERES LINE, JACKS JORGE JÚNIOR e ALEXANDRE AUGUSTO ZAIA.

Ao Prof. Dr. MATHIAS VITTI ex-coordenador, e ao Prof. Dr. JOSÉ FRANCISCO HOFLING, atual coordenador do Curso de Biologia e Patologia Buco-Dental.

Aos professores, alunos e amigos do Curso de Pós-Graduação (Mestrado e Doutorado) em Biologia e Patologia Buco-Dental da Faculdade de Odontologia de Piracicaba.

Ao Dr. LUÍS CARLOS SPOLIDORIO, pela grandiosa colaboração.

Ao Prof. da Disciplina de Periodontia EDGARD GRANER, pela amizade e companheirismo

A Srta. FABIANA FACCO CASAROTTI, pela obtenção dos cortes em parafina.

À Sra. ANA CRISTINA DO AMARAL GODOY, pela colaboração,
principalmente durante a documentação fotográfica.

Aos Srs. ADRIANO LUIS MARTINS, MARIA HELENA DE VASCONCELOS
PERON e ROSA MARIA FORNASIER, pela valiosa colaboração.

Aos amigos da Disciplina de Patologia da Faculdade de
Odontologia de Piracicaba pela amizade e compreensão.

Nosso carinho e gratidão a todos que de alguma maneira
contribuíram para que este trabalho fosse realizado.

ÍNDICE

INTRODUÇÃO.....	1
REVISÃO DA LITERATURA.....	3
PROPOSIÇÃO.....	10
MATERIAL E MÉTODOS.....	11
RESULTADOS.....	14
DISCUSSÃO.....	71
CONCLUSÃO.....	80
RESUMO.....	81
SUMMARY.....	82
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	83

INTRODUÇÃO

INTRODUÇÃO

A inflamação é um dos principais mecanismos de defesa e de destruição da polpa, periodonto e periápice. Embora a polpa e o periápice tenham atraído a atenção de muitos pesquisadores (KAKEHASHI e cols. 1965, ARAÚJO e cols. 1983), vários aspectos biológicos ainda não são bem conhecidos. A polpa e o periápice têm pequeno volume e estão envolvidos por tecidos calcificados, dificultando observações clínicas, macro e microscópicas. A evolução da reação inflamatória na polpa precisa ser melhor estabelecida, como a participação dos mastócitos, fibras nervosas e a influência de fatores sistêmicos, como a imunossupressão. A maioria dos estudos experimentais referem-se aos efeitos dos procedimentos terapêuticos e da biocompatibilidade de materiais (MOLLOY e cols. 1992).

Molares de ratos foram usados por vários autores no estudo da patologia pulpar e periapical. ERAUSQUIN & MURUZABAL numa série de trabalhos (1967 a, b, c, d, 1968) estudaram as alterações apicais e métodos para tratamento de canal de molares de rato. Os efeitos e a importância das bactérias nas pulpites e lesões apicais foram amplamente descritos (KORZEN e cols. 1974, ARAÚJO e cols. 1983, WATTS & PATERSON 1983, 1987, PATERSON & WATTS 1989). A ciclosporina A (CyA) é o imunossupressor mais usado atualmente em transplantes de órgãos. Sua eficácia e alguns de seus efeitos colaterais estão bem estabelecidos (STEINMULLER 1985, OTA & BRADLEY 1983). Com relação a reação inflamatória os dados são controversos mas sugerem que na maioria das vezes não prejudica os mecanismos de defesa. Não há

trabalhos relatando os efeitos da CyA nas lesões inflamatórias de polpa e periápice. O objetivo deste estudo é descrever a evolução das alterações pulpare e periapicais das raízes dos primeiros molares inferiores de ratos normais e tratados com CyA após a exposição pulpar ao meio bucal.

REVISÃO DA LITERATURA

REVISÃO DA LITERATURA

CICLOSPORINA

A ciclosporina é um polipeptídeo cíclico lipofílico, formado de onze aminoácidos, com peso molecular de 1206,6, descoberto por BOREL em 1972 (citado em Viskott 1983), quando testava novos antifúngicos e antibióticos. A ciclosporina é produzida a partir dos fungos *Trichoderma polysporum* rifai e *Tolyocladium inflatum* gams. Diminui a formação de interleucina-2 (IL-2) nos linfócitos CD 4 (WAGNER 1983, NUSSEMBLATT & PALLESTINE 1986, THOMAS & GORDON 1986). De acordo com THOMAS & GORDON (1986) a ciclosporina também tem propriedades antiviral e antitumoral, mas ainda não bem estabelecidas. A ciclosporina é atualmente a droga mais usada nos transplantes (STEINMULLER 1985, NUSSEMBLATT & PALLESTINE 1986, KANITAKIS & THIVOLET 1990).

O mecanismo a nível molecular da ciclosporina parece depender da ligação com proteínas celulares, impedindo a transcrição genética, e inibindo a síntese de IL-2 pelos linfócitos T (GREEN 1981, KIMBALL e cols. 1990). A ação da ciclosporina é reversível, não afetando as células indiferenciadas da medula óssea (STEINMULLER 1985). Além de transplantes a ciclosporina também foi usada em diabetes dependente de insulina, síndrome de Behçet, psoríase e lupus eritematoso sistêmico (BENZRA 1988). A ciclosporina é efetiva em várias espécies, incluindo ratos. BURCKHARDT & GUGGENHEIN (1979) descreveram "in vivo" e "in vitro" a supressão pela ciclosporina de linfócito T de ratos.

A ciclosporina pode ser administrada por via oral ou sistêmica, e a dose usada é de 10-20mg/kg de peso corporal. SPOLIDORIO em 1992 mostrou que ciclosporina injetada diariamente, via intraperitoneal (dose de 10mg/kg), reduz em 70% a reação imunológica em ratos. A imunossupressão provocada pela CyA foi avaliada através da reação de hipersensibilidade, de acordo com o método de CORSINI e cols. (1979). A concentração sérica ideal é de 100-400 ng/ml, e a excreção dos metabólitos é principalmente pela biliar, portanto através das fezes. Com a diminuição da dose, os efeitos colaterais da CyA são reversíveis (DALEY & WISOCKI 1984, MIHATSCH e cols 1986). Em 100 pacientes transplantados renais, que receberam ciclosporina, vários efeitos colaterais foram descritos. Hepatotoxicidade foi observada em 53%, em 50% nefrotoxicidade, 15% tremores, 12% hirsutismo, 6% hiperplasia gengival, 5% infecções sérias e 2% depressão da medula óssea (OTA & BRADLEY 1983).

De acordo com VATHSALA e cols. (1990), de 704 pacientes transplantados e imunossuprimidos com ciclosporina 12,8% apresentaram proteinúria, 30,2% rejeição crônica do transplante e 11,1% glomerulonefrite. Também são relatados hipertensão, edema facial, hepatite B, cirrose hepática e diabetes (RIED e cols. 1983, HUANG e cols. 1990, SUMRANI e cols. 1991, TRESHAN e cols. 1990).

São controversos os estudos quanto aos efeitos na reação inflamatória e processo de reparo. Segundo alguns autores há inibição ou retardo destes processos, enquanto que outros não confirmaram estas observações (FISHEL 1983, NEMLANDER e cols. 1983, BOTTCHEER e cols. 1990).

A ciclosporina foi usada pela primeira vez em transplante

renal em 1978 (CALNE e cols. 1981), e na reação enxerto-versus-hospedeiro no transplante de medula óssea por POWLES e cols. (1980).

Recentemente outras substâncias têm sido também usadas. O fk506 (GOTO e cols. 1987, WASIK e cols. 1991) é um antibiótico derivado da fermentação do *Streptomyces tsukubaensis*, e o RS-61443 (PLATZ e cols. 1991) é derivado do ácido micofenólico.

Na rejeição de enxertos há envolvimento das imunidades celular e humoral, e os antígenos MHC-I, que no homem é o HLA, são os principais. Os mecanismos mais importantes da rejeição envolvem os linfócitos CD 8 citotóxicos e a hipersensibilidade retardada (ROBBINS 1991). As reações de rejeição são classificadas em hiperaguda, aguda e crônica. Na hiperaguda a rejeição é quase imediata, dependendo de anticorpos pré-existentes, e assemelha-se a reação de Arthus. Testes laboratoriais antes do transplante têm diminuído este tipo de rejeição. A aguda ocorre nos primeiros meses de transplante ou quando a imunossupressão é interrompida. Participam fenômenos de hipersensibilidade retardada (presença de células mononucleares) ou humoral (vasculite). As rejeições crônicas são mais frequentes, já que as agudas podem ser controladas por imunossupressão. Há aumento progressivo de creatinina sérica, indicando disfunção renal. Há fibrose dos vasos e atrofia do órgão transplantado e infiltrado mononuclear. Os antígenos HLA são os principais na rejeição, a similaridade antigênica do receptor e do doador é fundamental nos transplantes renais, como ocorre nos gêmeos idênticos, que são pareados para todos antígenos de histocompatibilidade. Mesmo assim, podem ter mínimas variações, que podem provocar rejeição lenta. Ao

contrário dos rins, no fígado os antígenos HLA não são importantes (HLA são pouco expressos no fígado), e em crianças o tamanho do órgão é mais relevante. Mesmo assim a sobrevivência dos enxertos após 2 anos de transplante hepático é de 62% (ROBBINS 1991).

CICLOSPORINA E ESTRUTURAS BUCAIS

A manutenção da saúde bucal de pacientes portadores de doenças sistêmicas é uma das novas áreas da odontologia moderna. Pacientes com diabetes, câncer e doenças imunes atingem idades avançadas com seus dentes naturais. Há também doenças como a AIDS, que requerem especial atenção. Geralmente as infecções nestes pacientes, exceto cárie e doença periodontal, são causadas por vírus e fungos. Recentemente foi descrito a ocorrência de abscesso cerebral secundário a infecção dentária (ANDREWS & FARNHAM 1990). O alcoolismo, além de má nutrição pode causar deficiências nos mecanismos de defesa (HOLBROOK 1991), e mesmo extrações dentárias podem ser seguidas de osteomielite (DAVIES & CARR 1990).

Embora OTA & BRADLEY (1983) tenham descrito infecções gerais graves em 5% dos pacientes tratados com ciclosporina, há poucos relatos de infecções virais, fúngicas e bacterianas resultantes do tratamento com ciclosporina, apesar de ser reconhecidamente potente imunossupressor das células CD 4. Com relação as estruturas bucais, os trabalhos referem-se a hiperplasia gengival, como principal efeito colateral da ciclosporina (RATEITSCHAK-PLUS e cols. 1983). É possível que tenha influência nas alterações pulpares e periapicais, embora não

sojam conhecidas. As lesões pulpares e periapicais são basicamente provocadas por bactérias e seus produtos, havendo invariavelmente envolvimento de fenômenos imunológicos.

Na AIDS são descritas alterações periodontais, como as de progressão rápida e GUNA, entretanto está bem estabelecido que com drogas imunossupressoras não há suscetibilidade maior para as doenças periodontais (SUTTON & SMALES 1983). Estes dados ilustram que as respostas imunes são protetoras, mas podem causar dano tecidual e que a severidade da imunossupressão é importante quanto aos resultados finais.

As hiperplasias gengivais podem ser de natureza familiar, hereditária, inflamatória, hormonal, neoplásica, idiopática ou devido a drogas, como fenantoina, primidona, valproato de sódio, nifedipina e ciclosporina (ROSTOCK e cols. 1986). A resposta gengival provocada pela fenantoina e ciclosporina são microscopicamente semelhantes, sendo de natureza fibroepitelial e envolvendo principalmente a papila interdental (BENNETT & CHRISTIAN 1985). As hiperplasias gengivais podem ser agravadas pela inflamação causada pela placa dental, e a higiene rigorosa diminui ou evita as hiperplasias, particularmente no caso de fenantoina. Os efeitos da ciclosporina também parecem ser maiores em áreas de pobre higienização. Portanto fatores locais, além dos sistêmicos, influem na severidade destes crescimentos.

De acordo com o LAB. SANDOZ, produtor da ciclosporina, de 892 pacientes transplantados 3,49% apresentaram hiperplasia gengival. A patogênese do crescimento gengival devido a ciclosporina ainda não é bem conhecida, enquanto que, no caso da fenantoina, deve resultar do desequilíbrio de formação e degradação de colágeno. Doses de 10mg

diárias de ciclosporina/kg de peso corporal provocaram aumento gengival 4-6 semanas após o início do tratamento (RATEITSCHAK-PLUS e cols. 1983).

LESÕES PULPARES E PERIAPICAIS

As lesões pulpares e periapicais são em sua grande maioria provocadas por bactérias, havendo participação importante de fenômenos imunológicos. A presença de bactérias na dentina radicular ainda é assunto controverso, e SHOVELTON (1964) descreveu microorganismos apenas na predentina, ocasionalmente com invasão da dentina. Mesmo em dentes bastante contaminados, bactérias foram observadas apenas no terço mais interno. Bactérias gram negativas presentes no canal radicular, particularmente no terço apical, são consideradas as principais responsáveis pelos insucessos, quando o tratamento endodôntico é de boa qualidade (FUKUSHIMA e cols. 1990, SJOGREN e cols. 1990). Assim como no periápice a necrose pulpar também é dependente da presença de bactérias (KAKEHASHI e cols. 1965).

Lesões periapicais têm sido estudadas em molares de ratos (WATTS & PATERSON 1981), ao contrário de cães e macacos, é rara a formação de cistos (TAGGER 1973). TAGGER (1964) e ERAUSQUIN & MURUZABAL (1967 a, b, c, d, 1968), estudaram as alterações apicais de molares de rato, descrevendo um método para tratamento de canal. TAGGER & MASSLER (1975) verificaram que a intensidade da reação inflamatória do periápice de rato estava relacionada com o

remanescente pulpar no canal radicular. Lesões apicais em ratos gnatobióticos e normais, também foram estudadas após contaminação do canal com *S.mutans* e *Staphylococcus aureus* (KORZEN e cols. 1974, ARAÚJO e cols. 1983), tratamento com vitamina E e irradiação (FAWZI e cols. 1985, MIAMONITOS e cols. 1985). Corticosteróide intracanal ou sobre a polpa é usado comumente em endodontia, mas se não for associado a antibioticoterapia, pode facilitar desenvolvimento de osteomielite e septicemia (KLOTZ e cols. 1965, LOBARINHAS e cols. 1987). Deve-se considerar que os corticosteróides são usados para diminuir o desconforto do paciente. Entretanto alguns autores consideram que a polpa tem dificuldades de se recuperar adequadamente após instalação de reação inflamatória intensa.

O granuloma apical é composto de tecido de granulação, fibras, linfócitos, macrófagos, plasmócitos e neutrófilos (STERN e cols. 1981, JOHANNESSEN 1986). Linfócitos T e células NK também foram descritas (TORABINEJAD & KETTERING 1985, KOPP & SCHWARTING 1989, ROCHA 1991). Os linfócitos T participam da regressão dos cistos após tratamento endodôntico, destruindo através dos CD8 citotóxicos, as células epiteliais (ROCHA 1991). Em lesões apicais de ratos os linfócitos T também estão presentes (YU & STACHENKO 1987, STACHENKO & YU 1989).

Tanto na doença periodontal quanto na periapical as bactérias geralmente não invadem o tecido conjuntivo, mas isto pode ser favorecido quando há imunossupressão. Como citado anteriormente, em ratos tratados com corticosteróides, bactérias Gram positivas e negativas dos tecidos orais podem provocar osteomielite e septicemia (KLOTZ e cols. 1965, SALLAY e cols. 1984, SANAVI e cols. 1985, LOBARINHAS e cols. 1987).

PROPOSIÇÃO

PROPOSIÇÃO

O objetivo deste estudo é descrever a evolução das alterações pulpare e periapicais das raízes dos primeiros molares inferiores de ratos normais e tratados com ciclosporina A, após a exposição pulpar ao meio bucal.

MATERIAL E MÉTODOS

MATERIAL E MÉTODOS

Foram utilizados 40 ratos Wistar (*Rattus norvegicus albinus*), pesando 200 a 220 gramas, provenientes do Biotério Central da UNICAMP, alojados em gaiolas plásticas, alimentados com ração "Labina" (Purina) e água "ad libitum".

REAÇÃO INFLAMATÓRIA PULPAR E PERIAPICAL

20 animais foram usados como grupo experimental e receberam injeção diária, via intraperitoneal, de ciclosporina (Laboratório Sandoz) na dose de 10mg/kg de peso corporal. 20 animais usados como grupo controle e receberam injeção de solução fisiológica.

Após 6 dias, período necessário para a imunossupressão, os animais foram anestesiados com éter etílico e posicionados numa mesa operatória. As bochechas foram afastadas com retratores adaptados, facilitando a visualização do campo operatório. O esmalte e dentina foram desgastados com broca cone invertido n° 33 1/2 adaptada com resina a uma seringa plástica de 1 ml. A broca era posicionada na fôssula mesial dos primeiros molares inferiores, perpendicularmente à superfície oclusal. Com movimentos rotatórios manuais, foi feito o desgaste até a exposição pulpar. Em cada rato foram abertos os primeiros molares inferiores de ambos os lados. Os ratos continuaram recebendo o tratamento intraperitoneal durante todo o experimento.

ANÁLISE MICROSCÓPICA

5 animais de cada grupo foram sacrificados, por inalação de éter etílico, após 7, 14, 21 e 28 dias da exposição pulpar. As mandíbulas foram retiradas, fixadas em formol a 10% por 24 horas, descalcificadas em ácido tricloroacético a 6% durante 4 dias e incluídas em parafina. Foram realizados cortes semi-seriados de 7 μ m de espessura, no sentido vestibulo-lingual e corados com hematoxilina e eosina.

Para interpretação dos resultados, a polpa do 1° molar inferior do rato foi dividida em coronária e radicular, e a polpa radicular subdividida nos terços cervical, médio e apical.

A classificação baseou-se em quatro aspectos distintos. O tecido pulpar foi considerado normal quando não apresentava alterações. Fibrose caracterizada pelo aumento do número de células, principalmente fibroblastos, e de fibrilas colágenas. Polpa inflamada com acúmulo de células inflamatórias, particularmente polimorfonucleadas (PMN). Necrose caracterizada pela morte do conjuntivo pulpar.

Às vezes a polpa apresentava vários aspectos num mesmo segmento, nestes casos foi considerada apenas a característica predominante.

Para análise do periápice, a classificação foi semelhante. Foram utilizados quatro aspectos principais: normal, hiper celularizado, microabscesso e abscesso periapical. O termo hiper celularizado foi usado significando aumento do número de células, principalmente fibroblastos, ou células inflamatórias em pequena

quantidade. Microabscessos os casos em que havia acúmulo de células inflamatórias próximo a abertura do forame apical, e abscesso periapical quando o infiltrado inflamatório era mais acentuado.

As observações e documentações foram feitas no fotomicroscópio Zeiss da Disciplina de Patologia da FOP-UNICAMP.

RESULTADOS

RESULTADOS

7 DIAS - CONTROLE

RAIZ MESIAL

7 dias após a exposição pulpar, a polpa coronária estava necrosada. O terço cervical da polpa radicular estava necrosado ou infiltrado por células inflamatórias, na região subjacente a área de necrose. As células inflamatórias, principalmente neutrófilos, formavam uma barreira de defesa (Figs. 1 e 2). Estruturas vasculares foram observadas nesta região, indicando o envolvimento gradativo da polpa. Abaixo da barreira de células inflamatórias, o tecido pulpar mostrava características de fibrose, com desorganização da camada de odontoblastos (Fig. 3). A fibrose frequentemente estendeu-se até o terço apical, com o periápice mostrando aspecto normal ou hiper celularizado (Fig. 4, Tab. 1).

Delgada camada de dentina de reparação, de aspecto basófilo e irregular, foi observada no terço médio do canal radicular em três raízes (30%). Pequenas áreas de reabsorção externa no terço cervical da face vestibular ocorreram em oito casos (80%). As reabsorções tinham forma côncava, com base voltada para a dentina, e com três aspectos similares, porém distintos. A lacuna estava preenchida por células multinucleadas, por neutrófilos ou por tecido fibroso. Neste último caso a dentina estava recoberta por material cementóide.

RAIZ MÉCIO-VESTIBULAR

Na raiz mécio-vestibular a polpa coronária estava necrosada, o mesmo ocorrendo na maioria dos casos na polpa do terço cervical da raiz (Fig. 5). Em cinco casos (50%) a necrose estendeu-se até o terço médio da raiz. O terço apical estava com aspecto normal ou com evidências de fibrose, o mesmo ocorrendo com o periápice. Acúmulo de células inflamatórias subjacente a área necrosada não foi tão frequente como na raiz mesial (Tab. 1).

A polpa radicular quando necrosada, tinha aspecto amorfo, acelular e sem propriedades tintoriais, sugestivos de necrose isquêmica (Fig. 5). Em todos os casos observava-se reabsorção externa da raiz, particularmente no terço cervical da face vestibular. Reabsorção óssea associada a células multinucleadas ocorreu em dois casos.

RAIZ MÉCIO-LINGUAL

Os aspectos morfológicos foram semelhantes aos descritos para a raiz mécio-vestibular (Fig. 6, Tab. 1). Reabsorção externa na raiz mécio-lingual ocorreu em três dentes (30%).

RAIZ DISTAL

Na raiz distal, a polpa coronária estava normal em quatro casos (40%), fibrosada em três (30%) e infiltrada por células inflamatórias em três (30%). Nos casos de fibrose, os espaços

intercelulares estavam preenchidos por tecido de aspecto amorfo e hialino, provavelmente correspondente aos feixes de fibras colágenas (Fig. 7). As células perderam o aspecto estrelado, e a camada de odontoblastos estava preservada. Nos casos de inflamação, as células inflamatórias estavam difusas no tecido pulpar, formando às vezes microabscesso, com desaparecimento dos odontoblastos. Em alguns casos o fibrosamento estendeu-se até o terço médio da raiz. Em todos os casos o terço apical e o periápice estavam normais (Fig. 8, Tab. 1).

Em resumo, no período de sete dias na raiz mesial predominava necrose da polpa coronária e terço cervical da polpa radicular. No terço médio havia desorganização do tecido pulpar com fibrose e/ou inflamação. No terço apical o aspecto mais frequente era fibrose do tecido pulpar, enquanto que o periápice estava normal ou hiper celularizado. Nas raízes méso-vestibular e méso-lingual a necrose pulpar pode ser classificada como de coagulação, sendo menos evidentes áreas de inflamação que na raiz mesial. Os periápices das raízes méso-vestibular e méso-lingual estavam normais ou hiper celularizados. Na raiz distal a polpa coronária estava com vitalidade, com áreas de inflamação ou fibrose. No terço médio da raiz a polpa estava normal em 8 casos (80%). A polpa do terço apical e o periápice estavam normais.

RAIZ MESIAL

Os aspectos microscópicos foram semelhantes aos descritos no grupo controle (Figs. 9, 10, 11 e 12). Em nove casos (90%), a polpa radicular do terço médio estava fibrosada, enquanto que no grupo controle, na maioria dos casos apresentava-se inflamada. Em um caso a necrose estendeu-se até o terço apical provocando acúmulo de células inflamatórias no coto pulpar (Tab. 2).

Reabsorção radicular externa no terço cervical ocorreu em sete raízes (70%). Dentina de reparação foi observada no terço médio de um caso.

RAIZ MÉSIO-VESTIBULAR

Na maioria dos casos a polpa coronária estava necrosada, mas em duas raízes, embora alterada, a polpa estava com vitalidade (Fig. 13). No terço cervical da raiz a polpa estava necrosada em 4 casos (40%). Em um caso a polpa do terço apical estava necrosada, e no periápice desta raiz havia acúmulo de células inflamatórias, caracterizando microabscesso periapical (Tab. 2).

RAIZ MÉSIO-LINGUAL

Os aspectos microscópicos da raiz méso-lingual foram semelhantes aos descritos na raiz méso-vestibular (Fig. 14). Nesta raiz o periápice estava normal em oito casos (80%), e em dois (20%) hipercelularizado (Tab. 2).

RAIZ DISTAL

Os aspectos microscópicos foram semelhantes aos do grupo controle (Figs. 15 e 16). Em um caso a polpa coronária e o terço cervical da polpa radicular estavam necrosadas, com inflamação no terço médio. No terço apical a polpa estava fibrosada e o periápice hipercelularizado (Tab. 2).

Em resumo, sete dias após a exposição pulpar, a polpa coronária da raiz mesial estava necrosada em nove casos (90%). No terço cervical predominava acúmulo de células inflamatórias, e nos terços médio e apical fibrose. O periápice estava normal em seis casos (60%) e hipercelularizado em quatro raízes (40%). Nas raízes méso-vestibular e méso-lingual predominava necrose da polpa coronária, e no terço apical o aspecto mais frequente era a fibrose da polpa. O periápice tinha características normais. Em apenas um caso o terço apical estava necrosado, com formação de microabscesso no periápice da raiz méso-vestibular. Na raiz distal a polpa coronária e

o terço cervical da polpa radicular apresentavam quatro aspectos distintos: normal, inflamação, fibrose e necrose. No terço médio a polpa estava normal em cinco casos (50%). Em um caso o periápice foi classificado como hiper celularizado, e em nove (90%) estava normal.

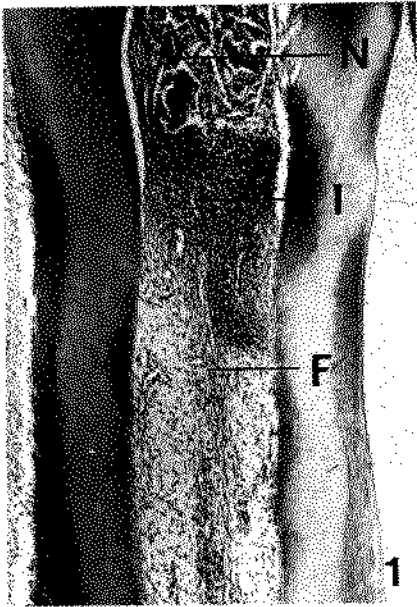
Figuras 1, 2, 3 e 4 - Raiz mesial do 1º molar inferior e rato do grupo controle, 7 dias após a exposição pulpar ao meio bucal.

Fig. 1 - A polpa coronária está necrosada (ND). No terço cervical da polpa radicular há intenso acúmulo de células inflamatórias (I), enquanto que no terço médio é evidente a fibrose (F). H & E. 60X.

Fig. 2 - Detalhe da figura anterior mostrando a região cervical com restos necróticos e infiltrado de células inflamatórias. A camada de odontoblastos está desorganizada (setas). H & E. 160X.

Fig. 3 - Terço médio da polpa radicular mostrando vasos hiperemiados (V) e fibrose (F). Os odontoblastos (setas) estão achatados e parcialmente envolvidos por dentina. H & E. 160X.

Fig. 4 - Região periapical mostrando polpa do terço apical com vasos hiperemiados (seta) e levemente fibrosada. H & E. 60X.



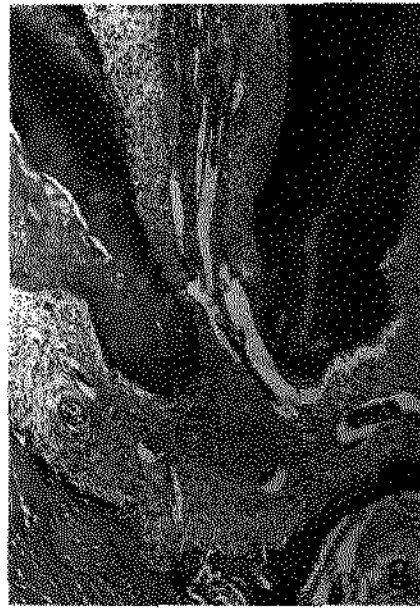
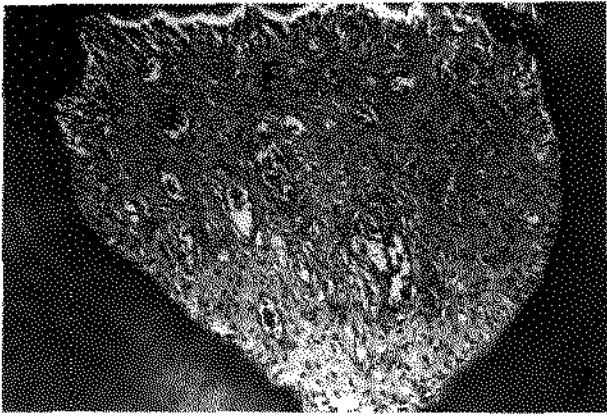
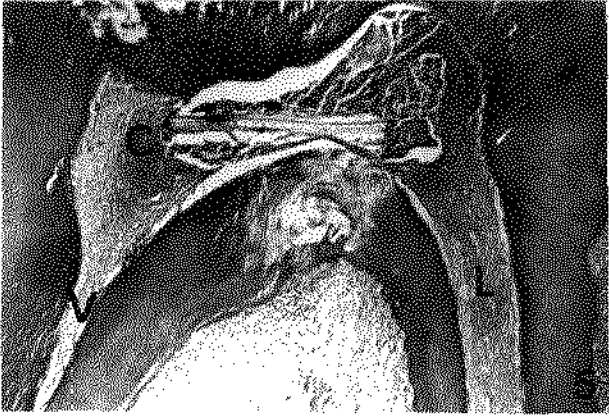
Figuras 5, 6, 7 e 8 - 1^a molar inferior de rato do grupo controle, 7 dias após a exposição pulpar

Fig. 5 - Polpa coronária (C) e terço cervical das raízes méso-vestibular (V) e méso-lingual (L). A polpa está necrosada e com aspecto hialino. H & E. 60X.

Fig. 6 - Raiz méso-lingual mostrando polpa dos terços médio e apical com evidências de fibrosamento. H & E. 60X.

Fig. 7 - Polpa coronária da raiz distal com aspecto hialino e fibrose (F), principalmente na região próxima ao teto da câmara pulpar. H & E. 80X.

Fig. 8 - Região periapical da raiz distal com características normais. H & E. 60X.



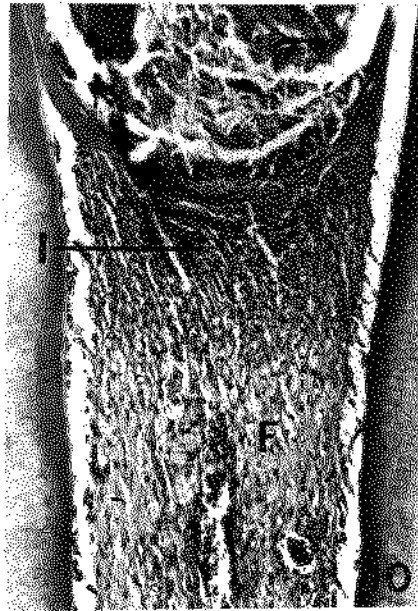
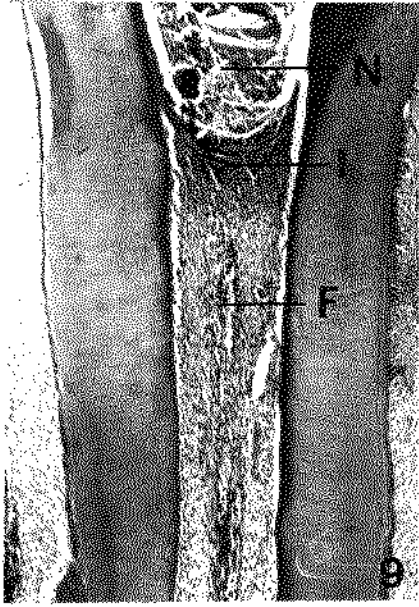
Figuras 9, 10, 11 e 12 - Raiz mesial do 1º molar inferior
rato tratado com ciclosporina (CyA), 7 dias após exposição pulpar.

Fig. 9 - A polpa coronária está necrosada (ND), e na região cervical da raiz predominam células inflamatórias (ID), formando uma barreira de defesa. No terço médio da raiz a polpa está fibrosa (F). H & E. 60X.

Fig. 10 - Detalhe da figura anterior mostrando barreira de células inflamatórias (ID) e fibrosamento do tecido pulpar subjacente (F). H & E. 160X.

Fig. 11 - Terço médio da raiz mostrando tecido pulpar desorganizado e vasos sanguíneos hiperemiados (setas). H & E. 400X.

Fig. 12 - Periápice com características normais. H & E. 60X.



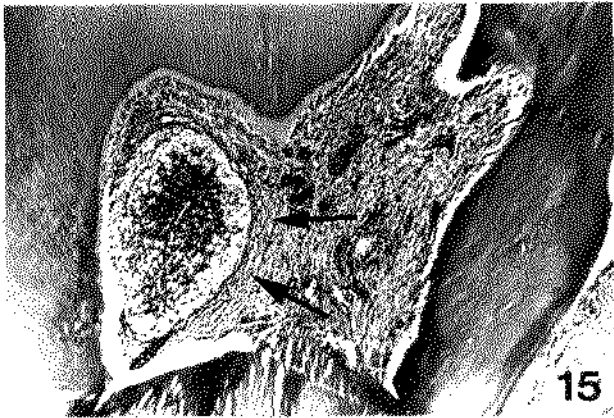
Figuras 13, 14, 15 e 16 - 1º molar inferior de rato tratado com ciclosporina (CyA), 7 dias após a exposição pulpar.

Fig. 13 - Polpa coronária (C) e terço cervical das raízes mesio-vestibular (V) e mesio-lingual (L) estão necrosadas. H & E. 60X.

Fig. 14 - Raiz mesio-lingual mostrando a polpa do terço apical com características de fibrose. H & E. 60X.

Fig. 15 - Polpa coronária da raiz distal mostrando microabscesso (setas), e tecido pulpar adjacente com fibrose. H & E. 80X.

Fig. 16 - Região periapical da raiz distal com características de normalidade. Observa-se também o nervo alveolar inferior (setas). H & E. 60X.



TAB. - 1. Características microscópicas da polpa coronária, polpa radicular e periápice das raízes do 1º molar inferior de rato do grupo controle, 7 dias após a exposição pulpar. (MD) raiz mesial, (MV) raiz mesio-vestibular, (ML) raiz mesio-lingual e (D) raiz distal. Os dados correspondem a 5 animais, num total de 10 dentes.

RAIZ		M	MV	ML	D
	NORMAL	0	0	0	4
POLPA	FIBROSE	0	0	0	3
CORONÁRIA	INFLAMAÇÃO	0	0	0	3
	NECROSE	10	10	10	0
POLPA	NORMAL	0	0	0	5
RADICULAR	FIBROSE	0	0	0	5
1/3 CERV.	INFLAMAÇÃO	5	3	3	0
	NECROSE	5	7	7	0
POLPA	NORMAL	0	0	0	8
RADICULAR	FIBROSE	3	5	3	2
1/3 MÉDIO	INFLAMAÇÃO	7	0	0	0
	NECROSE	0	5	7	0
POLPA	NORMAL	3	5	3	10
RADICULAR	FIBROSE	7	3	7	0
1/3 APIC.	INFLAMAÇÃO	0	2	0	0
	NECROSE	0	0	0	0
	NORMAL	5	5	8	10
PERIÁPICE	HIPERCELULARIDADE	5	5	2	0
	MICRO-ABSCESSO	0	0	0	0
	ABSCESSO	0	0	0	0

TAB. - 2. Características microscópicas da polpa coronária, polpa radicular e periápice das raízes do 1º molar inferior de rato tratado com ciclosporina (CyA), 7 dias após a exposição pulpar. (MD) raiz mesial, (MV) raiz méso-vestibular, (ML) raiz méso-lingual e (D) raiz distal. Os dados correspondem a 5 animais, num total de 10 dentes.

RATZ		M	MV	ML	D
	NORMAL	0	0	0	2
POLPA	FIBROSE	0	0	0	3
CORONÁRIA	INFLAMAÇÃO	1	2	3	4
	NECROSE	9	8	7	1
POLPA	NORMAL	0	0	0	3
RADI CULAR	FIBROSE	1	6	3	5
1/3 CERV.	INFLAMAÇÃO	5	0	1	1
	NECROSE	4	4	6	1
POLPA	NORMAL	0	0	0	5
RADI CULAR	FIBROSE	9	7	7	4
1/3 MÉDIO	INFLAMAÇÃO	0	1	1	1
	NECROSE	1	2	2	0
POLPA	NORMAL	4	3	3	8
RADI CULAR	FIBROSE	5	5	6	2
1/3 APIC.	INFLAMAÇÃO	0	1	0	0
	NECROSE	1	1	1	0
	NORMAL	6	6	8	9
PERI ÁPCE	HIPERCELULARIDADE	4	3	2	1
	MICRO-ABSCESSO	0	1	0	0
	ABSCESSO	0	0	0	0

14 DIAS - CONTROLE

RAIZ MESIAL

Após 14 dias a necrose do terço cervical da polpa radicular ocorreu em sete casos (70%) (Fig. 17), estendendo-se até o terço apical em dois casos (20%). Abaixo da zona de necrose, a polpa mostrava acúmulo de células inflamatórias. O periápice estava normal ou hiper celularizado (Figs. 19 e 20, Tab. 3).

Nos terços médio e apical delgada camada de dentina de reparação recobria parcialmente a parede dentinária (Fig. 17). Pequenas reabsorções externas, com as lacunas preenchidas por conjuntivo fibroso e material cementóide ocorreram frequentemente no terço cervical da parede vestibular (Fig. 18). Em dois casos (20%) havia extensa reabsorção óssea no fundo do alvéolo.

RAIZ MÉLIO-VESTIBULAR

Na raiz mélio-vestibular a polpa estava necrosada em sete casos (70%), com intenso acúmulo de neutrófilos na região do forame apical (Fig. 21). Nestes casos havia também reabsorção óssea, fibrosamento e aumento da celularidade (Tab. 3).

Não foi observada dentina de reparação em nenhuma das áreas do canal radicular. Reabsorção externa da raiz predominava no terço cervical.

RAIZ MÉSI O-LINGUAL

Na raiz méso-lingual a necrose ocorreu na maioria dos casos (70%) até o terço médio. O terço apical estava necrosado em duas raízes (20%). O periápice estava normal ou hiper celularizado (Fig. 22, Tab. 3). Dentina de reparação não foi observada. Reabsorção radicular externa ocorreu em oito casos (80%).

RAIZ DISTAL

A polpa coronária da raiz distal estava necrosada em todos os casos (Fig. 23). No terço cervical a polpa estava necrosada em sete casos (70%), no terço médio em cinco (50%) e no terço apical em dois (20%). Nas áreas da polpa subjacentes a necrose havia evidente processo de fibrose, associado às vezes com acúmulo de células inflamatórias. O periápice estava predominantemente hiper celularizado (Fig. 24, Tab. 3). Dentina de reparação foi observada na câmara pulpar e canal radicular em 50% dos casos. Também foram frequentes calcificações distróficas no interior da polpa. Reabsorção radicular externa na região cervical, reabsorção do osso alveolar e dentina de reparação foram observadas em 50% dos casos.

Em resumo, 14 dias após a exposição pulpar as polpas coronária e radicular do terço cervical estavam necrosadas nas quatro raízes. No terço médio as alterações foram mais acentuadas nas raízes méso-vestibular e méso-lingual, apresentando-se necrosadas em sete casos (70%). As raízes mesial, méso-lingual e distal apresentavam a polpa do terço apical necrosada em dois casos (20%) e na raiz méso-vestibular em sete casos (70%). Nesta última raiz, havia microabscesso no periápice em cinco casos (50%). Nas demais raízes, o periápice estava hiperce-lularizado ou com aspecto de normalidade.

RAIZ MESIAL

Na raiz mesial, necrose ocorreu em sete casos (70%) no terço médio da polpa radicular, e em quatro casos (40%) no terço apical. Nesta região a polpa quando vital, estava geralmente fibrosada. O periápice mostrava-se normal em dois casos (20%) e em oito (80%) estava hiper celularizado (Figs. 25 e 26, Tab. 4). Áreas de reabsorção radicular externa no terço cervical e dentina de reparação ocorreram em sete casos (70%). Reabsorção óssea foi observada em cinco casos (50%).

RAIZ MÉSIO-VESTIBULAR

Na raiz méso-vestibular, os aspectos da polpa coronária e polpa radicular foram semelhantes aos descritos no grupo controle, ou seja, necrosada em sete casos (70%). O periápice também mostrava-se com características semelhantes ao controle apresentando-se normal em dois casos (20%), hiper celularizado em dois (20%) e em seis (60%) com microabscesso (Fig. 27, Tab. 4).

RAIZ MÉSIO-LINGUAL

As características microscópicas na raiz méso-lingual também foram semelhantes aos descritos no grupo controle. A necrose atingiu em sete casos (70%) o terço médio da polpa radicular, e em quatro

(40%) o terço apical. Em seis casos (60%) o periápice estava normal, hipercelularizado em três (30%) e em um caso com microabscesso (Tab. 4).

RAIZ DISTAL

A polpa coronária e o terço cervical da polpa radicular estavam com vitalidade em dois casos (20%). Necrose ocorreu em quatro raízes (40%) no terço apical. Nas regiões da polpa com vitalidade predominaram os aspectos característicos de fibrose. O periápice estava normal em três casos (30%), hipercelularizado em cinco (50%) e em dois (20%) com microabscesso (Fig. 28, Tab. 4).

Em resumo, 14 dias após a exposição pulpar predominava a necrose da polpa coronária e dos terços cervical e médio das quatro raízes. No terço apical ocorreu necrose em sete casos (70%) da raiz méso-vestibular e em quatro (40%) nas demais raízes. O periápice mostrava-se mais alterado nas raízes méso-vestibular e distal com formação de microabscesso em seis (60%) e em dois (20%) casos respectivamente. Na raiz méso-lingual foi observado microabscesso em um caso, e na raiz mesial predominava hipercelularidade do tecido periapical.

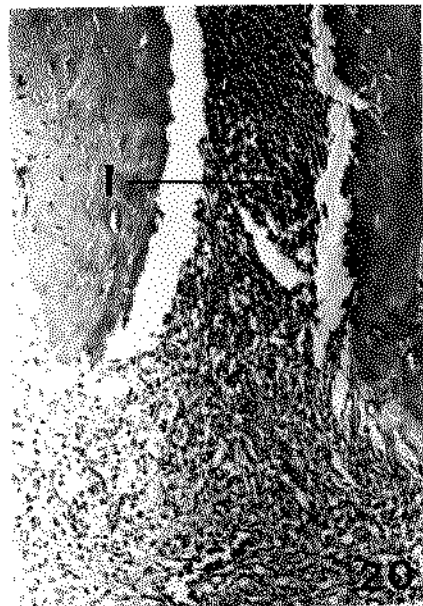
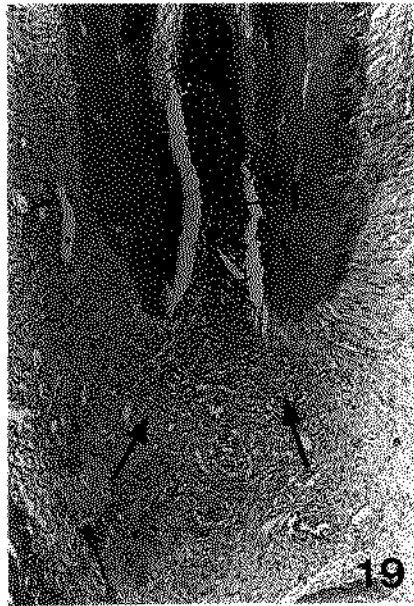
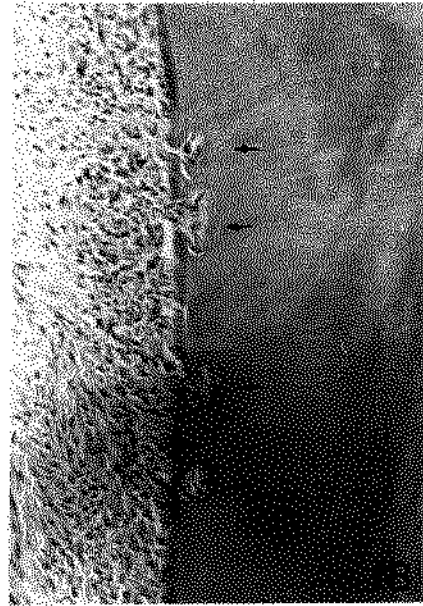
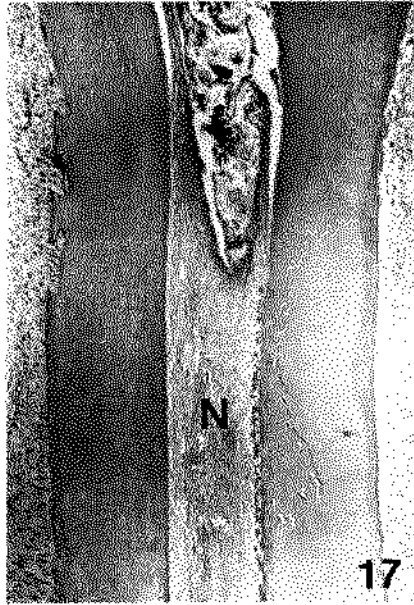
Figuras 17, 18, 19 e 20 - Raiz mesial do 1º molar inferior do rato do grupo controle, 14 dias após a exposição pulpar.

Fig. 17 - As polpas coronária e radicular nos terços cervical e médio estão necrosadas (ND). H & E. 60X.

Fig. 18 - Região cervical da raiz mesial mostrando áreas de reabsorção na face vestibular da dentina radicular (setas). Tecido conjuntivo e material cementóide preenchem as cavidades e recobrem a dentina, indicando paralização da reabsorção. H & E. 160X.

Fig. 19 - Região periapical mostrando necrose da polpa radicular e acúmulo de células inflamatórias no coto pulpar (ID). O conjuntivo do periápice próximo ao forame apical está hipercelularizado com algumas células inflamatórias (setas). H & E. 60X.

Fig. 20 - Detalhe da figura anterior mostrando células inflamatórias no coto pulpar (ID). O periápice está hipercelularizado mostrando células inflamatórias em pequena quantidade próximo ao forame apical. H & E. 160X.



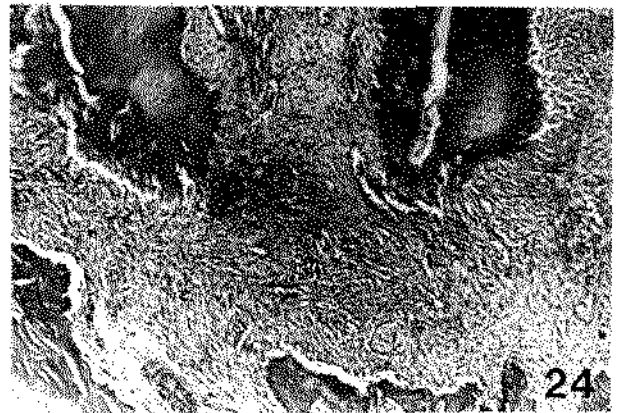
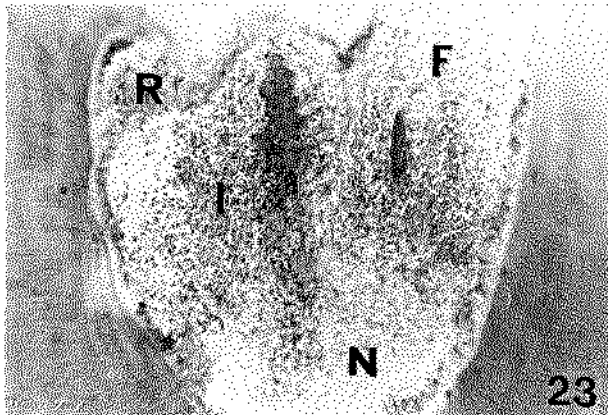
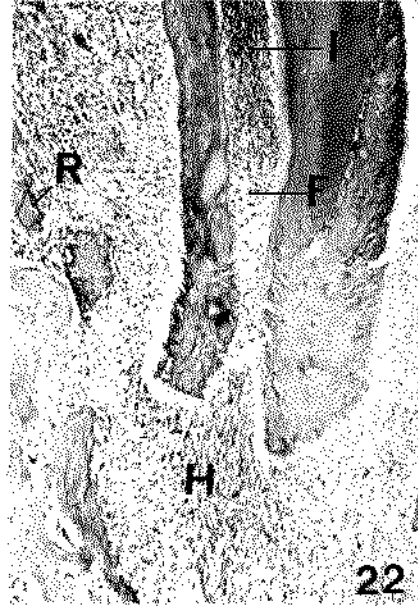
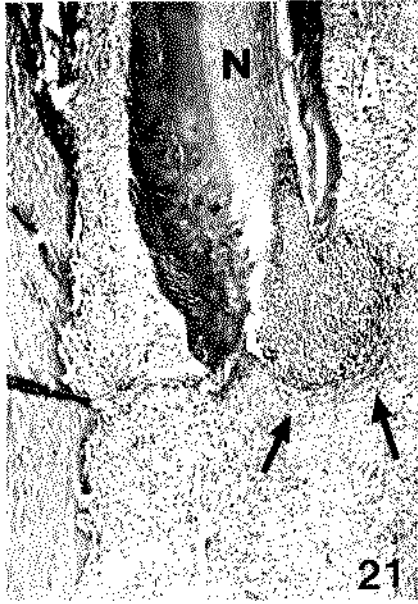
Figuras 21, 22, 23 e 24 - 1º molar inferior de rato grupo controle, 14 dias após a exposição pulpar.

Fig. 21 - Raiz méso-vestibular mostrando polpa radicular necrosada (ND) e microabscesso próximo ao forame apical (setas). H & E. 60X.

Fig. 22 - Raiz méso-lingual. No terço apical da polpa intenso acúmulo de células inflamatórias (ID), seguido de fibrose (F). O periápice está hipercelularizado (HD). No septo interradicular observa-se acúmulo de células inflamatórias e reabsorção óssea (R). H & E. 60X.

Fig. 23 - Polpa coronária da raiz distal com áreas de fibrose (F), inflamação (ID) e necrose (ND). A parede dentinária está recoberta por dentina de reparação contendo células no seu interior (R). H & E. 80X.

Fig. 24 - Raiz distal mostrando coto pulpar e periápice com evidências de fibrose. H & E. 60X.



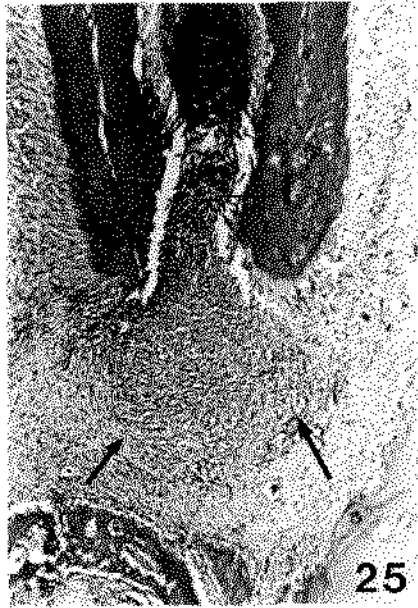
Figuras 25, 26, 27 e 28 - 1º molar inferior de rato tratado com ciclosporina (CyA), 14 dias após a exposição pulpar.

Fig. 25 - Região periapical da raiz mesial mostrando polpa inflamada (I) e o periápice hipercelularizado (setas). H & E. 60X.

Fig. 26 - Detalhe da figura anterior com coto pulpar infiltrado por células inflamatórias e periápice hipercelularizado com predominância de fibroblastos. H & E. 160X.

Fig. 27 - Raiz méso-vestibular com polpa radicular necrosa e acúmulo de células inflamatórias no periápice, caracterizando microabscesso (setas). H & E. 60X.

Fig. 28 - Região periapical da raiz distal com acúmulo de células inflamatórias (seta) e fibrose no coto pulpar (setas). O periápice está hipercelularizado. H & E. 60X.



TAB. - 3. Características microscópicas da polpa coronária, polpa radicular e periápice das raízes do 1º molar inferior de rato do grupo controle, 14 dias após a exposição pulpar. (M) raiz mesial, (MV) raiz méso-vestibular, (ML) raiz méso-lingual e (D) raiz distal. Os dados correspondem a 5 animais, num total de 10 dentes.

RAIZ		M	MV	ML	D
	NORMAL	0	0	0	0
POLPA	FIBROSE	0	0	0	0
CORONÁRIA	INFLAMAÇÃO	0	0	0	0
	NECROSE	10	10	10	10
POLPA	NORMAL	0	0	0	0
RADI CULAR	FIBROSE	0	0	0	0
1/3 CERV.	INFLAMAÇÃO	3	0	0	3
	NECROSE	7	10	10	7
POLPA	NORMAL	0	0	0	0
RADI CULAR	FIBROSE	5	0	3	5
1/3 MÉDIO	INFLAMAÇÃO	3	3	0	0
	NECROSE	2	7	7	5
POLPA	NORMAL	0	0	0	0
RADI CULAR	FIBROSE	8	3	3	8
1/3 APIC.	INFLAMAÇÃO	0	0	5	0
	NECROSE	2	7	2	2
	NORMAL	5	0	3	3
PERI ÁPCE	HI PERCELULARIDADE	5	5	7	5
	MI CRO-ABSCESSO	0	5	0	2
	ABSCESSO	0	0	0	0

TAB. - 4. Características microscópicas da polpa coronária, polpa radicular e periápice das raízes do 1º molar inferior de rato tratado com ciclosporina (CyA), 14 dias após a exposição pulpar. (M) raiz mesial, (MV) raiz méso-vestibular, (ML) raiz méso-lingual e (D) raiz distal. Os dados correspondem a 5 animais, num total de 10 dentes.

RAIZ		M	MV	ML	D
	NORMAL	0	0	0	0
POLPA	FIBROSE	0	0	0	2
CORONÁRIA	INFLAMAÇÃO	0	0	0	0
	NECROSE	10	10	10	8
POLPA	NORMAL	0	0	0	0
RADICULAR	FIBROSE	0	0	0	2
1/3 CERV.	INFLAMAÇÃO	0	1	0	2
	NECROSE	10	9	10	6
POLPA	NORMAL	0	0	0	0
RADICULAR	FIBROSE	0	2	2	5
1/3 MÉDIO	INFLAMAÇÃO	3	0	1	0
	NECROSE	7	8	7	5
POLPA	NORMAL	0	1	0	1
RADICULAR	FIBROSE	5	2	6	5
1/3 APIC.	INFLAMAÇÃO	1	0	0	0
	NECROSE	4	7	4	4
	NORMAL	2	2	6	3
PERIÁPICE	HIPERCELULARIDADE	8	2	3	5
	MICRO-ABSCESSO	0	6	1	2
	ABSCESSO	0	0	0	0

21 DIAS - CONTROLE

RAIZ MESIAL

21 dias após a exposição pulpar, a polpa radicular do terço médio estava necrosada (Fig. 29), e em cinco casos (50%) a necrose estendia-se até o terço apical. Nestes casos, o periápice mostrava-se infiltrado por células inflamatórias, caracterizando microabscesso (Fig. 30). Em três casos (30%) havia delgada camada de dentina de reparação justaposta a parede dentinária e a polpa nesta região estava infiltrada por células inflamatórias (Fig. 31). Nestas raízes o periápice estava hipercelularizado (Fig. 32, Tab. 5).

Áreas de reabsorção radicular na região cervical foram observadas em oito raízes (80%), e em 50% dos casos houve reabsorção óssea no fundo do alvéolo.

RAIZ MÉCIO-VESTIBULAR

As polpas coronária e radicular da raiz mécio-vestibular estavam necrosadas, com presença de microabscesso no periápice (Fig. 33, Tab. 5). Em todos os casos observou-se reabsorção óssea no fundo do alvéolo, e áreas de reabsorção radicular no terço cervical. Não observou-se dentina de reparação.

RAIZ MÉLIO-LINGUAL

Na raiz mélio-lingual, os aspectos foram semelhantes aos descritos para a raiz mélio-vestibular. Em três raízes (30%) o periápice estava hiperclularizado e em sete (70%) com microabscesso (Fig. 35, Tab. 5). Em todos os casos houve reabsorção óssea no septo interradicular, entre as raízes mélio-vestibular e mélio-lingual (Fig. 34).

RAIZ DISTAL

Na raiz distal a polpa coronária e o terço cervical da polpa radicular estavam necrosadas em todos os casos. Em oito casos (80%) a polpa do terço apical estava fibrosada, e o periápice hiperclularizado (Fig. 36). Em dois casos (20%) a necrose estendeu-se até o terço apical com formação de abscesso (Tab. 5).

Dentina de reparação foi observada em cinco casos (50%), e reabsorção óssea no fundo do alvéolo em três (30%). Não constatou-se reabsorção radicular na região cervical.

Em resumo, no período de 21 dias na raiz mesial a necrose estendia-se até o terço apical em 50% dos casos, e o periápice mostrava-se hiperclularizado ou com microabscesso. Nas raízes mélio-vestibular e mélio-lingual a polpa estava necrosada em todos os casos, e no periápice havia microabscesso em 100% e 70% dos casos

respectivamente. Na raiz distal em oito raízes (80%) a polpa estava fibrosada no terço cervical e o periápice correspondente hiperceularizado. Em dois casos (20%) a necrose estendia-se até o terço apical com formação de abscesso periapical.

RAIZ MESIAL

A polpa radicular do terço médio estava necrosada em nove casos (90%). A polpa do terço apical estava com fibrose e dentina de reparação em cinco casos (50%), e com necrose em quatro (40%). O periápice mostrava-se hiper celularizado em sete raízes (70%), e em três (30%) com microabscesso (Fig. 37, Tab. 6). Reabsorção óssea no fundo do alvéolo foi observada em quatro raízes (40%), e reabsorção radicular externa na região cervical em oito casos (80%).

RAIZ MÉCIO-VESTIBULAR

No periápice da raiz mécio-vestibular havia formação de microabscesso em todos os casos. (Fig. 38, Tab. 6). Áreas de reabsorção radicular externa na região cervical foram observadas em nove casos (90%) e dentina de reparação em um caso.

RAIZ MÉCIO-LINGUAL

Na raiz mécio-lingual a polpa do terço apical estava necrosada em nove casos (90%). O periápice estava hiper celularizado em dois casos (20%) e em oito (80%) com microabscesso (Fig. 39, Tab 6).

Dentina de reparação foi observada em três casos (30%), e reabsorção óssea no fundo do alvéolo em oito (80%). Reabsorção radicular na região cervical ocorreu em cinco casos (50%). Em todos os

dentes havia reabsorção do septo interradicular entre as raízes méso-vestibular e méso-lingual.

RAIZ DISTAL

Necrose ocorreu em sete casos (70%) no terço apical da polpa radicular. O periápice mostrava-se normal em um caso, hiper celularizado em dois casos (20%), com microabscesso em três (30%) e com abscesso em quatro casos (40%) (Fig. 40, Tab. 6).

Não observou-se reabsorção radicular na região cervical. Reabsorção óssea no fundo do alvéolo e dentina de reparação foram observadas em 90% e 70% dos casos respectivamente.

Em resumo, 21 dias após a exposição pulpar, a polpa do terço apical da raiz mesial estava necrosada em quatro raízes (40%) e o no periápice havia microabscesso em três (30%). Em todos os casos, a polpa da raiz méso-vestibular estava necrosada e no periápice havia microabscesso. Na raiz méso-lingual a necrose ocorreu em nove casos (90%) na polpa do terço apical, com formação de microabscesso em oito casos (80%). Na raiz distal a polpa do terço apical estava necrosada em sete casos (70%), com formação de microabscesso ou abscesso no periápice.

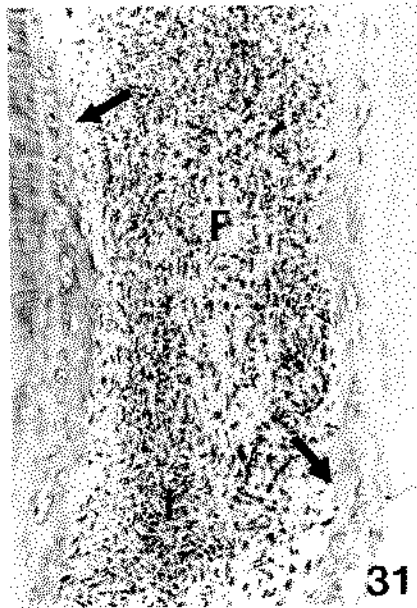
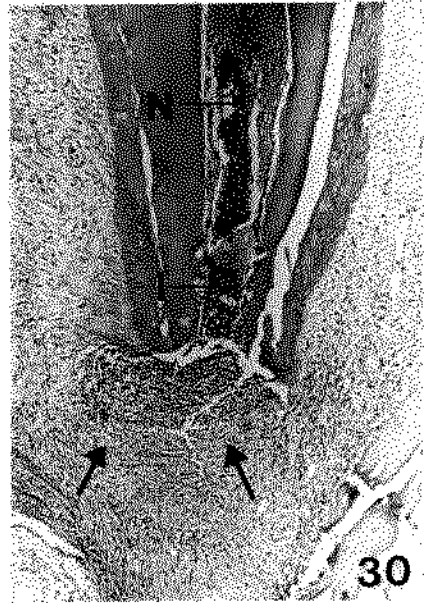
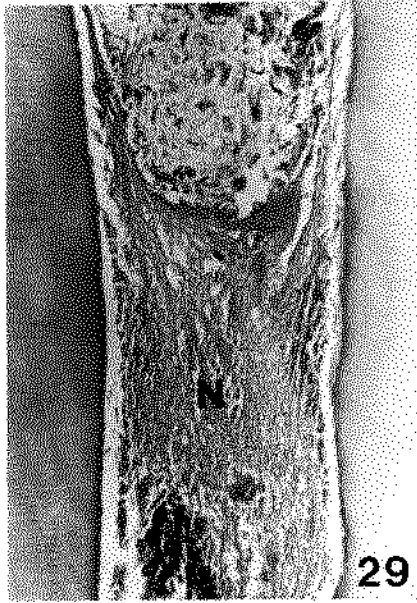
Figuras 29, 30, 31 e 32 - Raiz mesial do 1º molar inferior
rato do grupo controle, 21 dias após a exposição pulpar.

Fig. 29 - Terço médio da raiz mostrando polpa necrosada (C).
Não observa-se dentina de reparação adjacente à parede dentinária.
H & E. 160X.

Fig. 30 - A polpa radicular do terço apical está necrosada
(ND), com acúmulo de células inflamatórias no coto pulpar (ID).
periápice mostra células inflamatórias próximas a abertura do forame
apical, caracterizando microabscesso (setas). H & E. 60X.

Fig. 31 - Polpa radicular do terço apical mostrando
fibrosada (F) e infiltrada por células inflamatórias (ID). As paredes
do canal estão recobertas por dentina de reparação (setas). H & E.
160X.

Fig. 32 - Terço apical da polpa radicular mostrando
fibrosada com dentina de reparação (setas) junto à parede dentinária.
O periápice está hiper celularizado. H & E. 60X.



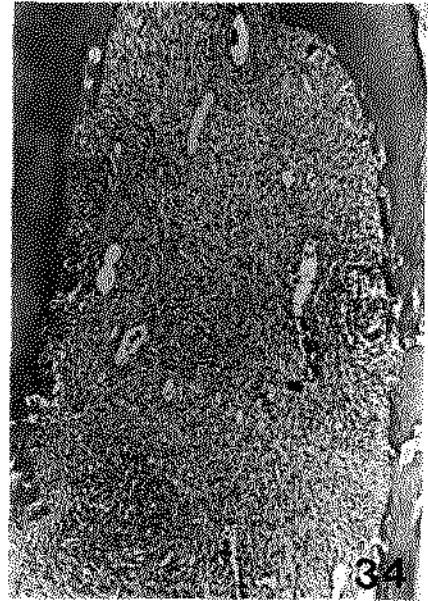
Figuras 33, 34, 35 e 36 - 1º molar inferior de rato grupo controle, 21 dias após a exposição pulpar.

Fig. 33 - Raiz méso-vestibular com polpa radicular necrosada e acúmulo de células inflamatórias no coto apical (ID). No periápice observa-se microabscesso (setas). H & E. 60X.

Fig. 34 - Região de furca entre as raízes méso-vestibular e méso-lingual mostrando reabsorção do septo interradicular. O tecido conjuntivo nesta região apresenta-se hiperplasmado. H & E. 60X.

Fig. 35 - Raiz méso-lingual. A polpa radicular está necrosada (ND) com acúmulo de neutrófilos no coto apical. No tecido periapical há microabscesso na abertura do forame apical (setas). H & E. 60X.

Fig. 36 - Raiz distal mostrando polpa necrosada (ND). Periápice está infiltrado por células inflamatórias caracterizando microabscesso periapical (setas). H & E. 60X.



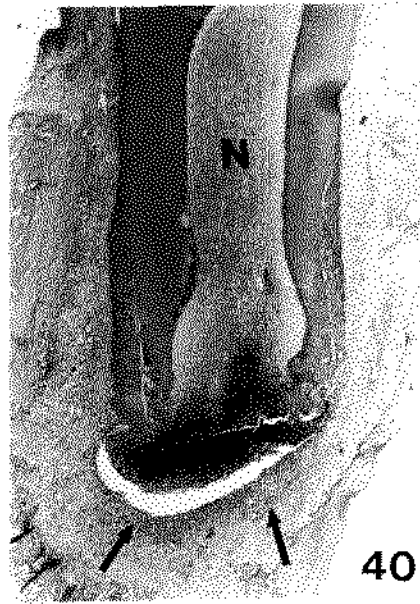
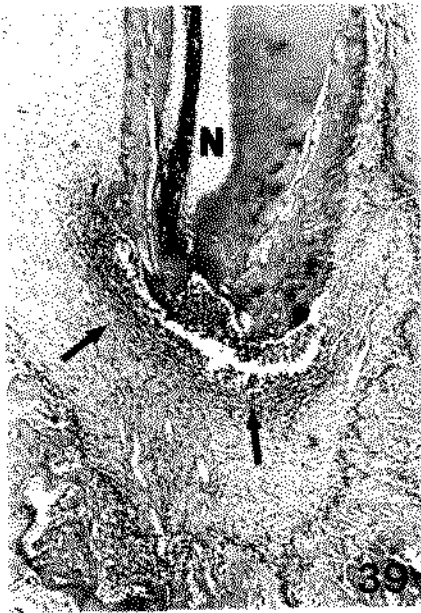
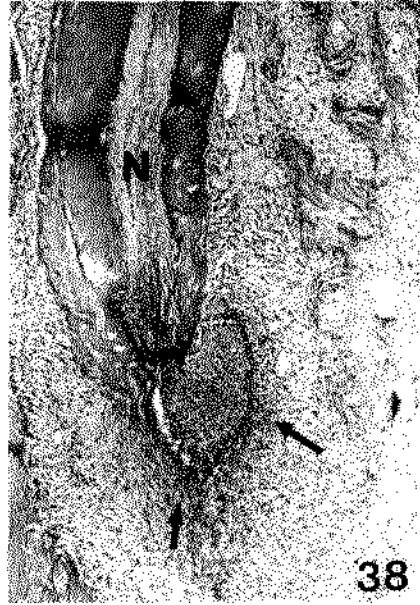
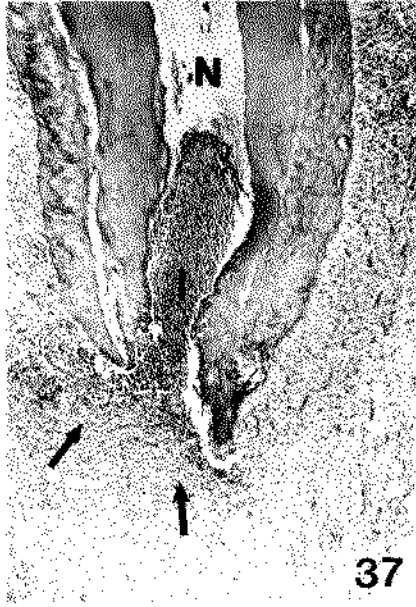
Figuras 37, 38, 39 e 40 - 1º molar inferior de rato tratado com ciclosporina (CyA), 21 dias após a exposição pulpar.

Fig. 37 - Região periapical da raiz mesial mostrando polpa radicular necrosada (ND) e acúmulo de células inflamatórias no coto pulpar (ID). No periápice há microabscesso justificado ao forame apical (setas). H & E. 60X.

Fig. 38 - Raiz méso-vestibular com polpa necrosada (ND) e microabscesso periapical (setas). H & E. 60X.

Fig. 39 - Raiz méso-lingual. A polpa está necrosada (ND) e há acúmulo de células inflamatórias no periápice caracterizando um microabscesso (setas). H & E. 60X.

Fig. 40 - Raiz distal mostrando polpa radicular necrosada (ND) e abscesso periapical (setas). H & E. 25X.



TAB. - 5. Características microscópicas da polpa coronária, polpa radicular e periápice das raízes do 1º molar inferior de rato do grupo controle, 21 dias após a exposição pulpar. (M) raiz mesial, (MV) raiz méso-vestibular, (ML) raiz méso-lingual e (D) raiz distal. Os dados correspondem a 5 animais, num total de 10 dentes.

RAIZ		M	MV	ML	D
	NORMAL	0	0	0	0
POLPA	FIBROSE	0	0	0	0
CORONÁRIA	INFLAMAÇÃO	0	0	0	0
	NECROSE	10	10	10	10
POLPA	NORMAL	0	0	0	0
RADICULAR	FIBROSE	0	0	0	0
1/3 CERV.	INFLAMAÇÃO	0	0	0	0
	NECROSE	10	10	10	10
POLPA	NORMAL	0	0	0	0
RADICULAR	FIBROSE	0	0	0	0
1/3 MÉDIO	INFLAMAÇÃO	0	0	0	8
	NECROSE	10	10	10	2
POLPA	NORMAL	0	0	0	0
RADICULAR	FIBROSE	3	0	0	8
1/3 APIC.	INFLAMAÇÃO	2	0	0	0
	NECROSE	5	10	10	2
	NORMAL	0	0	0	0
PERIÁPICE	HIPERCELULARIDADE	5	0	3	8
	MICRO-ABSCESSO	5	10	7	0
	ABSCESSO	0	0	0	2

TAB. - 6. Características microscópicas da polpa coronária, polpa radicular e periápice das raízes do 1º molar inferior de rato tratado com ciclosporina (CyA), 21 dias após a exposição pulpar. (MD) raiz mesial, (MV) raiz méso-vestibular, (ML) raiz méso-lingual e (D) raiz distal. Os dados correspondem a 5 animais, num total de 10 dentes.

RAIZ		M	MV	ML	D
	NORMAL	0	0	0	0
POLPA	FIBROSE	0	0	0	0
CORONÁRIA	INFLAMAÇÃO	0	0	0	0
	NECROSE	10	10	10	10
POLPA	NORMAL	0	0	0	0
RADI CULAR	FIBROSE	0	0	0	0
1/3 CERV.	INFLAMAÇÃO	0	0	0	1
	NECROSE	10	10	10	9
POLPA	NORMAL	0	0	0	0
RADI CULAR	FIBROSE	0	0	1	2
1/3 MÉDIO	INFLAMAÇÃO	1	0	0	0
	NECROSE	9	10	9	8
POLPA	NORMAL	0	0	0	0
RADI CULAR	FIBROSE	5	0	1	2
1/3 APIC.	INFLAMAÇÃO	1	0	0	1
	NECROSE	4	10	9	7
	NORMAL	0	0	0	1
PERI APICE	HI PERCELULARIDADE	7	0	2	2
	MICRO-ABSCESSO	3	10	8	3
	ABSCESSO	0	0	0	4

28 DIAS - CONTROLE

RAIZ MESIAL

Em todos os casos, após a exposição pulpar havia necrose do terço apical da polpa radicular. O periápice estava hipercelularizado em cinco casos (50%) e em cinco (50%) estava com acúmulo de células inflamatórias predominantemente polimorfonucleadas caracterizando microabscesso (Figs. 41 e 42, Tab. 7).

Em 100% dos casos havia reabsorção óssea no fundo do alvéolo. Áreas de reabsorção radicular na região cervical e dentina de reparação foram observadas em oito casos (80%).

RAIZ MÉLIO-VESTIBULAR

Em todos os casos, a raiz mélio-vestibular mostrava a polpa radicular necrosada e o periápice com microabscesso (Fig. 43, Tab 7). Reabsorção óssea no fundo do alvéolo e reabsorção radicular na região cervical foram observados em todos os casos. Dentina de reparação ocorreu em três casos (30%).

RAIZ MÉLIO-LINGUAL

Os resultados foram semelhantes aos descritos para a raiz mélio-vestibular (Fig. 44, Tab. 7). Áreas de reabsorção óssea no septo interradicular, entre as raízes mélio-vestibular e mélio-lingual, foram observadas em todos os casos.

RAIZ DISTAL

Em sete casos (70%) a necrose estendeu-se até o terço apical da polpa radicular, e nestes casos o periápice estava com microabscesso em dois (20%) (Fig. 45), e acúmulo de células inflamatórias polimorfonucleadas, caracterizando abscesso em cinco casos (50%) (Figs. 46 e 47, Tab. 7). Dentina de reparação foi observada em cinco casos (50%). Áreas de reabsorção radicular na região cervical e reabsorção óssea no fundo do alvéolo ocorreram em cinco (50%) e oito (80%) casos respectivamente.

Em resumo, no período de 28 dias a polpa radicular da raiz mesial estava necrosada em todos os casos, e o periápice hiper celularizado ou com microabscesso. No periápice das raízes mesio-vestibular e mesio-lingual havia microabscesso em todos os casos. Na raiz distal a polpa radicular do terço apical estava necrosada em sete (70%). O periápice estava hiper celularizado em três casos (30%), com microabscesso em dois (20%) e com abscesso em cinco (50%).

RAIZ MESIAL

A polpa radicular estava necrosada em nove raízes e em uma raiz a polpa do terço apical estava fibrosada (Fig. 50). Neste caso o cemento celular mostrou-se vital caracterizado pela presença dos cementócitos (Fig. 51). Nas raízes em que toda a polpa estava necrosada, o cemento celular apresentou lacunas deixadas pela necrose dos cementócitos (Fig. 49). O periápice estava hipercelularizado em dois casos (20%) (Fig. 50), com microabscesso em 7 casos (70%) e em 1 caso com abscesso (Fig. 48, Tab 8).

Áreas de reabsorção radicular na região cervical ocorreram em 70% dos casos. Reabsorção óssea no fundo do alvéolo foi observada em oito casos (80%), e houve formação de dentina de reparação em 60% dos casos.

RAIZ MÉSIO-VESTIBULAR

A necrose do terço apical da polpa radicular ocorreu em nove casos (90%), com formação de microabscesso no periápice destas raízes. Em um caso havia formação de grande quantidade de dentina de reparação (Fig. 52), e neste caso a polpa radicular dos terços médio e apical estavam normais (Fig. 53, Tab. 8).

Em nove casos (90%) havia reabsorção óssea no fundo do alvéolo. Dentina de reparação ocorreu em cinco casos (50%). Áreas de reabsorção radicular na região cervical foram observadas em todos os

CASOS.

RAIZ MÉSIO-LINGUAL

A polpa radicular no terço apical estava necrosada em nove casos (90%) e havia formação de microabscesso no periápice de sete casos (70%) (Fig. 54, Tab. 8).

Dentina de reparação foi observada em seis casos (60%). Áreas de reabsorção radicular na região cervical, e reabsorção óssea no fundo do alvéolo ocorreram em quatro (40%) e oito (80%) casos respectivamente.

RAIZ DISTAL

Na raiz distal o terço apical da polpa radicular estava necrosado em nove casos (90%). O periápice estava hipercelularizado em três casos (30%), e com microabscesso em seis (60%) (Fig. 55, Tab. 8).

Áreas de reabsorção óssea no fundo do alvéolo foram observadas em nove casos (90%) e dentina de reparação ocorreu em sete casos (70%). Nesta raiz não foi observada áreas de reabsorção radicular.

Em resumo, 28 dias após a exposição pulpar, a polpa radicular da raiz mesial estava necrosada em todos os casos, e no periápice havia microabscesso em sete casos (70%). Em um caso a lesão apical foi considerada abscesso. Na raiz mesio-vestibular a polpa radicular estava necrosada, e o periápice com microabscesso em nove casos (90%). Na raiz mesio-lingual a necrose da polpa do terço apical ocorreu em nove casos (90%), e o periápice mostrava-se com microabscesso em sete casos (70%). A polpa radicular do terço apical da raiz distal estava necrosada em nove casos (90%). O periápice estava normal em um, hipercelularizado em três (30%) e com microabscesso em seis casos (60%).

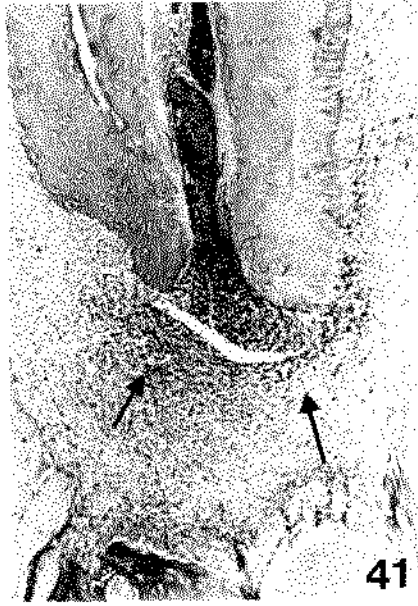
Figuras 41, 42, 43 e 44 - 1º molar inferior de rato grupo controle, 28 dias após a exposição pulpar.

Fig. 41 - Região periapical da raiz mesial mostrando polpa radicular necrosada, e acúmulo de células inflamatórias no corno pulpar. Na região periapical há microabscesso (setas). H & E. 60X.

Fig. 42 - Detalhe da figura anterior mostrando o periápice infiltrado por polimorfonucleares e cemento celular apresentando lacunas, caracterizando necrose dos cementoblastos (setas). H & E. 160X.

Fig. 43 - Raiz méso-vestibular com polpa radicular necrosada e microabscesso periapical (setas). H & E. 60X.

Fig. 44 - Região periapical da raiz méso-lingual com polpa radicular necrosada e microabscesso no periápice (setas). H & E. 60X.

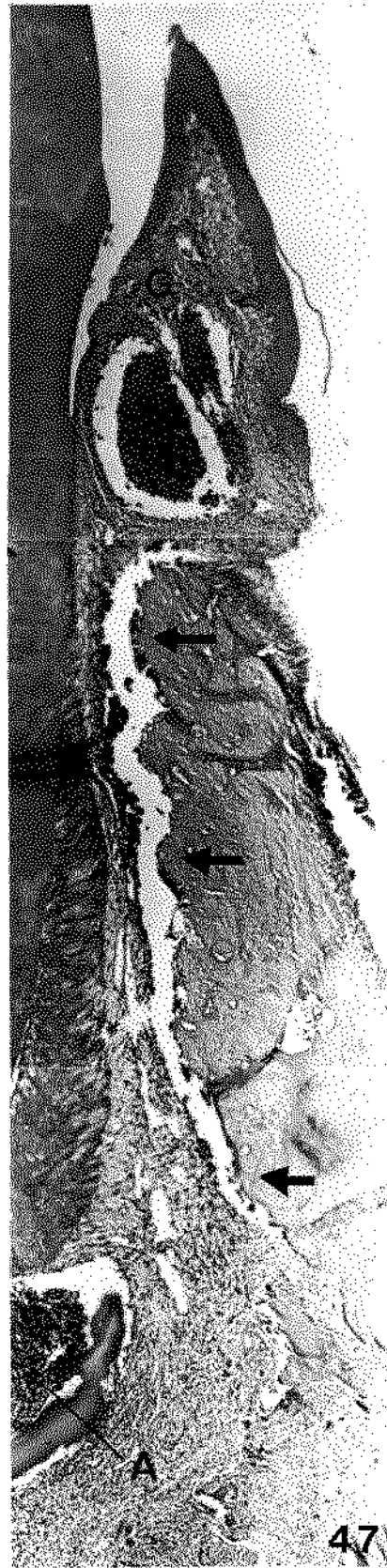


Figuras 45, 46 e 47 - 1º molar inferior de rato do gr controle, 28 dias após a exposição pulpar.

Fig. 45 - Periápice da raiz distal com forame apical em fo de delta e acúmulo de células inflamatórias na região periapical. H & E. 60X.

Fig. 46 - Região periapical da raiz distal mostrando pol necrosada e intenso acúmulo de polimorfonucleares no periápi caracterizando abscesso. H & E. 60X.

Fig. 47 - Face lingual da raiz distal mostrando absces periapical (A) e trajeto de drenagem adjacente ao tecido óss alveolar (setas), com acúmulo de polimorfonucleares na gengiva (G) H & E. 60X.



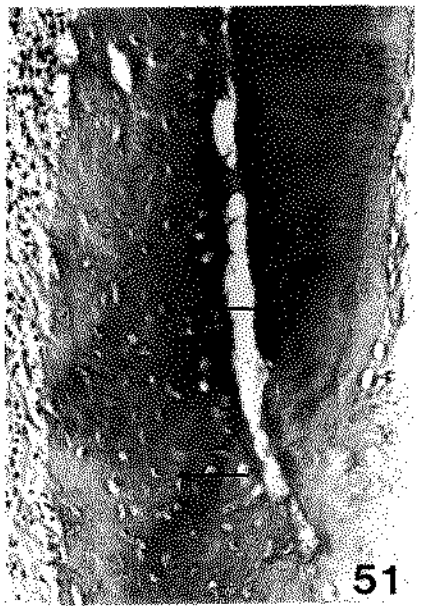
Figuras 48, 49, 50 e 51 - Raiz mesial do 1º molar inferior rato tratado com ciclosporina (CyA), 28 dias após a exposição pulpar

Fig. 48 - Região periapical da raiz mesial com polpa necrosada e acúmulo de células inflamatórias e periápice com abscessos (setas). H & E. 60X.

Fig. 49 - Terço apical da raiz mostrando cemento celular e cementoplastos, caracterizando necrose do cemento (setas). Polpa está necrosada e o ligamento periodontal com poucas células inflamatórias. H & E. 160X.

Fig. 50 - Periápice da raiz mesial mostrando colo pulpáreo vital (V) e tecido periapical próximo ao forame apical hipercelularizado. H & E. 60X.

Fig. 51 - Terço apical da raiz, mostrando cemento celular com vitalidade, caracterizado pela presença dos núcleos dos cementócitos (setas). H & E. 160X.



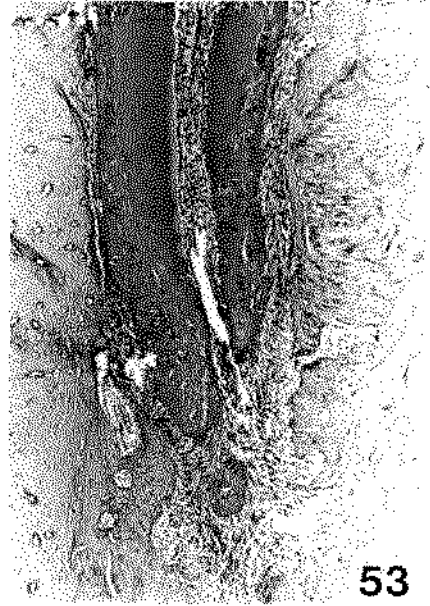
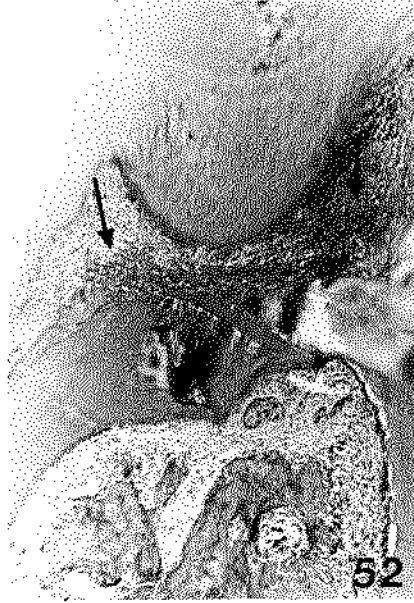
Figuras 52, 53, 54 e 55 - 1º molar inferior de rato tratado com ciclosporina (CyA), 28 dias após a exposição pulpar.

Fig. 52 - Polpa coronária da raiz mesio-vestibular mesio-lingual mostrando grande quantidade de dentina de reparação (setas). H & E. 60X.

Fig. 53 - Raiz mesio-vestibular apresentando polpa radicular e região periapical com características normais. H & E. 60X.

Fig. 54 - Raiz mesio-lingual com canal lateral mostrando polpa necrosada e acúmulo de polimorfonucleares no ligamento periodontal (setas). H & E. 160X.

Fig. 55 - Região periapical da raiz distal com polpa radicular necrosada e microabscesso no periápice. O cemento celular está necrosado. H & E. 60X.



TAB. - 7. Características microscópicas da polpa coronária, polpa radicular e periápice das raízes do 1º molar inferior de rato do grupo controle, 28 dias após a exposição pulpar. (M) raiz mesial, (MV) raiz méso-vestibular, (ML) raiz méso-lingual e (D) raiz distal. Os dados correspondem a 5 animais, num total de 10 dentes.

RAIZ		M	MV	ML	D
	NORMAL	0	0	0	0
POLPA	FIBROSE	0	0	0	0
CORONÁRIA	INFLAMAÇÃO	0	0	0	0
	NECROSE	10	10	10	10
POLPA	NORMAL	0	0	0	0
RADI CULAR	FIBROSE	0	0	0	0
1/3 CERV.	INFLAMAÇÃO	0	0	0	0
	NECROSE	10	10	10	10
POLPA	NORMAL	0	0	0	0
RADI CULAR	FIBROSE	0	0	0	0
1/3 MÉDIO	INFLAMAÇÃO	0	0	0	0
	NECROSE	10	10	10	10
POLPA	NORMAL	0	0	0	0
RADI CULAR	FIBROSE	0	0	0	3
1/3 APIC.	INFLAMAÇÃO	0	0	0	0
	NECROSE	10	10	10	7
	NORMAL	0	0	0	0
PERI APICE	HIPERCELULARIDADE	5	0	0	3
	MICRO-ABSCESSO	5	10	10	2
	ABSCESSO	0	0	0	5

TAB. - 8. Características microscópicas da polpa coronária, polpa radicular e periápice das raízes do 1º molar inferior de rato tratado com ciclosporina (CyA), 28 dias após a exposição pulpar. (M) raiz mesial, (MV) raiz méso-vestibular, (ML) raiz méso-lingual e (D) raiz distal. Os dados correspondem a 5 animais, num total de 10 dentes.

RAIZ		M	MV	ML	D
	NORMAL	0	0	0	0
POLPA	FIBROSE	0	0	0	1
CORONÁRIA	INFLAMAÇÃO	0	0	0	0
	NECROSE	10	10	10	9
POLPA	NORMAL	0	0	0	0
RADICULAR	FIBROSE	0	1	0	1
1/3 CERV.	INFLAMAÇÃO	0	0	0	0
	NECROSE	10	9	10	9
POLPA	NORMAL	0	1	0	0
RADICULAR	FIBROSE	0	0	1	1
1/3 MÉDIO	INFLAMAÇÃO	0	0	0	0
	NECROSE	10	9	9	9
POLPA	NORMAL	0	1	0	1
RADICULAR	FIBROSE	1	0	1	0
1/3 APIC.	INFLAMAÇÃO	0	0	0	0
	NECROSE	9	9	9	9
	NORMAL	0	1	0	1
PERIÁPICE	HIPERCELULARIDADE	2	0	3	3
	MICRO-ABSCESSO	7	9	7	6
	ABSCESSO	1	0	0	0

DISCUSSÃO

DISCUSSÃO

A ciclosporina age primeiramente nos linfócitos T inibindo a expressão de IL-2 a nível de transcrição do RNA mensageiro (THOMAS & GORDON 1986). Indiretamente interfere no metabolismo de outras linfocinas, assim como nas células B, macrófagos, fibroblastos e outras células do tecido conjuntivo. Um dos efeitos colaterais da ciclosporina é a hiperplasia gengival (RATEITSCHAK-PLUS e cols. 1983, ROSTOCK e cols. 1986). Trabalhos experimentais sugerem que a ciclosporina estimula ou pelo menos não retarda a formação de tecido de granulação (BARTOLD e cols. 1989, EISINGER & SHEIL 1985). NOBUHARA e cols. (1992) demonstraram que dentes com polpa vital ou parcialmente necrosada apresentam poucos polimorfonucleares (PMN) em tecidos periapicais quando sofreram instrumentação endodôntica excessiva seguido da administração de dexametasona. O modelo usado neste trabalho permite observar o processo de fibrose pulpar que ocorre em consequência da exposição pulpar e que pode ser mediado por fibroblastos. Fibroblastos contendo fibrilas de colágeno no citoplasma foram descritos em vários tecidos com alto "turnover" de colágeno, e ainda não foram observados na polpa normal (GRIFFIN & HARRIS 1966, HARRIS & GRIFFIN 1967). Em um caso de pulpíte humana de muitos examinados, foram observados fibroblatos com fibrilas de colágeno fagocitadas em áreas adjacentes à inflamação (TORNECK 1978).

Polpa normal tem linfócitos T helper e citotóxico, macrófagos, mas não tem linfócitos B, isto verificado por marcadores de membrana celular (JONTELL e cols. 1987). Estes mesmos autores

também demonstraram presença de células dendríticas capazes de apresentar antígenos na região sub-odontoblástica, sugerindo que estas células na polpa teriam função semelhante a das células de Langerhans na pele. Estes dados sugerem que linfócitos T participam da resposta inicial imunológica da polpa.

É razoável considerar que inflamações mediadas por células T sejam parcialmente bloqueadas pela ciclosporina A (CyA). Em ratos, a CyA na dosagem de 5 mg/kg (BURCKHARDT & GUGGENHEIN 1979) inibe as células T, o que foi confirmado neste trabalho nas reações de hipersensibilidade provocadas pelo DNCB (SPOLIDORIO 1992). Estudos preliminares em nosso laboratório também indicam que nesta dosagem 100% dos ratos apresentam hiperplasia gengival depois de 45 dias.

São controvertidos os efeitos da CyA nas reações inflamatórias não imunes provocadas pela carragenina. Quando injetada na pata de rato, a CyA não interferiu na resposta inflamatória (BOTTCHER e cols. 1990). De acordo com NEMLANDER e cols. (1983) a CyA não diminui a migração de células inflamatórias. Na pleura de ratos inibiu a permeabilidade vascular, migração celular e produção de PGE_2 , leucotrienas e fosfolipase A_2 (BOTTCHER e cols. 1990).

A polpa dental quando exposta ao meio bucal é contaminada por bactérias e invariavelmente sofre necrose, com o desenvolvimento de lesões no periápice (KAKEHASHI e cols. 1965). A inflamação da polpa de rato nestas condições deve ser pelo menos em parte mediada por fatores imunes, visto que os agentes agressores, basicamente produtos bacterianos, são substâncias antigênicas.

Experimentos em humanos e animais durante os últimos 15 anos têm mostrado que os materiais restauradores causam pouca ou nenhuma

irritação na polpa, desde que bactérias não estejam presentes nas margens das restaurações (BERGENHOLTZ 1990). A quantidade e variedade de bactérias presentes num canal contaminado é muito grande. No entanto os tipos encontrados num mesmo canal são limitados, geralmente entre 3 a 6 espécies (TRONSTAD 1992). TANI e cols. (1992) estudaram as propriedades patológicas das 10 mais frequentes bactérias presentes num canal contaminado e demonstraram que todas as bactérias testadas induzem migração de monócitos e mitose em células B. Entretanto todas as espécies testadas excluindo, *Bacterioides oralis*, foram pobres em mitose de células T.

WAYMAN e cols. (1992) examinaram 58 lesões periapicais de humanos, A cultura foi positiva para presença de bactérias em 51 casos embora as bactérias tenham sido observadas ao exame histológico em somente 8 casos. Endotoxinas e bactérias gram-negativas têm importante papel no desenvolvimento de lesões periapicais experimental em ratos (YAMASAKI e cols. 1992).

Lesões periapicais sintomáticas apresentam altos níveis de interleucina I-B quando comparadas com lesões assintomáticas (LIM e cols. 1992). Não é conhecido o papel das linfocinas, particularmente IL-2 nos mecanismos de defesa da polpa dental. Foi demonstrado que metabólitos do ácido aracônico são sintetizados pela polpa de rato inflamada (OKIJI e cols. 1989). Linfócitos T estão presentes em polpas normais e inflamadas (MANGKORNKARN e cols. 1991).

WALLSTROM e cols. (1993) demonstraram que o desenvolvimento de lesões periapicais não é totalmente dependente da presença de linfócitos T.

No periápice da maioria das raízes estudadas houve aumento de

área ocupada pelo ligamento periodontal devido a reabsorção óssea. Esta reabsorção estava associada a osteoclastos, áreas de reabsorção e degradação de cimento e dentina associadas a acúmulo de neutrófilos.

Pequenas áreas de reabsorção são observadas no osso, particularmente interradicular e da parede vestibular, e na superfície externa da raiz. As reabsorções foram observadas principalmente na região cervical, a partir de 4 dias após a exposição pulpar, e provavelmente estão relacionadas ao trauma ocorrido durante a manipulação do dente. A presença de células mononucleadas, multinucleadas e polimorfonucleadas neste período foi assim interpretada. A reabsorção é mediada por células multinucleadas na superfície externa da raiz, e a lacuna preenchida posteriormente por tecido fibroso, com as células mononucleadas (cementoblastos) que sintetizam material cementóide sobre a superfície da dentina. A necrose pulpar facilita a penetração de antígenos bacterianos pelos canaliculos dentinários, provocando acúmulo de neutrófilos na superfície da dentina, dificultando a formação de material cementóide.

Antígenos bacterianos ou não bacterianos introduzidos no canal radicular induzem a síntese de anticorpos no sangue (BARNES & LANGELAND 1966).

A metodologia utilizada não avaliou diretamente a presença de linfócitos T ou as atividades das linfocinas, mas permitiu verificar microscopicamente a evolução das alterações pulpares, não apenas na área exposta, mas em todo o dente.

A exposição pulpar do primeiro molar inferior na fóssula mesial da superfície oclusal, leva progressivamente à necrose de toda

a polpa. No período de 7 dias após a exposição pulpar, houve necrose e desorganização da polpa coronária e terço cervical da polpa radicular da raiz mesial. Logo abaixo do tecido necrótico houve acúmulo de células inflamatórias polimorfonucleadas e em seguida evidências de fibrose. A presença desta barreira de neutrófilos subjacente ao tecido necrótico provavelmente dificulta a rápida difusão de bactérias para o terço apical.

A necrose estendeu-se envolvendo a polpa coronária das raízes méso-vestibular e méso-lingual e a isquemia provocou necrose por coagulação da polpa radicular raízes, que adquiriam aspecto de "cidade vazia". Este processo iniciou pelos canais méso-vestibular e méso-lingual, devido ao menor diâmetro dos canais radiculares.

Algumas alterações que atingem a polpa após a exposição são oriundas da infiltração por células inflamatórias, outras, como a hialinização e diminuição do número de células são degenerativas e possivelmente da mesma natureza das que ocorrem após trauma e envelhecimento natural do dente. Com a idade os vasos sanguíneos sofrem arteriosclerose com calcificações distróficas, que também ocorre com as fibras nervosas, e estas são provavelmente as primeiras etapas de degeneração pulpar. Nestas condições o processo de fibrose da polpa é acelerado e isto pode ser observado nas regiões subjacentes a superfície necrótica.

Após 14 dias a necrose atingiu, em alguns casos, o terço apical das raízes. Este processo foi observado com maior frequência na raiz méso-vestibular e atingiu 70% dos casos, tanto no grupo controle como no experimental. No periápice da raiz méso-vestibular geralmente havia acúmulo de neutrófilos, caracterizando microabscesso. Nas

raízes méso-lingual e distal a formação de microabscesso periapical foi observado em menor número de casos, e na raiz mesial não foi observado microabscesso no periápice neste período, mesmo quando a polpa radicular do terço apical estava necrosada.

21 dias após a exposição, a polpa radicular do terço apical das raízes méso-vestibular e méso-lingual estavam necrosadas em todos os casos, com formação de microabscesso periapical nas raízes méso-vestibular e em 80% das raízes méso-lingual. Na raiz mesial o periápice estava predominantemente hipercelularizado.

Na raiz distal do grupo controle a necrose atingiu o terço apical em 2 casos. No periápice dessas raízes havia acúmulo de neutrófilos caracterizando abscesso apical. No grupo experimental a necrose atingiu o terço apical em 7 casos, sendo que em 3 o periápice apresentava-se com microabscesso e em 4 casos com abscesso periapical.

Após 28 dias da exposição pulpar, na grande maioria dos casos a polpa radicular do terço apical estava necrosada em todas as raízes. No entanto não foi observado aumento das lesões periapicais nas raízes méso-vestibular e méso-lingual, permanecendo com acúmulo de polimorfonucleares próximo a abertura do forame apical, caracterizando microabscesso.

No periápice da raiz mesial o aspecto predominante foi microabscesso, mas em uma raiz do grupo tratado com ciclosporina havia formação de abscesso periapical. Na raiz distal observava-se em 5 casos do grupo controle grande acúmulo de células inflamatórias no periápice caracterizando abscesso, e no grupo tratado com ciclosporina o aspecto predominante foi de microabscesso não ocorrendo formação de

abscesso em nenhuma raiz.

Estes dados sugerem que a intensidade da lesão periapical tem relação com o diâmetro do canal radicular e do forame apical.

As raízes do 1º molar inferior do rato têm diâmetros diferentes. As raízes mesio-vestibular e mesio-lingual são as que têm menor diâmetro, seguido da mesial, e da raiz distal que apresenta o canal mais amplo.

Em humanos os abscessos periapicais são mais frequentes em crianças, envolvendo dentes com forames amplos e raízes incompletamente formadas. O forame amplo permite que toxinas bacterianas provenientes do canal, atinjam em maior quantidade e em maior área os tecidos periapicais. No caso particular do molar inferior do rato, a raiz distal constitui-se num bom modelo para estudo dos abscessos.

Foram observados abscessos periapicais em 11 raízes distais (27,5% nos períodos de 21 e 28 dias, nos grupos controle e tratado com ciclosporina. Nas raízes mesio-vestibular e mesio-lingual havia formação de abscesso e na raiz mesial ocorreu somente em um caso. Na raiz distal o processo é mais lento provavelmente devido ao maior diâmetro do canal, permitindo que a polpa radicular resista por tempo maior às alterações provocadas pela inflamação. No entanto, quando a capacidade de destruição supera o poder de defesa da polpa, ocorre uma grande reação nos tecidos periapicais de grande acúmulo de polimorfonucleares no periápice caracterizando abscesso periapical.

Dos 11 casos em que houve formação de abscesso periapical, 2 apresentaram drenagem ocorrendo pelo tecido gengival.

A drenagem de abscessos ocorre por vias que dependem de força

da gravidade, localização do ápice radicular e da organização óssea da região. Pode-se dizer que o ligamento periodontal é a via mais frágil para a drenagem do abscesso. Isto em parte deve ser devido a espessura das tábuas ósseas vestibular e lingual da mandíbula de rato, e particularmente pela presença do incisivo inferior na base da mandíbula, tornando esta via quase que intransponível.

Cistos periapicais são frequentes em humanos. Em ratos são raramente descritos (TAGGER 1973), e isto pode ser confirmado por nossos estudos. Neste trabalho, restos epiteliais foram observados principalmente no ligamento periodontal entre as raízes mediais. Figuras ocasionais de mitose foram observadas nas células epiteliais, mas sem a formação de estruturas císticas. Os restos epiteliais de Malassez estão presentes no ligamento periodontal na região de furca e não no terço apical. Tempos mais prolongados são necessários para determinar a participação destas células epiteliais nas lesões periapicais de ratos.

Dentina de reparação foi observada principalmente nas raízes mesial e distal, aparecendo na maioria das vezes adjacente à parede dentinária no terço apical, nestes casos apresentava-se com aspecto irregular e coloração basófila. Esta camada de dentina de reparação estava presente nos casos em que a polpa estava vital. Isto sugere que a presença deste material dentinóide está associado à tentativa de isolar o processo nos casos em que a necrose ocorreu de forma mais lenta.

Em consequência da necrose pulpar houve necrose do cimento celular, caracterizado pela presença de cementoplastos. A necrose do cimento celular geralmente ocorreu mais rapidamente no terço apical

onde a espessura da dentina era menor sendo mais fácil a difusão das toxinas bacterianas através dos canaliculos dentinários. Em alguns casos, no terço cervical havia cementócitos com vitalidade, mesmo após 28 dias da exposição pulpar. Nestes casos a espessura da dentina era maior, dificultando a difusão das toxinas bacterianas. Na grande maioria dos casos em que houve alteração do cemento celular o ligamento periodontal estava normal.

Os resultados indicam que a CyA não modificou as respostas de defesa ou a evolução das alterações pulpares e periapicais. Uma possível diminuição da resposta inflamatória mediada pela CyA facilitaria o estabelecimento destas lesões, o que não ocorreu na polpa ou nos periápices com forame apical mais restrito.

CONCLUSÃO

CONCLUSÃO

Analisando os resultados obtidos pode-se concluir que:

A imunossupressão provocada pela ciclosporina não modificou a evolução das alterações pulpares e periapicais das raízes dos primeiros molares inferiores de ratos, após a exposição pulpar ao meio bucal.

Apesar de não ter sido objetivo do trabalho, foi observado que a intensidade da inflamação periapical estava correlacionada com os diâmetros do canal radicular e do forame apical. Abscessos periapicais foram mais frequentes na raiz distal, que apresenta canal radicular e forame apical mais amplos que as demais raízes.

RESUMO

RESUMO

As polpas coronárias dos primeiros molares inferiores de 20 ratos normais e 20 tratados com ciclosporina A (CyA) foram expostas ao meio bucal com auxílio de broca cone-invertido n° 33 1/2. A imunossupressão foi provocada pela injeção diária, via intraperitoneal, de CyA na dose de 10 mg/kg de peso corporal durante todo o período experimental.

Cinco animais de cada grupo foram sacrificados após 7, 14, 21 e 28 dias da exposição pulpar. As mandíbulas foram fixadas em formol a 10%, descalcificadas em ácido tricloroacético a 6% e incluídas em parafina. Cortes semi-seriados de 7 μ m de espessura, no sentido vestibulo-lingual, foram corados com hematoxilina e eosina.

Em todos os períodos estudados, as alterações pulpares e periapicais foram semelhantes nos dois grupos, sugerindo que a imunossupressão provocada pela CyA não modificou a evolução das lesões.

A intensidade da inflamação periapical estava correlacionada com os diâmetros do canal radicular e do forame apical. Abscessos periapicais foram mais frequentes na raiz distal, que apresenta canal radicular e forame apical mais amplos que as demais raízes. A via preferencial de drenagem dos abscessos foi através da gengiva.

SUMMARY

SUMMARY

Development of Pulpal and Periapical Lesions in Normal and Immunosuppressed Rats

The coronary pulps of the first lower molars of 20 normal and 20 cyclosporin A treated rats were exposed with the help of a n° 33 1/2 inverted bur. Cyclosporin A was injected intraperitoneally in a daily dose of 10 mg/kg of body weight during the experimental period.

Five animals of each group were killed at 7, 14, 21 and 28 days after the pulp exposure. The mandibles were fixed in 10% formalin, decalcified in 6% trichloroacetic acid and embedded in paraffin. The specimens were sectioned sagittally at a thickness of 7 μ m and stained with hematoxylin and eosin.

The pulpal and periapical lesions were similar for both normal and CyA treated rats in all studied periods, indicating that the immunosuppression did not alter the evolution of the inflammatory process.

There was a correlation between the diameters of the root canal and apical foramen with the severity of the periapical lesions. Periapical abscesses occurred more frequently in the distal root, that presents a wider canal and apical foramen than the other roots. It was also observed that most of the periapical abscesses drained through the gingiva.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ANDREWS, M. & FARNHAM, S. Brain abscess secondary to dental infection. *Ger. Dent.*, 38: 224-225, 1990.
- ARAÚJO, N.S.; ARAÚJO, V.C.; ZELANTE, F.; FRANCO, B.R.; BRYN, A.L. & ALVES, M.P. Lesão periapical experimental em ratos. *Rev. Ass. Paul. Cirurg. Dent.*, 37: 263-270, 1983.
- BARNES, G.W. & LANGELAND, K. Antibody formation in primates following introduction of antigens into the root canal. *J. Dent. Res.*, 45: 1111-1114, 1966.
- BARTOLD, P. M.; HAY, S. & ROBERTS, B. V. Effect of cyclosporin-A on connective tissue deposition in experimental inflammatory lesion. *MATRIX*, 9: 293-300, 1989.
- BENEZRA, D. Evaluation of conventional therapy versus cyclosporine A in Behçet's syndrome. *Transplant. Proced.*, 20: 136-143, 1988.
- BENNETT, J.A. & CHRISTIAN, T.M. Cyclosporine-induced gingival hyperplasia: case report and literature review. *JADA*, 111: 272-273, 1985.
- BERGENHOLTZ, G. Pathogenic mechanisms in pulpal disease. *J. Endodont.*, 16: 98-101, 1990.

- BOTTCHEK, W.; WANNER, K. & PIGNAT, W. Anti-inflammatory effects of cyclosporin A (CSA) in carrageenan - induced pleurisy in rats. Agents and Actions, 29: 105-107, 1990.
- BURCKHARDT, J.J. & GUGGENHEIN, B. Cyclosporin A: "in vivo" and "in vitro" suppression of rat T-lymphocyte function. Immunology, 36: 753-757, 1979.
- CALNE, R.Y.; ROLLES, K.; WHITE, D.J.G.; THIRU, J., EVANS, D.B.; HENDERSON, R.; HAMILTON, O.L.; BOONE, U.; McMASTER, P.; GIBBY, O. & WILLIAMS, R. Cyclosporin A in clinical organ grafting. Transplant. Proced., 13: 349-358, 1981.
- CORSINI, A.C.; BELLUCI, S.B. & COSTA, M.G. A simple method of evaluating delayed type of hypersensitivity in mice. J. Immunol. Methods, 30: 195-200, 1979.
- DALEY, T.D. & WYSOCKI, G.P. Cyclosporine therapy. J. Periodontol., 55: 708-712, 1984.
- DAVIES, H.T. & CARR, R.J. Osteomyelitis of the mandible: a complication of routine dental extractions in alcoholics. Br.J.Oral Maxillofac. Surg., 28: 185-188, 1990.
- EISINGER, D. R. & SHEIL, A. G. R. A comparison of the effects of cyclosporin-A and standard agents on primary wound healing in the rat. Surg. Gynecol. Obstet. 160: 135-138, 1985.

- ERAUSQUIN, J. & MURUZABAL, M. A method for root canal treatment in the molar of the rat. Oral Surg. Oral Med. and Oral Path., 24: 540-546, 1967a.
- ERAUSQUIN, J. & MURUZABAL, M. Root canal fillings with zinc oxide-eugenol cement in the rat molar. Oral Surg. Oral Med. and Oral Path., 24: 547-558, 1967b.
- ERAUSQUIN, J. & MURUZABAL, M. Tissue reaction to root canal cements in the rat molar. Oral Surg. Oral Med. and Oral Path., 26: 360-373, 1967c.
- ERAUSQUIN, J. & MURUZABAL, M. Necrosis of cementum induced by root canal treatments in the molar teeth of rats. Archs. Oral Biol., 12: 1123-1132, 1967d.
- ERAUSQUIN, J. & MURUZABAL, M. Evolution of blood clot after root canal treatment in rat molars. J. Dent. Res., 47: 34-40, 1968.
- FAWZI, M.I.; SHKLAR, G. & KRAKOW, A.A. The effect of radiation on the response of dental pulp to operative and endodontic procedures: An experimental study. Oral Surg. Oral Med. and Oral Path., 59: 405-413, 1985.
- FISHEL, R. Cyclosporine - A: impairs wound - healing in rats. J. Surg. Res., 34: 572-575, 1983.

- FUKUSHIMA, H.; UAMAMOTO, K.; HIROHATA, K.; SAGAWA, H.; LEUNG, K-P.
& WALKER, C.B. Localization and identification of root canal
bacteria in clinically asymptomatic periapical pathosis. J.
Endodont., 16: 534-538, 1990.

- GOTO, T.; KINO, T. & HATANAKA, H. Discovery of FK506 a novel
imunossuppressant isolated from Streptomyces tsukubaensis.
Transplant. Proced. 19 (suppl. 6): 4, 1987.

- GREEN, C. J. Immunosuppression with cyclosporin A: a review. Diagn.
Histopathol., 4: 157-174, 1981.

- GRIFFIN, C.J. & HARRIS, R. Ultrastructure of collagen fibrils and
fibroblasts of the developing human dental pulp. Archs. Oral
Biol., 11: 659-666, 1966.

- HARRIS, R. & GRIFFIN, C.J. Histogenesis of fibroblasts in the
human dental pulp. Archs. Oral Biol., 12: 459-468, 1967.

- HOLBROOK, W.P. Bacterial infections of oral soft tissues. Curr
Opinion in Dentistry, 1: 404-410, 1991.

- HUANG, C.; MING, K.L. & MAN, T.F. Hepatitis B liver disease in
cyclosporine treatment renal allograft recipients.
Transplantation, 49: 540-544, 1990.

- JOHANNESSEN, A.C. Esterase-positive inflammatory cells in human periapical lesions. J. Endodont., 12: 284-288, 1986.
- JONTELL, M.; GUNRAJ, M. & BERGENHOLTZ, G. Immunocompetent cells in normal dental pulp. J. Dent. Res., 66: 1149-1153, 1987.
- KAKEHASHI, S.; STANLEY, H.R. & FITZGERALD, R.J. The effects of surgical exposures of dental pulps in germ-free and conventional laboratory rats. Oral Surg. Oral Med. and Oral Path., 20: 340-349, 1965.
- KANITAKIS, J. & THIVOLET, J. Cyclosporine. Archs. Dermatol., 126: 369-375, 1990.
- KIMBALL, M.P.; KERMAN, H.R. & KAHAN, D. Sensitivity of intracellular signals responsible for cell cycle progression to cyclosporine. Transplantation, 49: 186-191, 1990.
- KLOTZ, M.D.; GERSTEIN, H. & BAHN, A.N. Bacteremia after topical use of prednisolone in infected pulps. JADA, 71: 871-875, 1965.
- KOPP, W. & SCHWARTING, R. Differentiation of T lymphocyte subpopulations, macrophages and HLA-DR restricted cells of apical granulation tissue. J. Endodont., 15: 72-75, 1989.

- KORZEN, B.H.; KRAKOW, A.A. & GREEN, D.B. Pulpal and periapical tissue responses in conventional and monoinfected gnotobiotic rats. Oral Surg. Oral Med. and Oral Path., 37: 783-802, 1974.

- LIM, G.; TORABINEJAD, M.; KETTERING, J.; LINKHART, T. & FINKLEMAN, R. Concentration of interleukin I-B in symptomatic and asymptomatic human periradicular lesions. J. Endodont., 18: 189, 1992.

- LOBARINHAS, S.; ARAUJO, N.S. & ARAUJO, V.S. Estudo histológico da região periapical de molares de ratos. Rev. Ass. Paul. Cirurg. Dent., 41: 138-143, 1987.

- MANGKORNKARN, C.; STEINER, J.C.; BOHMAN, R. & LINDEMANN, R.A. Flow cytometric analysis of human dental pulp. J. Endodont., 17: 49-53, 1991.

- MIHATSCH, M.J.; RYFFEL, B.; HERMLE, M.; BRUNNER, F.P. & THIEL, G. Morphology of cyclosporine nephrotoxicity in the rat. Clin. Nephrol., 25: 52-58, 1986.

- MOLLOY, D. Comparative tissue tolerance of a new endodontic sealer. Oral Surg. Oral Med. and Oral Path., 73: 490-493, 1992.

- NEMLANDER, A.; AHONEN, J.; WIKTOROWICZ, K., WILLEBRAND, E. & HEKALI, R. Effect of cyclosporine on wound healing. Transplantation, 36: 1-6, 1983.

- NIAMONITOS, C.; SHKLAR, G. & KRAKOW, A.A. Effects of vitamin E dietary supplements on the exposed dental pulp in rats. Oral Surg. Oral Med. and Oral Path., 59: 627-636, 1985.

- NOBUHARA, W. K.; CARNES, D. L. & GILLES, J. A. Anti-inflammatory effects of dexamethasone on periapical tissue following endodontic overinstrumentation. J. Endodont., 18: 190, 1992.

- NUSSENBLATT, R.B. & PALLESTINE, A.G. Cyclosporine: immunology, pharmacology and therapeutic uses. Surv. Ophthalmol., 31: 159-169, 1986.

- OKIJI, T.; MORITA, I.; LUNADA, I. & MUROTA, S. Involvement of arachidonic acid metabolites in increase in vascular permeability in experimental dental pulpal inflammation in the rat. Archs. Oral Biol., 34: 523-528, 1989.

- OTA, B. & BRADLEY, M. Side effects of cyclosporine in 100 renal allograft recipients. Transplant. Proced., 15: 3150-3156, 1983.

- PATERSON, R.C. & WATTS, A. Pulp response to, and cariogenicity of, a strain of Streptococcus mutans. Int. Endodon. J., 22: 1-8, 1989.

- PLATZ, K.P.; SOLLINGER, H.W.; HULLETT, D.A.; ECKHOFF, D.E.; EUGUI, E.M. & ALLISON, A.C. R.S. - 61443: a new, potent immunosuppressive agent. Transplantation, 51: 27-31, 1991.

- POWLES, R.L.; CLINK, H.M.; SPENCE, D.; MORGENSTERN, G.; WATSON J.G.; LELBY, P.J.; WOODS, M.; BARRET, A.; JAMESON, B.; SLOANE, J.; LAWLER, S.D.; KAY, H.E.M.; LAWSON, D.; McELWAIN, T.J. & ALEXANDER, P. Cyclosporin A to prevent graft/versus-host disease in man after allogenic bone-marrow transplantation. Lancet I, 327-329, 1980.

- PULVER, W.H.; TAUBMAN, M.A. & SMITH, D.J. Immune components in normal and inflamed human dental pulp. Archs. Oral Biol., 22: 103-111, 1977.

- RATEITSCHAK-PLUS, E.M.; HEFTI, A.; LORTSCHER, R. & THIEL, G. Initial observation that cyclosporin-A induces gingival enlargement in man. J. Clin. Periodont., 10: 237-246, 1983.

- RIED, M.; GIBBONS, D.K.; VAN BUREN, C.T.; FLECHNER, S. & KAHAN, B.P. Cyclosporine levels in human tissue of patients treated for week to one year. Transplant. Proced., 15: 2434-2437, 1983.

- ROBBINS, S.L. ROBBINS PATOLOGIA ESTRUTURAL E FUNCIONAL. 4 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1991, cap. 5.

- ROCHA, M.J.C. Estudo microscópico e imuno-histoquímico dos cistos periodontais apicais de dentes tratados ou não endodonticamente. Sua relação com a regressão não cirúrgica. Bauru, 1991 (Tese de Doutorado - Faculdade de Odontologia de Bauru - USP).

- ROSTOCK, M.H.; FRY, H.R. & TURNER, J.E. Severe gengival overgrowth associated with cyclosporine therapy. J. Periodontol., 57: 294-299, 1986.

- SALLAY, K.; LISTGARTEN, M.; SANAVI, F.; RING, I. & NOWOTONI, A. Bacterial invasion of oral tissues of immunosupressed rats. Infect Immun., 43: 1091-1095, 1984.

- SANAVI, F.; LISTGARTEN, M.A.; BOYD, F., SALLAY, K. & NOWOTNG, A. The colonization and establishment of invading bacteria in periodontium of ligature-treated immunosupressed rats. J. Periodontol., 56: 273-280, 1985.

- SANDOZ LABORATORIES: Sandimmune (cyclosporine) Basel, Switzerland, Sandoz Ltd, 1983.

- SHOVELTON, D.S. The presence and distribution of micro-organisms within non-vital teeth. Br. Dent. J., 117: 101-107, 1984.

- SJOGREN, V. Factors affecting the long term results of endodontic treatment. J. Endodont., 16: 498-504, 1990.

- SPOLIDORIO, L.C. Efeito da ciclosporina sobre o processo de reparo em tecido cutâneo de rato. Piracicaba, 1991 (Tese de Mestrado - Faculdade de Odontologia de Piracicaba - UNICAMP).

- STASHENKO, P. & YU, S.M. T helper and T suppressor cell reversal during the development of induced rat periapical lesions. J. Dent. Res., 68: 830-834, 1989.

- STEINMULLER, D.R. Cyclosporine and organ transplantation. Cleveland clin. Quart, 52: 263-270, 1985.

- STERN, M.H.; DREIZEN, S.; MACKLER, B.F., SELBST, A.G. & LEVY, B.M. Quantitative analysis of cellular composition of human periapical granuloma. J. Endodont., 7: 117-122, 1981.

- SUMRANI, N.B.; DELANEY, V.; DING, Z.; DAVIS, R.; DASKALAKIS, P.; FRIEDMAN, E.A.; KAALID, M.B. & HONG, J.H. Diabetes mellitus after renal transplantation in the cyclosporine. An analysis of risk factors. Transplantation, 51: 343-347, 1991.

- SUTTON, R.B.O. & SMALES, F.C. Cross-sectional study of the effects of immunosuppressive drugs on chronic periodontal disease in man. J. Clin. Periodont., 10: 317-326, 1983.

- TAGGER, M. Behaviour of cementum of rat molars in experimental periapical lesions. J. Dent. Res., 43: 777-778, 1964.

- TAGGER, M. Types of periapical tissue responses to pulp injury. Israel J. Dent., 22: 03-07, 1973.

- TAGGER, M. & MASSLER, M. Periapical tissue reactions after pulp exposure in rat molars. Oral Surg. Oral Med. and Oral Path., 39: 304-317, 1975.

- TANI, N.; TOMINAGA, N.; OSADA, T.; WATANABE, K. & UMEMOTO, T. Immunological activities of bacteria isolated from the root canals of postendodontic teeth with persistent periapical lesions. J. Endont., 18: 58-62, 1992.

- THOMAS, S.E. & GORDON, D.S. Cyclosporine. Sth. Med. J., 79: 205-214, 1986.

- TORABINEJAD, M. & KETTERING, J.D. Identification and relative concentration of B and T lymphocytes in human chronic periapical lesions. J. Endodont., 11: 122-125, 1985.

- TORNECK, C.D. Intracellular destruction of collagen in the human dental pulp. Archs. Oral Biol., 23: 745-747, 1978.

- TRESHAN, J.J.; WHITWORTH, J.A.; SCOGGINS, B.A. & BENETT, W.N. Cyclosporine- induced hypertension in sheep. Transplantation, 49: 144-148, 1990.

- TRONSTAD, L. Recent development in endodontics research. Scand. J. Dent. Res., 100: 52-59, 1992.

- VATHSALA, A.; VERAN, R.; SCHOENBERG, L.; LEWIS, R.M.; VAN BUREN, C.T.; KERMAN, R.H. & KAHAN, B.D. Proteinuria in cyclosporine - treated renal transplant recipients. *Transplantation*, 49: 35-41, 1990.

- WAGNER, H. Cyclosporin - A: mechanism of action. *Transplant. Proced.*, 15: 523-526, 1983.

- WALLSTROM, J.B.; TORABINEJAD, M.; KETTERING, J. & McMILLAN, P. Role of T cells in the pathogenesis of periapical lesions. *Oral Surg. Oral Med. and Oral Path.*, 76: 213-218, 1993.

- WASIK, M.; GORSKI, A.; STEPIEN, S.B. & LAGODZINSKI, Z. Effects of FK-506 versus cyclosporine on human natural and antibody - dependent cytotoxicity reactions in vitro. *Transplantation*, 51: 268-270, 1991.

- WATTS, A. & PATERSON, R.C. Comparison of pulp responses to two different materials in the dog and the rat. *Oral Surg. Oral Med. and Oral Path.*, 52: 648-652, 1981.

- WATTS, A. & PATERSON, R.C. Bacterial contamination and the "toxicity" of materials to the exposed pulp. *Oral Surg. Oral Med. and Oral Path.*, 56: 542-548, 1983.

- WATTS, A. & PATERSON, R.C. Bacterial contamination as a factor influencing the toxicity of materials to the exposed dental pulp. Oral Surg. Oral Med. and Oral Path., 64: 466-474, 1987.

- WAYMAN, B. E.; MURATA, S. M.; ALMEIDA, R. J. & FOWLER, C. B. A bacteriological and histological evaluation of 58 periapical lesions. J. Endodont., 18: 152-155, 1992.

- WISKOTT, E. Sandimmun - The prototype of a new generation of immunosuppressive agents. International Sandoz Gazette, 45, 1983.

- YAMASAKI, M.; NAKANE, A.; KUMAZAWA, M.; HASHIOKA, K.; HORIBA, N. & NAKAMURA, H. Endotoxin and gram-negative bacteria in the rat periapical lesions. J. Endodont., 18: 501-504, 1992.

- YU, S.M. & STASHENKO, P. Identification of inflammatory cells in developing rat periapical lesions. J. Endodont., 13: 535-540, 1987.