

ESTE Exemplar foi devidamente corrigido conforme  
resolução CC76/036/83. Piracicaba, 28 de fevereiro de 1991  
Bello.

\_\_\_\_\_  
MARIA CRISTINA VOLPATO

EFEITOS DE DUAS FORMAS FARMACÊUTICAS DE BETAMETASONA  
SOBRE O PROCESSO DE REPARAÇÃO ALVEOLAR DENTAL.  
ESTUDO HISTOLÓGICO EM RATOS.

Tese apresentada à Faculdade de Odonto-  
logia de Piracicaba da UNICAMP, para ob-  
tenção do grau de Mestre em Ciências -  
Área de Farmacologia.

PIRACICABA

\_\_\_\_\_  
= 1991 =  
\_\_\_\_\_

V888e

13337/BC

---

MARIA CRISTINA VOLPATO

---

EFEITOS DE DUAS FORMAS FARMACÊUTICAS DE BETAMETASONA  
SOBRE O PROCESSO DE REPARAÇÃO ALVEOLAR DENTAL.  
ESTUDO HISTOLÓGICO EM RATOS.

Orientador: Prof. Dr. EDUARDO DIAS DE ANDRADE *em f*

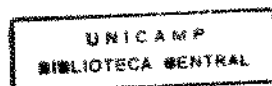
Tese apresentada à Faculdade de Odontologia de Piracicaba da UNICAMP, para obtenção do grau de Mestre em Ciências - Área de Farmacologia.

PIRACICABA

---

= 1991 =

---



A meus pais, JOSÉ e MARIA, pelo amor e  
apoio incondicionais.

A FERNANDO, por COMPARTILHAR todos os projetos  
e ideais (Ecl. 4, 9-12).

## AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Dr. EDUARDO DIAS DE ANDRADE, orientador desta tese, pelo incentivo e confiança demonstrados ao longo deste trabalho.

Aos DOCENTES DO CURSO DE PÓS-GRADUAÇÃO EM FARMACOLOGIA, pela contribuição à minha formação científica.

Ao Prof. Dr. MÁRIO ROBERTO VIZIOLI, pelas excelentes sugestões e auxílio na elaboração das fotomicrografias.

Ao Prof. Dr. CÁSSIO ODNEI GARCIA MUNHOZ, da Área de Histologia e Embriologia, por permitir o uso do micrótomo sob sua responsabilidade.

Aos colegas do Curso de Pós-Graduação, PEDRO LUIZ ROSALEN, MARIA LÚCIA BELLON, GERSON MENDES DE LIMA JÚNIOR, FRANCISCO GROPPPO, SÍLVIA HELENA ELIAS, ROSILENE FERNANDES DA ROCHA e MARILZA APARECIDA STOLF FARHAT, pelo estímulo e colaboração durante a realização deste trabalho.

A Prof<sup>a</sup>. WADED ANTONIO, pela correção do texto.

Ao Sr. LOUIS DRUMMOND PALMER, pela correção do resumo em inglês.

Ao Sr. ALEXANDRE ROCHA ARBEX, do Centro de Processamento de Dados, pela ótima qualidade do trabalho de digitação.

À Sra. SUELI DUARTE DE OLIVEIRA SOLIANI, pela revisão das referências bibliográficas.

As Sras. IVANI ODAS DEMETRIO e MARIA APARECIDA SANTIAGO VARELLO, à Srta. ELIENE APARECIDA ORSINI NARVAES e aos Srs. MESSIAS SALVADOR DE LIMA e PAULO AMARAL, técnicos da Área de Histologia e Embriologia, bem como à Sra. MARIA HELENA VASCONCELLOS PERON, à Srta. FABIANA FACCO CASAROTTI e ao Sr. PEDRO DUARTE NOVAES, técnicos da Área de Patologia, pela atenção dispensada.

À Sra. AYDE GONCALVES ALVES e à Srta. ANA LOURDES DA SILVA MACHADO, técnicas da Área de Patologia da Faculdade de Odontologia de São José dos Campos - UNESP, pela disponibilidade e atenção com que me distinguiram.

As Áreas de Patologia e Bioquímica, pela cessão de reagentes.

Ao Sr. JOSÉ CARLOS GREGÓRIO, pela eficiência e auxílio na realização da fase experimental deste trabalho.

À Sra. VILMA BIZUTI DOS SANTOS e à Srta. MARIA ELISA DOS SANTOS, pela amizade e solicitude demonstradas.

Ao Sr. MOYSÉS JOSÉ MARIA DA SILVA, pela colaboração no manuseio dos animais.

A Sra. ANA MARIA COSSA DE ARRUDA OLIVEIRA, Secretária da C.P.G., pelos serviços prestados.

A COORDENAÇÃO DO APERFEIÇOAMENTO DE PESSOAL DE NÍVEL SUPERIOR (CAPES), pelo apoio a esta pesquisa.

A todos que, de alguma forma, contribuíram para a realização deste trabalho.

# CONTÉUDO

|                                                                            | Página |
|----------------------------------------------------------------------------|--------|
| 1 - INTRODUÇÃO . . . . .                                                   | 01     |
| 2 - REVISÃO DA LITERATURA. . . . .                                         | 03     |
| 3 - PROPOSIÇÃO . . . . .                                                   | 12     |
| 4 - MATERIAL E METODOS . . . . .                                           | 13     |
| 4.1 - Seleção dos animais. . . . .                                         | 13     |
| 4.2 - Distribuição dos grupos experimentais. . . . .                       | 13     |
| 4.3 - Procedimentos cirúrgicos . . . . .                                   | 14     |
| 4.4 - Tempos de sacrificio e obtenção do material para<br>estudo . . . . . | 15     |
| 4.5 - Estudo histológico . . . . .                                         | 16     |
| 5 - RESULTADOS . . . . .                                                   | 18     |
| 6 - DISCUSSÃO. . . . .                                                     | 31     |
| 7 - CONCLUSÕES . . . . .                                                   | 35     |
| 8 - RESUMO . . . . .                                                       | 37     |
| 9 - SUMMARY. . . . .                                                       | 38     |
| 10 - REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS . . . . .                                  | 39     |

## 1 - INTRODUÇÃO

A inflamação é uma resposta do organismo a um estímulo agressor e que tem por objetivo a volta a um estado anterior de equilíbrio.

Este processo homeostático envolve, numa primeira etapa, fenômenos exsudativo-vasculares direcionados à eliminação da causa e/ou degradação e reabsorção dos restos necróticos, possibilitando, assim, num segundo passo, a reparação do tecido lesado.

A evolução do processo de reparo de um organismo sofre a influência de vários fatores intrínsecos e extrínsecos, entre os quais, a espécie animal, a idade e o estado nutricional do organismo, o tipo, a extensão e a vascularização do tecido lesado, e a ação de medicamentos (SHAFER e cols., 1985).

Dentro da Odontologia, a sequência de eventos que levam à cicatrização das feridas de extração dental tem sido estudada por muitos autores, em várias espécies animais, inclusive no homem.

Clinicamente, algumas exodontias são acompanhadas por traumatismos cirúrgicos de grande intensidade, como no caso da remoção de terceiros molares mandibulares retidos, induzindo a uma resposta inflamatória exagerada.

Nesses casos, tem sido preconizado o emprego de drogas com propriedades analgésicas ou antiinflamatórias, com destaque para os corticosteróides, que interessam de forma específica a esta pesquisa.

Através de diferentes modelos de estudo, vários autores demonstraram uma ação inibitória dos corticosteróides sobre os processos de reparação animal, incluindo o reparo alveolar pós-ex\_ tração. Nestes ensaios foram empregadas diferentes especialidades e formas farmacêuticas, bem como vias de administração, doses e posologias distintas (ABREU, 1971; HARS & MASSLER, 1972; MARTINEL\_ LI e cols., 1974; SANCHES e cols., 1975; REZENDE & PAIVA, 1976; ANDRADE, 1980 e WATANABE & OKAMOTO, 1984).

O ponto de partida que estimulou a realização deste tra- balho, surgiu do experimento clínico de ALMEIDA (1990). Esse au- tor, avaliando comparativamente os efeitos de duas preparações de betametasona sobre o edema, trismo e dor, decorrentes da remoção de terceiros molares retidos, demonstrou que quando a preparação de rápida absorção era empregada, em dose única pré-operatória, ocorria um melhor controle dos eventos inflamatórios estudados, quando comparado àquele proporcionado pela preparação de ação pro\_ longada do mesmo corticosteróide.

A partir desses resultados, optou-se por estudar, em ani\_ mais de laboratório, os possíveis efeitos dessas formas farmacêu- ticas de betametasona sobre o processo de reparação alveolar em ratos, quando empregadas em dose única no pré- operatório.

Pretendeu-se, com isto, fornecer maiores subsídios para o emprego racional dos corticosteróides em Odontologia.

## 2 - REVISÃO DA LITERATURA

A partir da descoberta por HENCH e cols. (1949), das propriedades antiinflamatórias da cortisona (composto E), os corticosteróides têm sido extensivamente estudados e empregados clinicamente em várias especialidades da Medicina, como a reumatologia, dermatologia, imunologia e oftalmologia, entre outras.

No campo da Odontologia, vários trabalhos clínicos têm demonstrado a eficácia antiinflamatória dos corticosteróides nas intervenções cirúrgicas traumáticas como exemplo, a extração de terceiros molares retidos (ROSS & WHITE, 1958; SPILKA, 1961; LINENBERG, 1965; HOOLEY & FRANCIS, 1969; MESSER & KELLER, 1975; CACCI & GLUCK, 1976; GREENFIELD & CARUSO, 1976; HUFFMAN, 1977; VAN DER ZWAN e cols., 1982; EL HAG e cols., 1985; SISK & BONNINGTON, 1985 e ALMEIDA, 1990). Apesar disso, sua utilização pelos cirurgiões-dentistas continua sendo ainda limitada.

Esse fato, observado por SPILKA (1961) há trinta anos, permanece atual. Segundo esse autor, três eram os motivos pelos quais o cirurgião-dentista não optava pelo uso dos corticóides por via sistêmica:

- a) perigo de mascarar uma infecção pós-cirúrgica;
- b) possível ocorrência de efeitos colaterais indesejáveis;
- c) interferência na cura de feridas.

Realmente, a cavidade bucal abriga uma flora microbiana bastante variada e em equilíbrio. Entretanto, quando se realiza um procedimento cirúrgico neste local, como por exemplo uma exodontia, desde que se obedeça aos princípios básicos de antissepsia e esterilização, a ocorrência de infecção é pouco freqüente, sendo observada apenas uma bacteremia transitória (KRUGER, 1984; GRAZIANI, 1986).

Vários trabalhos de revisão têm relacionado os efeitos indesejáveis dos corticosteróides, que muitas vezes limitam ou contra-indicam o seu uso clínico (DUJOVNE & AZARNOFF, 1973; AXELROD, 1976; BELLANTI, 1978; BAHN, 1982; OLIVEIRA, 1983; CLAMAN<sup>17</sup>, 1983). A maioria desses autores afirma haver uma correlação positiva entre a incidência e gravidade dos efeitos colaterais dos corticosteróides com o tipo da droga empregada, a dose, a posologia e principalmente a duração do tratamento.

Entre os vários efeitos adversos arrolados nestas revisões, como glaucoma, distúrbios psiquiátricos, úlcera péptica, aumento da susceptibilidade a infecções etc., a supressão do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (H.H.A.) tem merecido especial atenção.

De acordo com BEST & TAYLOR (1976), a hidrocortisona (glicocorticóide natural) é sintetizada no córtex da glândula supra-renal, na quantidade de 15 a 30 mg/dia, de forma intermitente. Desta forma, o nível plasmático atinge um pico pela manhã (por volta das 8 h) e decresce durante o dia, atingindo o nível

mínimo ao redor das 24 h (CLAMAN<sup>17</sup>, 1983). A interferência nesse ritmo através da administração de corticosteróide exógeno é uma das causas mais frequentes de supressão do eixo H.H.A. (BAHN, 1982).

Em 1965, NICHOLS e cols. já haviam observado que, dependendo da hora do dia em que o corticóide era administrado, havia uma interferência maior ou menor no eixo H.H.A.. Assim, a administração a indivíduos normais de uma dose única de 0,5 mg de dexametasona às 8 h ou às 16 h, levava a uma supressão temporária (ao redor de 16 horas) da secreção do cortisol, enquanto que a administração às 24 h promovia uma supressão completa da produção de cortisol por um período de 24 horas.

HOOLEY e cols. (1973), usando a betametasona por via oral, na dose de 1,2 mg, quatro vezes ao dia, por quatro dias seguidos, observaram uma diminuição da concentração do cortisol plasmático, a qual retornou aos níveis normais quatro dias após o término da terapia.

AXELROD, num trabalho de revisão em 1976, relata a ocorrência de supressão do eixo H.H.A. por período de 12 ou mais meses, após a terapia prolongada com os glicocorticóides.

EL HAG e cols. (1985), empregando a betametasona por via intramuscular, na dose de 10 mg, 1 hora antes e 10 a 18 horas após a remoção de terceiros molares inferiores retidos,

observaram também a queda do nível de cortisol plasmático, reversível 3 dias após o fim da terapia corticóide.

WILLIAMSON e cols. (1980) avaliaram a integridade da função hipofisária, após a administração de uma dose única, pela manhã, de dexametasona (8 mg, via intravenosa). Empregando o teste da metirapona, observaram uma diminuição na secreção do 11-deoxi-cortisol (composto S) no terceiro dia pós-operatório, retornando aos níveis normais após o período de 7 dias.

Mesmo a administração de uma dose maciça, porém única, não promove uma supressão do eixo H.H.A. por um longo período de tempo, como demonstrado por CZERWINSKI e cols. (1972). Esses autores administraram a indivíduos sadios, via intravenosa, uma dose única de 2 mg/Kg de dexametasona (total de 100 a 196 mg) pela manhã (entre 7 e 8 h), obtendo uma diminuição do nível de cortisol plasmático até o terceiro dia pós-tratamento, quando teve início a reversibilidade do quadro, normalizando-se totalmente no oitavo dia após a administração do corticosteróide.

Assim, a prescrição de dose única, tendência que tem aumentado ultimamente no âmbito das cirurgias orais (MESSER & KELLER, 1975; GREENFIELD & CARUSO, 1976; HUFFMAN, 1977; SISK & BONNINGTON, 1985 e ALMEIDA, 1990), contribui para a maior segurança no uso deste grupo de antiinflamatórios (BAHN, 1982; OLIVETRA, 1983 e CLAMAN<sup>42</sup>, 1983).

Uma outra propriedade inerente aos corticóides, que interessa sobremaneira a esta pesquisa, está relacionada à capacidade destes medicamentos em interferir nos processos de reparação animal.

Os fenômenos básicos dos processos de reparação do tecido conjuntivo propriamente dito são bem conhecidos. Inúmeros são os autores que comprovaram, por exemplo, a cronologia de síntese e maturação do colágeno, destacando-se os ensaios clássicos de MADEEN & PEACOCK JR., 1968; ROSS, 1968; MC MINN & PRITCHARD, 1969; VIZIOLI, 1973; COHEN e cols., 1975 e DELAUNAY & BAZIN, 1975.

Ainda de interesse são os estudos cujo objetivo era o de avaliar a influência de fatores intrínsecos ou extrínsecos na evolução da síntese de colágeno. Entre esses fatores podemos relacionar a idade e o estado nutricional do organismo, as variações de temperatura, o grau de suprimento sanguíneo da região e a ação de drogas com propriedades antiinflamatórias, com destaque para os corticosteróides (MC MINN & PRITCHARD, 1969).

De fato, SANDBERG (1964) já havia observado que a administração de uma dose diária de 40 mg/Kg de cortisona, por uma semana, provocava uma diminuição do conteúdo de hidroxiprolina no tecido de granulação, induzido artificialmente em ratos. Porém, quando o tratamento com corticóide era iniciado dois ou mais dias após a indução do tecido, a resistência à tensão das fibras colágenas não era diminuída, indicando que a ação da cortisona estaria limitada ao início do processo de reparação.

MARTINELLI e cols. (1974), estudando a cicatrização cutânea experimental em ratos, observaram que a administração diária de dexametasona (2 mg/Kg), durante todo o período de experimento, proporcionava um retardo acentuado no processo de reparo tecidual aos 3, 7 e 10 dias de observação, quando comparado ao do grupo controle.

JÁ REZENDE & PAIVA (1976), empregando corticosteróides distintos, puderam observar diferentes graus de interferência no processo de reparo de feridas cirúrgicas em pele de ratos. Concluíram que todas as preparações estudadas, quando aplicadas topicamente, promoviam um retardo na evolução do processo de reparo, sendo que a maior intensidade foi obtida com a triancinolona, seguido pela prednisolona e hidrocortisona.

ANDRADE (1980), através de um estudo histológico e histofotométrico do tecido de granulação de ratos, concluiu que a dexametasona, quando empregada na dose única diária de 0,1 mg/Kg, por 21 dias, inibia significativamente a síntese de colágeno e de glicosaminoglicanos (mucopolissacarídeos ácidos).

ANDRADE (1985) avaliou os efeitos da betametasona, quando empregada em doses e preparações farmacêuticas distintas, na reparação de feridas cutâneas, em ratos. Demonstrou que quando era empregada uma preparação de depósito de betametasona (ação prolongada) na dose única de 0,1 mg/Kg, ocorria um retardo no processo de reparação tecidual. Por outro lado, quando era empregada

uma solução injetável de rápida absorção deste mesmo corticosteroide, em duas doses de 0,05 mg/Kg, a interferência no tecido de reparação não era de significância clínica e histológica.

Outros autores ainda direcionaram suas pesquisas para o estudo específico do processo de reparo alveolar pós-extração. A sequência normal da reparação do alvéolo dental já se encontra bem estabelecida em várias espécies animais: em ratos (HUEBSCH e cols., 1952; ASTRAND E CARLSSON, 1969; JOHANSEN, 1970 e OKAMOTO & RUSSO, 1973), em cobaios (JOHANSEN & GILHUUS-MOE, 1969), em cães (SCHRAM, 1929; CLAFLIN, 1936 e HUEBSCH e HANSEN, 1969), em macacos (VALDRIGHI e cols., 1974) e até mesmo em humanos (CLAFLIN, 1936; AMLER e cols., 1960; BOYNE, 1966; CARLSSON e cols., 1967 e AMLER, 1969).

A partir dos conhecimentos dos eventos e da cronologia do reparo alveolar, grande número de pesquisadores estudaram também a ação dos corticosteróides sobre o mesmo.

Um dos primeiros estudos sobre a ação destes medicamentos no processo de reparo alveolar data de 1954 e foi conduzido por SHAFER. Usando ratas albinas jovens, o autor administrou, via intramuscular, 2,5 mg de acetato de cortisona no pós-operatório imediato (extração do primeiro molar superior direito), e subsequentemente 2 mg (aproximadamente 12,5 mg/Kg), em dose única diária, por 21 dias. Ao comparar o grupo tratado com o controle, verificou não haver diferença entre os processos de reparação alveolar até o sétimo dia de estudo. A partir do décimo dia,

entretanto, houve um atraso no reparo dos alvéolos dos animais tratados com o corticóide, especialmente no que diz respeito à epitelização da ferida cirúrgica.

ABREU (1971), estudando o processo de reparo alveolar em cães, observou que a administração de 80 mg de acetato de metilprednisolona, via intramuscular, 24 horas antes da exodontia, seguida de 40 mg do mesmo corticosteróide de 7 em 7 dias, levava a um retardo da cura em todos os tempos estudados.

HARS & MASSLER (1972) avaliaram a ação da cortisona e do succinato sódico de prednisolona, aplicados diretamente no alvéolo de ratos (primeiros molares superiores direito e esquerdo), concluindo que ocorria um aumento do processo de reabsorção óssea entre o terceiro e décimo dias de evolução, diminuindo em seguida. Neste experimento, os autores observaram uma diminuição na formação de osso trabecular e, contrariamente aos achados de SHAFER (1954), nenhum efeito sobre o epitélio e o tecido conjuntivo subepitelial.

SANCHES e cols. (1975), empregando a prednisolona (logo após a extração do incisivo superior direito), via intraperitoneal, na dose de 2 mg diários por 21 dias, em ratos, verificaram um atraso do reparo alveolar desde o primeiro dia pós-operatório, caracterizado pela escassa formação de tecido de granulação e tecido ósseo, destacando que o efeito sobre o tecido epitelial era bem menos pronunciado.

Diferentemente, SMALES (1978) demonstrou que o tratamento diário com cortisona (25 a 30 mg/Kg), via subcutânea, iniciando-se a administração três dias antes da exodontia de molares de ratos, não interferiu no processo de reparo alveolar. Ressaltou também que os ratos seriam mais resistentes que os humanos à ação dos corticosteróides.

Por outro lado, WATANABE & OKAMOTO (1984) efetuaram uma análise histológica através da microscopia eletrônica de varredura, demonstrando um retardo significativo no reparo alveolar de ratos (incisivo superior direito), quando tratados com a prednisona, via intraperitoneal, na dose diária de 2 mg, por 21 dias.

### 3 - PROPOSIÇÃO

A eficácia clínica dos corticosteróides, mesmo quando empregados em dose única, na atenuação dos fenômenos inflamatórios decorrentes de traumatismos cirúrgicos odontológicos já se encontra bem demonstrada. Por outro lado, o conceito de que os corticosteróides, quando administrados por um período de tempo prolongado, interferem negativamente nos processos de reparo animal, é aceito pela maioria dos pesquisadores.

Diante dessas considerações, propõe-se neste trabalho avaliar os efeitos de uma dose única do fosfato dissódico de betametasona (éster altamente solúvel) sobre o processo de reparo alveolar dental, em ratos, comparando-os àqueles obtidos com a mesma betametasona, na mesma dose, quando empregada sob a forma de uma preparação farmacéutica de depósito, de ação prolongada (associação de acetato de betametasona, éster pouco solúvel, com o fosfato dissódico de betametasona).

## 4 - MATERIAL E MÉTODOS

### 1 - SELEÇÃO DOS ANIMAIS

Foram utilizados para esta pesquisa 105 ratos (Rattus norvegicus albino, linhagem Wistar heterogenética), adultos jovens (entre 47 e 49 dias de idade) pesando em média 180 g, procedentes do Biotério Central da Unicamp (ratos mantidos sob barreira de qualidade sanitária <sup>sp</sup>\*\*\*\*).

Durante o período de adaptação (uma semana) e na fase experimental, os animais foram alimentados com ração balanceada padrão<sup>1</sup> e água "ad libitum".

### 2 - DISTRIBUIÇÃO DOS GRUPOS EXPERIMENTAIS

Os animais foram distribuídos, de forma aleatória, em três grupos com 35 animais, tendo cada grupo recebido, 1 hora antes dos procedimentos cirúrgicos, o seguinte tratamento:

Grupo 1: foram injetados com 0,2 ml de solução salina (cloreto de sódio a 0,9%) via intraperitoneal, constituindo o grupo controle. Esse volume foi padronizado por ser equivalente aquele empregado nos demais grupos.

Grupo 2: foram injetados com uma dose única de 0,1

---

1 - Ração Produtor nº 49 (Anderson Clayton S.A.)

mg/kg de fosfato dissódico de betametasona<sup>2</sup> (éster altamente solúvel), via intraperitoneal.

Grupo 3: receberam uma dose única de 0,1 mg/kg de uma solução de depósito de betametasona<sup>3</sup> (associação de acetato de betametasona, éster pouco solúvel, com o fosfato dissódico de betametasona), via intramuscular.

### 3 - PROCEDIMENTOS CIRÚRGICOS

Uma hora após receberem o tratamento descrito no item anterior, os animais foram anestesiados com uma solução de hidrato de cloral a 10%, na dose de 0,3 g/kg, via intraperitoneal.

A seguir, com o auxílio de uma espátula de aço n° 70, com uma das extremidades previamente arredondada e afilada, posicionada entre a face mesial do incisivo superior direito e a lâmina óssea, procedeu-se à luxação do dente através de um movimento de rotação do instrumento no sentido horário. Após esse passo, o incisivo superior direito (com o respectivo germe dental) foi cuidadosamente extraído com um fórceps infantil n° 65. Feita a exodontia, a ferida cirúrgica foi suturada com um ponto simples, empregando-se fio de seda não absorvível<sup>4</sup>.

---

2 - CELESTONE INJETÁVEL<sup>R</sup> (Schering Ind. Química e Farmacéutica Ltda)

3 - CELESTONE SOLUSPAN<sup>R</sup> (Schering Ind. Química e Farmacéutica Ltda)

4 - Fio de seda 4-0 Isencap com agulha Atralog X-8 1,7 cm - Johnson & Johnson

Cumpre salientar que todos esses procedimentos foram realizados sob rigorosas condições de assepsia.

Após a cirurgia, os animais foram privados de alimentação sólida por 24 horas, recebendo apenas água à vontade. Decorrido esse período, voltaram a receber alimentação normal.

#### 4 - TEMPOS DE SACRIFICIO E OBTENÇÃO DO MATERIAL PARA ESTUDO

O processo de reparo alveolar foi estudado nos tempos de 1, 4, 7, 10, 14, 21 e 28 dias após a exodontia. Para cada tempo de estudo foram utilizados cinco animais de cada grupo.

Os animais foram sacrificados pela inalação de éter sulfúrico e as peças, contendo o alvéolo dental, removidas através de uma secção, com tesoura de ponta romba, na região distal do terceiro molar superior e da separação dos ossos maxilares, empregando-se para isso uma lâmina de bisturi n° 15. A seguir, procedeu-se à remoção da pele e à lavagem das peças em soro fisiológico.

As peças assim obtidas foram fixadas em formol a 10% por 3 dias e, após este tempo, descalcificadas em solução de ácido tricloroacético a 5%.

Conseguida a descalcificação, procedeu-se à inclusão das peças em parafina, orientadas de forma a permitir cortes do alvéolo dental no sentido longitudinal (vestíbulo-palatino). Uma vez incluídas, as peças foram então cortadas na espessura de 7

micrómetros coradas e montadas em meio sintético (bálsamo do Canadá<sup>5</sup>).

## 5 - ESTUDO HISTOLÓGICO

As colorações utilizadas neste estudo foram as seguintes: hematoxilina-eosina, impregnação pela prata (técnica de Gomori) e tricrômico de Masson.

A coloração pela hematoxilina-eosina foi empregada para a observação geral de todos os tempos de estudo, especialmente no tempo de estudo de 1 dia. A impregnação pela prata, por sua vez, foi utilizada a fim de se obter uma melhor definição do grau de maturação das fibras colágenas, enquanto o tricrômico de Masson prestou-se para a observação da maturação óssea. Desta forma, a impregnação pela prata foi utilizada nos tempos que abrangiam do início da síntese até a maturação das fibras colágenas (4, 7 e 10 dias) (MADEEN & PEACOCK JR, 1968; ROSS, 1968; MC MINN & PRITCHARD, 1969) e o tricrômico de Masson nos tempos 10, 14, 21 e 28 dias, ou seja, nas fases mais significativas da síntese e maturação ósseas (SHAFER, 1954; SANCHES e cols, 1975).

As lâminas foram examinadas ao microscópio óptico (ZEISS - WEST GERMANY), nos aumentos de 32, 100 e 400 vezes, sendo três cortes histológicos de cada animal para cada coloração, levando-se em consideração os terços apical, médio e incisal, sempre nes-

---

5 - Bálsamo do Canadá "Reagen" - Reagen Quimibrás Indústrias Químicas Ltda

sa ordem, obedecendo aos parâmetros implicados no processo de reparo alveolar.

As fotomicrografias foram obtidas com o auxílio de luz monocromática na faixa de 580 nm (régua monocromática CARL ZEISS - WEST GERMANY) nos aumentos originais de 10, 25 e 63 vezes. O uso da régua monocromática nesta faixa de luz permitiu uma diferenciação mais adequada dos tecidos estudados.

## 5 - RESULTADOS

As diferentes fases da reparação alveolar pós-extração dental foram morfológicamente estudadas em cortes histológicos, após a coloração com hematoxilina-eosina (H.E.), tricrômico de Masson e impregnação pela prata (técnica de Gomori).

A sequência do processo de reparo alveolar, nos tempos de estudo propostos, dentro dos diferentes grupos experimentais, foi a seguinte:

1 dia : Em todos os animais estudados (grupos 1, 2 e 3) o alvéolo apresentava-se preenchido por coágulo sangüíneo, o qual continha as células do sangue, sustentadas por uma malha de fibrina. Junto à tábua óssea palatina, em toda sua extensão, era possível observar remanescentes da membrana periodontal. A ocorrência de infiltrado leucocitário, com acúmulo de neutrófilos, principalmente, era restrita ao terço cervical do alvéolo.

Neste tempo de estudo não foram encontradas diferenças no processo de reparo alveolar dental dos animais independente do tratamento recebido.

4 dias : Nos cortes corados com H.E., no aumento original de 32 vezes, observou-se um padrão similar de evolução do processo de reparo para os três grupos estudados, nos quais já era visível a substituição de parte do coágulo

sangüíneo por tecido de granulação. A partir dos remanescentes da membrana periodontal, havia a proliferação de vasos neoformados e uma invasão de células mesenquimais que se diferenciavam em fibroblastos. O epitélio encontrava-se em proliferação, ocluindo grande parte da ferida.

Através da impregnação pela prata (no aumento original de 630, entretanto, foi possível identificar algumas diferenças com relação à qualidade do processo de reparação alveolar, entre os grupos experimentais. Nos grupos 1 (controle) e 2 (betametasona de rápida absorção), já se identificava, na maioria dos espécimes, a produção de fibras colágenas, sendo que estas pareciam apresentar uma melhor organização nos animais tratados com o corticosteróide.

No grupo 3 (betametasona de absorção lenta), porém, a quantidade de fibras colágenas era menor que nos demais grupos, havendo ainda a predominância de fibroblastos e vasos sangüíneos. Para uma melhor compreensão do que foi exposto, observar a figura I.

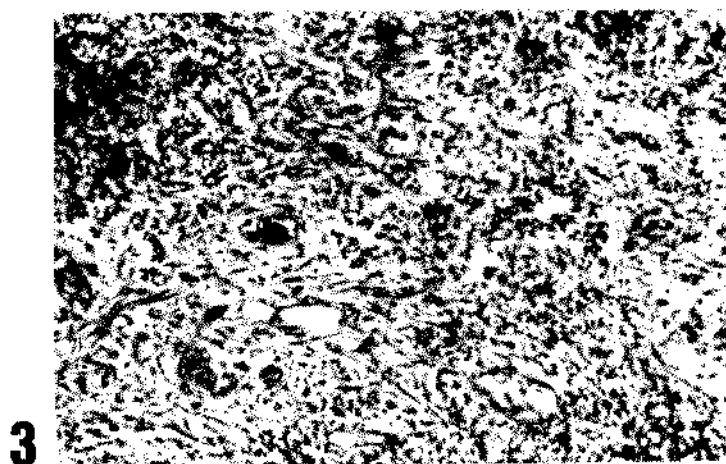
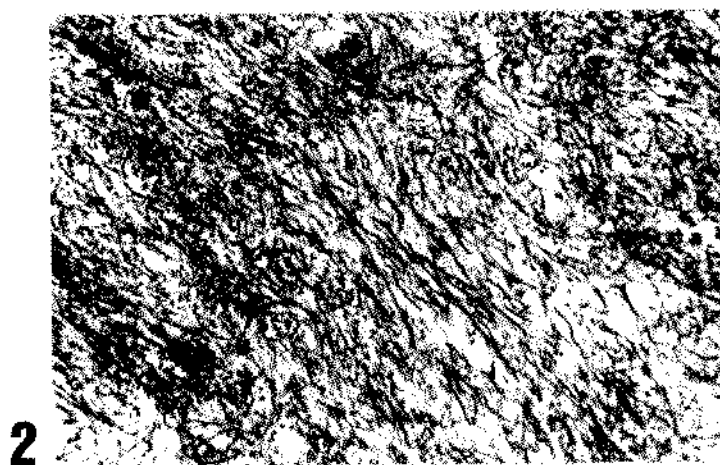
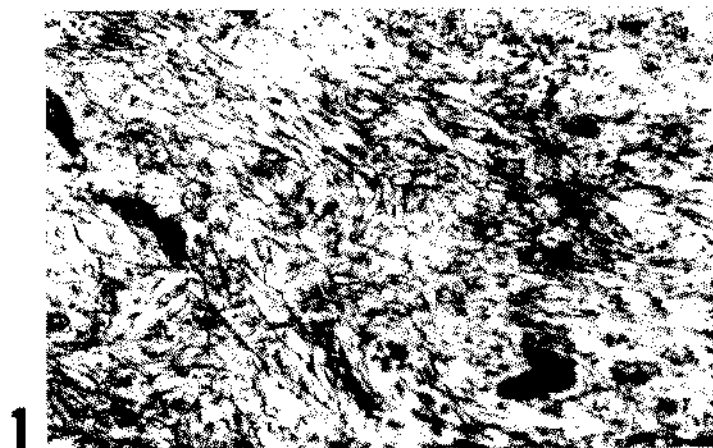


FIGURA I - Reparo alveolar (terço médio) aos 4 dias de estudo. Observar a melhor evolução do tecido de granulação nos grupos 1 e 2. (Impregnação pela prata (Gomori) - aumento original 63x).

7 dias : Uma semana após a exodontia, os alvéolos dos animais con  
trole (grupo 1) apresentavam um início de formação óssea  
junto à parede palatina nos terços médio e apical. O res  
tante do alvéolo apresentava-se preenchido por tecido de  
granulação, com exceção de uma pequena porção no centro  
do mesmo, onde o coágulo ainda estava presente. No terço  
cervical, o epitélio já recobria completamente a ferida,  
com exceção de um dos espécimes, que ainda apresentava  
solução de continuidade. Junto à crista alveolar podia-  
se observar a presença de osteoclastos envolvidos na re-  
modelação da mesma.

Os animais do grupo 2 apresentavam um padrão  
semelhante ao descrito para o grupo controle. Também nes-  
te grupo um dos espécimes ainda não apresentava a epite-  
lização completa.

Nos animais do grupo 3, porém, o retardo no re-  
paro alveolar era mais evidente. Nesses, apesar de já ha-  
ver o início da formação de trabéculas ósseas, estas  
apresentavam-se em número menor que nos grupos 1 e 2 (ob-  
servar a Figura II, foto 3). Com relação à epitelização  
da ferida, observou-se o mesmo padrão que para os demais  
grupos.



**1**



**2**



**3**

Figura II - Terço apical dos alvéolos dentais no tempo de 7 dias. Observar o atraso na formação óssea do grupo 3. (Coloração pelo tricrômico de Masson - aumento original 10x).

10 dias: Neste tempo de estudo, os alvéolos do grupo controle apresentavam o terço apical quase completamente preenchido por tecido ósseo. No terço médio ainda havia tecido de granulação apenas em uma pequena porção próxima ao terço cervical. Neste último, trabéculas ósseas novas também podiam ser observadas próximas às paredes do alvéolo.

Com a coloração pelo tricrômico de Masson, foi possível observar a presença de osso mais maduro (corado em vermelho) próximo às paredes do alvéolo e as trabéculas mais jovens (coradas em azul) no centro do mesmo (a coloração do osso em azul reflete a grande quantidade de fibras colágenas, e portanto, osso imaturo. O aumento da tonalidade vermelha em detrimento da coloração azul revela a diminuição do conteúdo em fibras colágenas e aumento da calcificação, denotando a maior maturidade do tecido).

O grupo 2 também apresentava o mesmo padrão de neoformação óssea, porém as trabéculas apresentavam-se menos compactas.

A Figura III ilustra o retardo na reparação alveolar dos animais tratados com a preparação corticosteroide de ação prolongada (grupo 3), evidenciada pela arquitetura incipiente do trabeculado ósseo e pela maior quantidade de tecido de granulação.

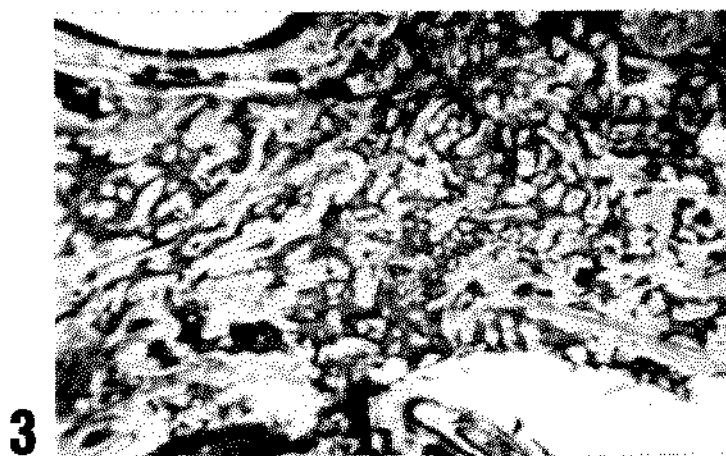
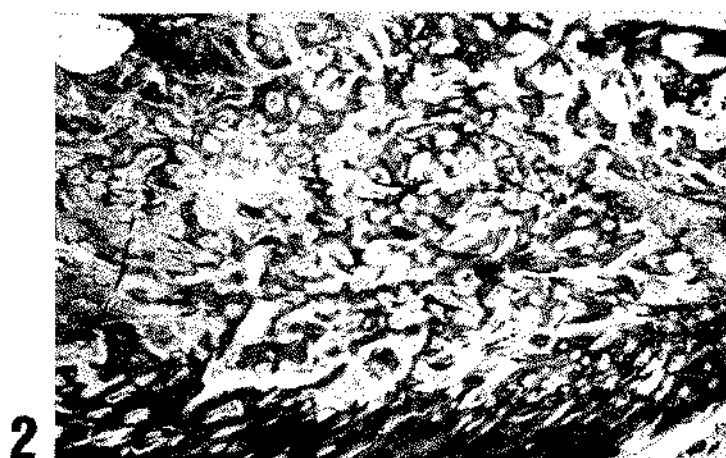
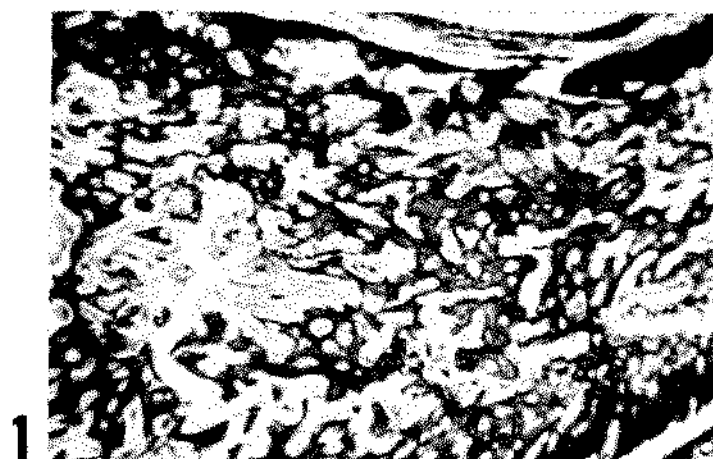


Figura III - Aspecto geral do processo de reparo alveolar (terço médio), aos 10 dias de estudo. Notar o maior número de trabéculas ósseas nos animais dos grupos 1 e 2. (Coloração pelo tricrômico de Masson - aumento original 10x).

14 dias: Duas semanas após a extração dental, o processo de reparo alveolar dos animais do grupo controle encontrava-se bastante adiantado, caracterizado pela quase completa substituição do tecido de granulação por osso alveolar.

Apesar do aspecto geral do trabeculado ósseo dos alvéolos dos animais do grupo 2 ser semelhante ao do grupo 1 (vide Figura IV), a coloração pelo tricrômico de Masson revelou uma maior maturação óssea neste último grupo.

Nos animais tratados com a preparação de depósito de betametasona, o retardo na evolução do processo de reparo em estudo, ainda era evidente, caracterizada pela pouca densidade óssea.

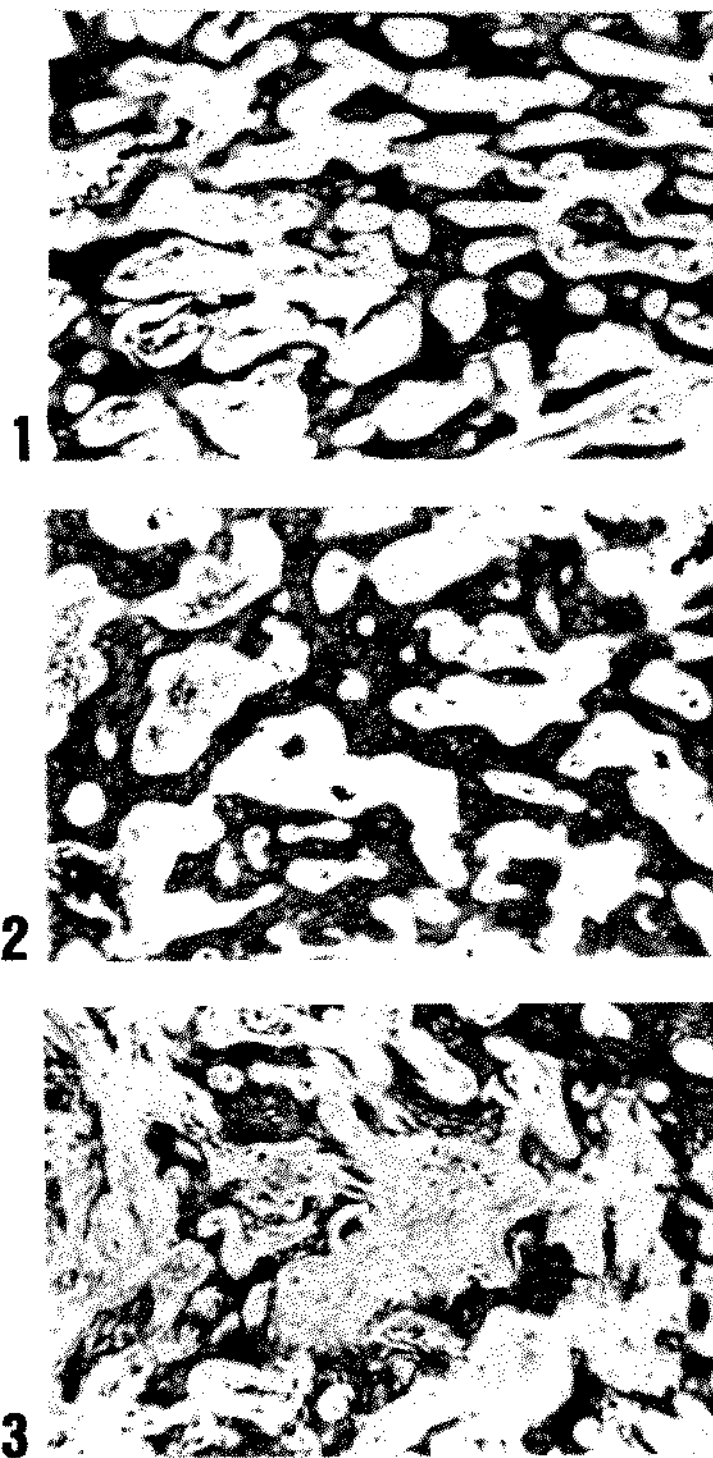


Figura IV - Terço médio dos alvéolos dentais aos 14 dias de estudo. Observar a diferença de preenchimento ósseo no grupo 3, em relação aos demais grupos. (Coloração pelo tricrômico de Masson - aumento original 25x).

21 dias: Após três semanas, os alvéolos-controle apresentavam-se praticamente preenchidos por osso. Em alguns animais, no terço cervical ainda havia uma pequena quantidade de tecido de granulação no centro do alvéolo, junto à camada epitelial.

Os grupos 2 e 3 apresentavam um mesmo padrão na distribuição do tecido ósseo, porém o grupo 3 exibía um menor grau de maturação que o grupo 2 e este, menor que o grupo 1 (observar a Figura V).

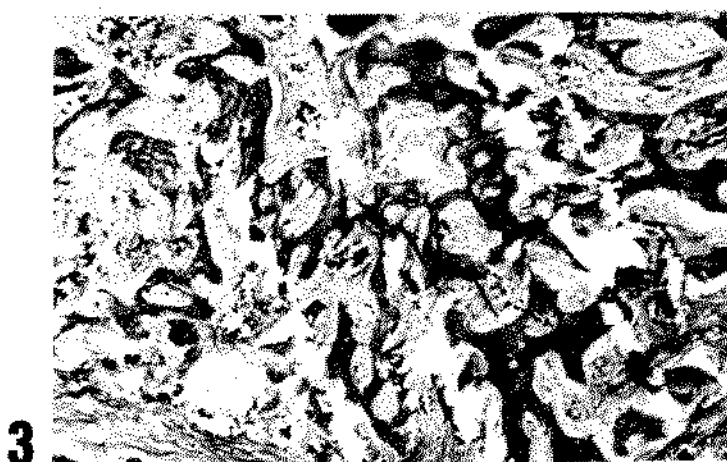
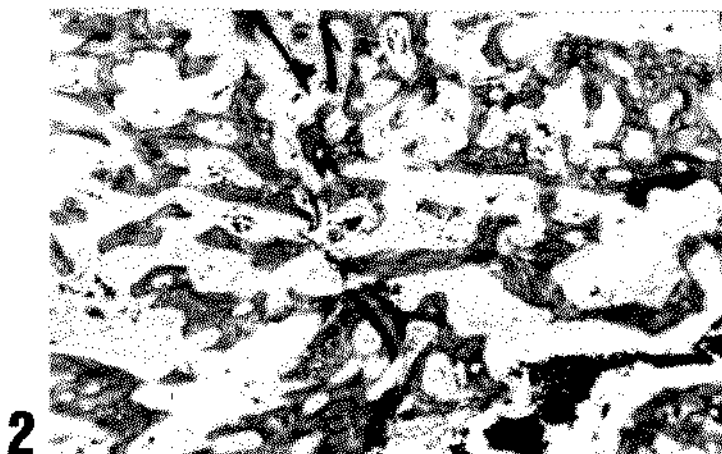
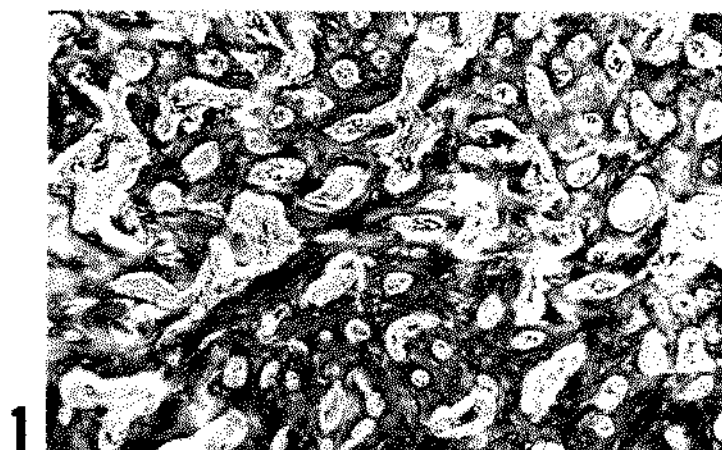


Figura V - Reparo alveolar no tempo de 21 dias (terço médio). Notar a diferença de maturação óssea entre os três grupos. (Coloração pelo tricrômico de Masson - aumento original 25x).

28 dias: Neste tempo de estudo, todos os alvéolos dentais encontravam-se completamente reparados, independente do grupo experimental.

Entretanto, a coloração pelo tricrômico de Masson indicou a presença de osso mais maduro nos animais tratados com a solução salina (grupo controle). Para um melhor entendimento observar a Figura VI.

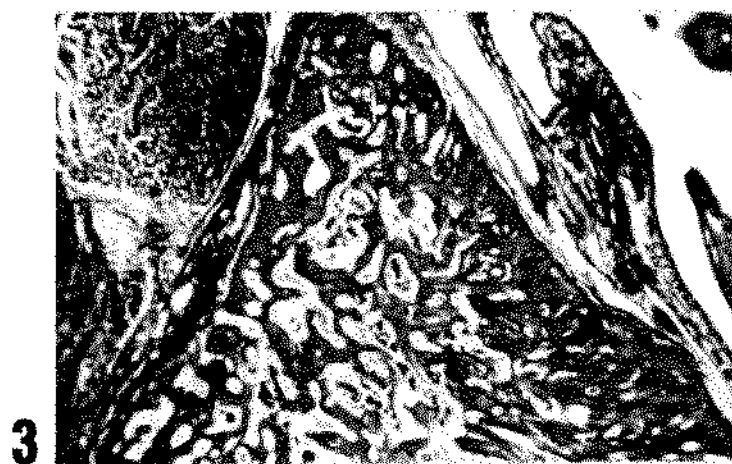
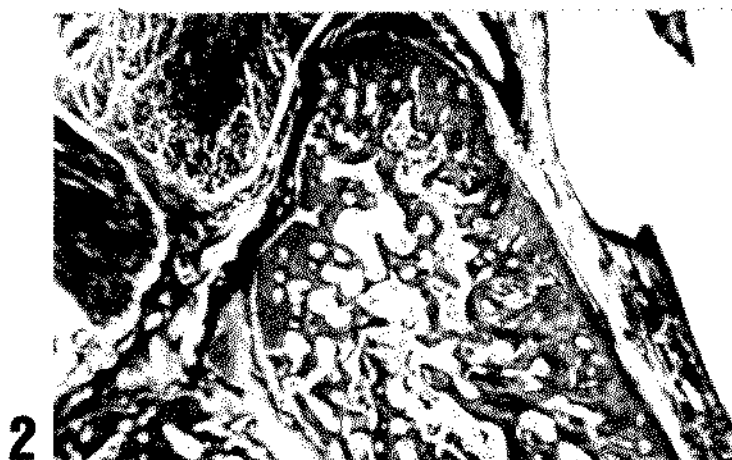


Figura VI - Terço cervical dos alvéolos dentais após 28 dias de experimento. Observar a semelhança da arquitetura do tecido ósseo nos diferentes grupos. (Coloração pelo tricrômico de Masson - aumento original 10x).

## 6 - DISCUSSÃO

A seqüência de eventos que ocorrem durante a reparação alveolar pós-extração tem sido bastante estudada e se encontra bem estabelecida em várias espécies animais, entre as quais, o rato.

De um modo geral, os achados obtidos na presente pesquisa, em relação aos animais do grupo controle, injetados com solução salina, confirmaram uma vez mais os fenômenos deste processo de reparo e sua cronologia.

Em resumo, 1 dia após a exodontia, o alvéolo encontrava-se preenchido pelo coágulo sangüíneo, apresentando apenas em sua porção cervical um infiltrado de células inflamatórias. Decorridos 4 dias, esse coágulo já estava sendo substituído por tecido de granulação. Aos 7 dias de estudo, o epitélio recobria toda a ferida de extração e, neste mesmo tempo, já se identificava a neoformação óssea no fundo do alvéolo. O preenchimento total do alvéolo por tecido ósseo ocorreu no período de 21 a 28 dias.

Essas observações encontram suporte na maioria dos trabalhos sobre reparo alveolar dental em ratos, apesar de pequenas variações decorrentes de técnicas de pesquisa (HUEBSCH e cols., 1952; SHAFER, 1954; ASTRAND & CARLSSON, 1969; OKAMOTO & RUSSO, 1973; SANCHES e cols., 1975; SMALES, 1978). Por outro lado, não estão de acordo com os resultados obtidos por JOHANSEN (1970) e HARRIS & MASSLER (1972), que relataram um preenchimento total do alvéolo por tecido ósseo, já aos 6 e entre 7 e 10 dias.

respectivamente.

O processo de reparação alveolar dos animais tratados com a betametasona de rápida absorção (grupo 2) apresentou uma evolução semelhante àquela observada no grupo controle até o período de 7 dias, demonstrando uma adequada disposição dos feixes de colágeno e, conseqüentemente, organização do tecido de granulação.

A partir do tempo de 10 dias, entretanto, onde o evento principal era a neoformação óssea, observou-se um atraso no grupo 2 em relação ao grupo controle. Este atraso, porém, não impediu o completo preenchimento do alvéolo por osso ao final do experimento, embora no grupo controle a maturação óssea fosse discretamente maior.

Já nos animais submetidos à ação da associação de fosfato dissódico de betametasona e acetato de betametasona (grupo 2), ocorreu um retardo no processo de reparação alveolar em todos os tempos estudados. Porém, ao final dos 28 dias, também estes animais apresentavam o reparo alveolar completo em termos do preenchimento do alvéolo por tecido ósseo, apesar deste ainda se apresentar imaturo.

De forma geral, os resultados do presente trabalho diferem daqueles encontrados na grande maioria das pesquisas anteriores, que utilizaram diferentes corticosteróides, em doses diárias (SHAFFER, 1954; SANCHES e cols., 1975 e SMALES, 1978).

Os efeitos da betametasona sobre o reparo alveolar pós-extração podem ser explicados pela ação deste medicamento sobre os neutrófilos. Como se sabe atualmente, os neutrófilos têm uma

participação importantíssima na fase aguda do processo inflamatório, através da formação de edema (WEDMORE & WILLIAMS, 1981), liberação de potentes enzimas hidrolíticas e produção de radicais oxigenados tóxicos (KLEBANOFF, 1980). Esses eventos, de acordo com a intensidade, podem causar mais danos do que benefício ao hospedeiro (FERREIRA, 1980). Em outras palavras, um controle adequado da migração e acúmulo dos neutrófilos no local inflamado pode ser de extrema utilidade, evitando-se, desta forma, uma maior destruição de tecido sadio.

Os corticosteróides, de acordo com DI ROSA e cols., (1985), possuem múltiplos mecanismos de ação antiinflamatória. CLAMAN<sup>18</sup> (1983) argumenta que, possivelmente, o principal mecanismo de ação antiinflamatória dos corticosteróides seja a redução combinada do acúmulo de neutrófilos e monócitos macrófagos no sítio inflamatório. Prova disto é que muitos autores já haviam demonstrado a ação anti-quimiotática desses medicamentos sobre os polimorfonucleares (FRUHMANN, 1962; VINEGAR e cols., 1972; THIEME e cols., 1982 e ANDRADE, 1985).

Admitindo-se este conceito, é possível entender que, se por um lado a betametasona constitui-se num aliado medicamentoso importante no controle do edema e da dor em respostas inflamatórias de grande intensidade, por outro lado, diminuindo os estímulos iniciais, poderá interferir negativamente na fase proliferativa do mesmo processo, apesar de, no caso presente, a qualidade final do reparo não ter sido sensivelmente comprometida.

Os resultados do presente estudo, se mais uma vez comparados àqueles encontrados em trabalhos anteriores, onde os

corticosteróides foram empregados diariamente, reforçam o conceito formulado há mais de 20 anos por ROSS (1968): "sendo a inflamação o fator básico necessário a um rápido e contínuo estímulo para a fibrogênese, um controle adequado, porém nunca inibitório, resulta numa melhor evolução dos processos de cura tecidual", o que justifica o emprego da betametasona em dose única.

Essa assertiva também se aplica às diferenças observadas no processo de reparação alveolar dos animais tratados com a betametasona, onde a preparação de absorção lenta (forma de depósito) produziu efeitos negativos de maior intensidade do que aqueles proporcionados pela preparação de rápida absorção. A explicação para tal fato baseia-se na diferença entre as meias-vidas biológicas das duas preparações.

Devido à constatação de que a qualidade final do processo de reparação alveolar, sob a influência da betametasona, não apresentou diferenças histológicas significativas, pode-se sugerir que quando este corticosteróide estiver indicado na prevenção e controle de respostas inflamatórias de grande intensidade, pós-exodontia, a preparação de rápida absorção, em dose única, deve ser a escolhida, dada a sua menor interferência no eixo H.H.A. como conceituado por CLAMAN<sup>17</sup> (1983).

## 7 - CONCLUSÕES

Após a análise e discussão dos resultados, e dentro das condições experimentais em que foi realizada a presente pesquisa, pôde-se concluir o seguinte:

- 1 - A betametazona, quando empregada na dose única de 0,1 mg/kg, sob a forma farmacêutica de rápida absorção, em ratos, não interferiu na qualidade do processo de reparo alveolar até o tempo de 7 dias pós-operatórios. A partir daí, proporcionou um retardo de pequenas proporções na síntese e remodelação do tecido ósseo de substituição.
- 2 - O mesmo corticosteróide, quando utilizado sob a forma farmacêutica de depósito, de lenta absorção, na dose de 0,1 mg/kg, em ratos, interferiu negativamente na evolução do processo de reparação alveolar pós extração, sendo esta interferência observada em todos os tempos de avaliação propostos, com exceção da etapa de 1 dia.
- 3 - Apesar dos efeitos proporcionados pela betametazona, descritos nos itens anteriores, após um período de 28 dias da exodontia, os alvéolos de todos os animais, independentemente do tratamento recebido,

encontravam-se totalmente preenchidos por osso, levando a crer que a qualidade final do processo de reparo em questão não sofreu uma inibição significativa.

## 8 - RESUMO

O objetivo deste trabalho foi estudar o processo de reparação alveolar dental, em ratos, em condições normais e sob o efeito da betametasona (empregada em dose única) em formas farmacéuticas e vias de administração distintas.

Para tanto, os animais foram submetidos à extração do incisivo superior direito e sacrificados em vários tempos após a exodontia. O material obtido foi processado histologicamente e corado pela hematoxilina-eosina, impregnação pela prata (técnica de Gomori) e tricrômico de Masson.

Os resultados demonstraram não haver interferência do fosfato dissódico de betametasona, de rápida absorção, no processo de reparo alveolar, até os 7 dias de estudo. Após este período, observou-se um discreto atraso na cronologia de síntese e remodelação do tecido ósseo, quando comparada àquela dos animais do grupo controle.

A evolução do reparo alveolar dos animais tratados com a preparação de depósito de betametasona, de lenta absorção, foi mais retardada em comparação aos demais grupos.

Apesar dos efeitos proporcionados pela betametasona, após um período de 28 dias da exodontia, os alvéolos de todos os animais, independentemente do tratamento recebido, encontravam-se totalmente preenchidos por osso, levando a crer que a qualidade final do processo de reparo em questão não sofreu uma inibição significativa.

## 9 - SUMMARY

The purpose of this paper was to study the healing of extraction wounds in rats, in normal conditions and under betamethasone treatment (in single dose) by different pharmaceutical preparations and routes of administration.

To do so, the rats' upper right incisor was extracted and the animals sacrificed at 1, 4, 7, 10, 14, 21 and 28 days after extraction. The specimens obtained were prepared for histological study and stained with hematoxylin-eosin, Gomory's silver impregnation and Masson's trichrome.

The results showed no interference of the betamethasone sodium phosphate (group 2) in the healing of extraction wounds until the 7th postoperative day. After this period, a slight delay in the synthesis of the osseous tissue was observed, when compared to the control group (group 1).

In the animals treated with the depot preparation of betamethasone the maturation of bone was behind that of groups 1 and 2.

In spite of the effects of betamethasone, however, all the animals' sockets of every group were completely filled with bone in the end of the experiment (28 days).

## 10 - REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1 - ABREU, E.M. Reparação alveolar, pós extração, em condições normais e sob ação hormonal - estudo histológico em cães. Revta bras. Pesq. méd. biol., 4(1/2): 37-48, 1971.
- 2 - ALMEIDA, F.M. Estudo clínico comparativo dos efeitos de duas preparações distintas de betametasona, sobre as complicações decorrentes da remoção de terceiros molares retidos. Piracicaba, 1990. 90 p. [Tese (Mestrado) FOP-UNICAMP].
- 3 - AMLER, H.H. The time sequence of tissue regeneration in human extraction wounds. Oral Surg., 27(3): 309-18, 1969.
- 4 - \_\_\_\_\_; JOHNSON, P.L.; SALMAN, I. Histological and histochemical investigation of human alveolar socket healing in undisturbed extraction wounds. J. Am. dent. Ass., 61: 32-44, 1966.
- 5 - ANDRADE, E.D. Efeitos antiinflamatórios da betametasona em preparações e posologias diferentes, estudo experimental em ratos. Piracicaba, 1985. 87 p. [Tese (Doutoramento) FOP-UNICAMP].

- 6 - ANDRADE, E.D. Estudo histológico e histofotométrico de tecido de granulação de ratos em condições normais e sob a ação de drogas antiinflamatórias. Piracicaba, 1980. 48 p. [Tese (Mestrado) FOP-UNICAMP].
- 7 - ASTRAND, P. & CARLSSON, G.E. Changes in the alveolar process after extractions in the white rat - a histologic and fluorescence microscopic study. Acta odont. scand., 27: 113-27, 1969.
- 8 - AXELROD, L. Glucocorticoid therapy. Medicine, 55(1): 39-65, 1976.
- 9 - BAHN, S.L. Glucocorticosteroids in dentistry. J. Am. dent. Ass., 105: 476-81, 1982.
- 10 - BELLANTI, J.A. Immunology II. Philadelphia, W. B. Saunders, 1978. p. 746-57.
- 11 - BEST, C.H. & TAYLOR, N.B. As bases fisiológicas da prática médica, ed por Brobeck, J.R., Rio de Janeiro, Guanabara Koogan, 1976. p. 706.
- 12 - BOYNE, P.J. Osseous repair of the postextraction alveolus in man. Oral Surg., 21(6): 805-13, 1966.

- 13 - CACI, F. & GLUCK, G.M. Double - blind study of prednisolone and papase as inhibitors of complications after oral surgery. J. Am. dent. Ass., 93: 325-7, 1976.
- 14 - CARLSSON, G.E.; THILANDER, H.; HEDEGÅRD, B. Histologic changes in the upper alveolar process after extractions with or without insertion of an immediate full denture. Acta odont. scand., 25: 21-43, 1967.
- 15 - CLAFIN, R.S. Healing of disturbed and undisturbed extraction wounds. J. Am. dent. Ass., 23(6): 945-59, 1936.
- 16 - CLAMAN, R.N. Glucocorticosteroids I: anti-inflammatory mechanisms. Hosp. pract., 18(7): 129-6, 131-4, 1983.
- 17 - \_\_\_\_\_. Glucocorticosteroids II: the clinical responses. Hosp. pract., 18(7): 143-6; 149-51, 1983.
- 18 - COHEN, B.H.; LEWIS, L.A.; RESNIK, S.S. Wound healing: a brief review. Int. J. Derm., 14: 722-6, 1975.
- 19 - CZERWINSKI, A.W. et alii. Effects of a single, large, intravenous injection of dexamethasone. Clin. Pharmac. Ther., 13(5): 638-42, 1972.
- 20 - DELAUNAY, A. & BAZIN, S. Réparation du tissu conjonctif. Archs Ophthal., 35(2): 115-26, 1975.

- 21 - DI ROSA, M.; CALIGNANO, A.; CARNUCCIO, R.; IALENTI, A.; SAUTERIN, L. Multiple control of inflammation by glucocorticoids. Agents and actions, 17: 284-9, 1985.
- 22 - DULJOVNE, C.A. & AZARNOFF, D.L. Clinical complications of corticosteroid therapy. Med. Clins N. Am., 57(5): 1331-42, 1973.
- 23 - ELHAG, M. et alii. The anti-inflammatory effects of dexamethasone and therapeutic ultrasound in oral surgery. Br. J. oral Surg., 23: 17-23, 1985.
- 24 - FERREIRA, S.H. Uma visão do processo inflamatório e de seu controle terapêutico. Inflamação, dor e antiinflamatórios. Porto Alegre, Faculdade Católica de Medicina, 1986. (Apostila).
- 25 - FRUHMAN, G.J. Adrenal steroids and neutrophil mobilization. Blood, 20(3): 355-63, 1962.
- 26 - GRAZIANI, M. Cirurgia buco-maxilo-facial. 6. ed. Rio de Janeiro, Guanabara Koogan, 1986. p. 106.
- 27 - GREENFIELD, W. & CARUSO, W.A. Systemic use of steroids following office oral surgery. N. Y. St. dent. J., 42: 482-5, 1976.

- 28 - HARS, E. & MASSLER, M. Effects of fluorides, cortico-steroids and tetracyclines on extraction wound healing in rats. Acta odont. scand., 30: 511-22, 1972.
- 29 - HENCH, P.S. et alii. The effect of a hormone of the adrenal cortex (17-hydroxy-11 dehydrocorticosterone: compound E) and of pituitary adrenocorticotrophic hormone on rheumatoid arthritis - preliminary report. Ann. rheum. Dis., 8: 97-104, 1949.
- 30 - HOOLEY, J.R. & FRANCIS, F.H. Bethametasone in traumatic oral surgery. J. oral Surg., 27: 398-403, 1969.
- 31 - \_\_\_\_\_.; BRADLEY, P.B.; HAINES, M.P. Plasma cortisol levels following short-term betamethasone therapy for oral surgical procedures; International Conference on Oral Surgery, 4. Copenhagen, Munksgaard, 1973. Apud \_\_\_\_\_ & HOHL, T.H. Use of steroids in the prevention of some complications after traumatic oral surgery. J. oral Surg., 32: 864-6, 1974.
- 32 - HUEBSCH, R.F. & HANSEN, L.S. A histopathologic study of extraction wounds in dogs. Oral Surg., 28(2): 187-96, 1969.

- 33 - HUEBSCH, R.F. et alii. The healing process following molar extraction. I. normal male rats (long evans strain). Oral Surg., 5: 864-76, 1952.
- 34 - HUFFMAN, G.G. Use of methylprednisolone sodium succinate to reduce postoperative edema after removal of impacted third molars. J. oral Surg., 35: 198-9, 1977.
- 35 - JOHANSEN, J.R. Repair of the post-extraction alveolus in the Wistar rat - a histologic and autoradiographic study. Acta odont. scand., 28: 441-61, 1970.
- 36 - \_\_\_\_\_. & GILHOUS-MOE, O. Repair of the post-extraction alveolus in the guinea pig - a histological and autoradiographic study. Acta odont. scand., 27: 249-62, 1969.
- 37 - KLEBANOFF, S.J. Oxygen metabolism and the toxic properties of phagocytes. Ann. intern. Med., 93: 480-9, 1980.
- 38 - KRUGER, G.O. Cirurgia bucal e maxilo-facial. 5. ed. Rio de Janeiro, Guanabara Koogan, 1984. p. 1; 113.
- 39 - LINENBERG, W. The clinical evaluation of dexamethasone in oral surgery. Oral Surg., 20(1): 6-28, 1965.
- 40 - MC MINN, R.H.H. & PRITCHARD, J.J. Tissue repair. London, Academic Pr., 1969. p. 14-46.

- 41 - MADDEN, J.W. & PEACOCK JR., E.E. Studies on the biology of collagen during wound healing. I. Rate of collagen synthesis and deposition in cutaneous wounds of the rat. Surgery, 64: 288-94, 1968.
- 42 - MARTINELLI, C. et alii. Cicatrização cutânea experimental comparativa em ratos salivariadenectomizados, diabéticos e injetados com dexametasona 21- fosfato. Revta Fac. Odont. Araçatuba, 3(2): 233-43, 1974.
- 43 - MEISSER, E.J. & KELLER, J.J. The use of intraoral dexamethasone after extraction of third molars. Oral Surg., 40(5): 594-6, 1975.
- 44 - NICHOLS, T.; NUGENT, D.A.; TYLER, F.H. Diurnal variation in suppression of adrenal function by glucocorticoids. J. clin. Endocr. Metab., 25: 343-9, 1965.
- 45 - OKAMOTO, T. & RUSSO, M.C. Wound healing following tooth extraction-histochemical study in rats. Revta Fac. Odont. Araçatuba, 2(2): 153-69, 1973.
- 46 - OLIVEIRA, I.R. Corticosteróides: farmacologia e uso clínico. Folha med., 86(3): 129-38, 1983.

- 47 - REZENDE, E. & PAIVA, J.G. Contribuição ao estudo da cicatrização de feridas cirúrgicas na pele de ratos após o uso tópico da hidrocortisona, prednisolona e triamcinolona usadas em idênticas concentrações e associadas a um anti-biótico. Ars. curandi Odont., 2(6): 17-24, 1976.
- 48 - ROSS, R. The fibroblast and wound repair. Biol. Rev., 43: 51-96, 1968.
- 49 - \_\_\_\_\_. & WHITE, C.P. Evaluation of hydrocortisone in prevention of postoperative complications after oral surgery: a preliminary report. J. oral Surg., 16: 220-6, 1958.
- 50 - SANCHES, H.G.; OKAMOTO, T.; CARVALHO, A.C.P. Efeitos da prednisolona no processo de reparo em feridas de extração dental - estudo histológico em ratos. Revta. Fac. Odont. Araçatuba, 4(2): 195-200, 1975.
- 51 - SANDBERG, N. Time relationship between administration of cortisone and wound healing in rats. Acta chir. scand., 127: 446-55, 1964.
- 52 - SCHRAM, W.R. A histologic study of repair in the maxillary bones following surgery. J. Am. dent. Ass., 16: 1987-97, 1929.

- 53 - SHAFER, W.G. The effect of cortisone on the healing of extraction wounds in the rat. J. dent. Res., 33(1): 4-11, 1954.
- 54 - \_\_\_\_\_; HINE, M.K.; LEVY, B.M. Tratado de patologia bucal. 4. ed. Rio de Janeiro, Interamericana, 1985. p. 549-51.
- 55 - SISK, A.L. & BONNINGTON, G.J. Evaluation of methylprednisolone and flurbiprofen for inhibition of the postoperative inflammatory response. Oral Surg., 60(2): 137-45, 1985.
- 56 - SMALES, R.J. Effects of systemic cortisone on the healing of tooth sockets in rats - a histologic study. Oral Surg., 45(5): 685-8, 1978.
- 57 - SPILKA, C.J. The place of corticosteroids and antihistamines in oral surgery. Oral Surg., 14(9): 1034-42, 1961.
- 58 - THIEME, T.R.; MIRKOVICH, A.; MALONEY, P.; GOODWIN, D.A. In vivo and in vitro effects of dexamethasone on leukocyte migration in the rat adjuvant arthritis model. Inflammation, 6(4): 371-86, 1982.
- 59 - VALDRIGHI, L.; BOZZO, L.; VIZIOLI, M.R. Repair of the post-extraction sockets in marmosets (Callithrix jacchus) - a histological study. Acta anat., 90: 523-38, 1974.

- 60 - VAN DER ZWAN, J. et alii. The lower third molar and anti-phlogistics. Int. J. oral Surg., 11: 340-50, 1982.
- 61 - VINEGAR, R.; TRUAX, J.F.; SELPH, J.L. Some characteristics of the pleural mobilization of neutrophils produced by Kao lin; International Congress of Pharmacology, 5., San Francisco, 1972. p. 242. Apud DI ROSA, M. Inhibition of cell migration in vivo and granuloma formation. Anti-inflammatory drugs. Berlin, Springer - Verlag, 1979. p. 223-54.
- 62 - VIZIOLI, M.R. Dynamics of fibrillar components in rat sponge-induced granulation tissue. Acta anat., 85: 368-77, 1973.
- 63 - WATANABE, I. & OKAMOTO, T. Processo de reparo em feridas de extração dental em ratos sob a ação da prednisolona - estudo ao microscópio eletrônico de varredura. Revta odont. UNESP, 13(1/2): 61-9, 1984.
- 64 - WEDMORE, C.V. & WILLIAMS, T.J. Control of vascular permeability by polymorphonuclear leukocytes in inflammation. Nature, 289: 646-50, 1981.

65 - WILLIAMSON, L.W.; LORSON, E.L.; OSBON, D.B. Hypothalamic-pituitary-adrenal suppression after short-term dexamethasone therapy for oral surgical procedures. J. oral Surg., 38: 20-8, 1980.