

este exemplar foi
devidamente corrigido,
conforme resolvido

CCPG/036/83

Piracicaba, 20/12/96

MRVigZ.

VALDIR SEIJE ITO

**EFEITO DA CICLOSPORINA -A NO DESENVOLVIMENTO
DE LESÕES PULPARES E PERIAPICAIS DE
RATOS JOVENS E ADULTOS**

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

Piracicaba - 1996

VALDIR SELJE ITO

***EFEITO DA CICLOSPORINA - A NO DESENVOLVIMENTO
DE LESÕES PULPARES E PERIAPICAIS DE
RATOS JOVENS E ADULTOS***

**Tese apresentada ao Curso de Pós-
Graduação em Odontologia, Curso de
Biologia e Patologia Buco-Dental da
Faculdade de Odontologia de Piracicaba-
UNICAMP para obtenção do Título de
Doutor em Ciências.**

Orientador: Prof. Dr. MÁRIO ROBERTO VIZIOLI

Piracicaba - 1996

UNIDADE	BC
N.º CHAMADA:	T/unicamp
	It6e
V.	E.
TOMBO BC/	29526
PROC.	281197
C	☐
D	☒
PREÇO	R\$ 11,00
DATA	07/02/97
N.º CPD	

CN-00097057-1

Ficha Catalográfica Elaborada pela Biblioteca da FOP/UNICAMP

I6e Ito, Valdir Seije.
 Efeito da ciclosporina-A no desenvolvimento de lesões pulpares e periapicais de ratos jovens e adultos. / Valdir Seije Ito. - Piracicaba : [s.n.], 1996.
 128f. : il.
 Orientador : Mário Roberto Vizioli.
 Tese (Doutoramento) - Universidade Estadual de Campinas, Faculdade de Odontologia de Piracicaba.
 1. Polpa dentária - Inflamação. 2. Drogas. 3. Necrose. 4. Rato como animal de laboratório. I. Vizioli, Mário Roberto. II. Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Odontologia de Piracicaba. III. Título.

19.CDD - 617.634 2
 - 617.606 1
 - 619.93

Índices para o Catálogo Sistemático

1. Polpa dentária - Inflamação	617.634 2
2. Drogas	617.606 1
3. Ratos - Modelo experimental	619.93



FACULDADE DE ODONTOLOGIA DE PIRACICABA



A Comissão Julgadora dos trabalhos de Defesa de Tese de **Doutorado**, em sessão pública realizada em 10/12/96, considerou o candidato aprovado.

1. Mário Roberto Vizioli MR Vizioli

2. Oslei Paes de Almeida Oslei Paes de Almeida

3. Márcio Ajudarte Lopes Márcio Ajudarte Lopes

4. Walter Niccoli Filho Walter Niccoli Filho

5. Carlos Benatti Neto Carlos Benatti Neto

Aos meus pais, Seite e Maria que tiveram como objetivo de suas vidas incentivar e apoiar em todo momento na minha formação.

A Célia, pela sua paciência, demonstrando carinho e amor no desenvolver deste trabalho.

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Dr. JOSÉ RANALI, Diretor da Faculdade de Odontologia de Piracicaba-UNICAMP.

Ao Prof. Dr. FRAB NORBERTO BOSCOLO, Coordenador Geral dos Cursos de Pós-Graduação da Faculdade de Odontologia de Piracicaba-UNICAMP.

Ao Prof. Dr. SÉRGIO ROBERTO PERES LINE, Coordenador do Curso de Biologia e Patologia Buco-Dental da Faculdade de Odontologia de Piracicaba-UNICAMP.

Ao Prof. Dr. OSLEI PAES DE ALMEIDA, pelo estímulo e valiosa contribuição.

Ao Prof. Dr. MÁRCIO AJUDARTE LOPES, pela colaboração.

Ao Prof. Dr. LUÍS CARLOS SPOLIDORIO, pela grande amizade e valiosa colaboração.

Aos demais professores do Curso de Pós-Graduação em Biologia e Patologia Buco-Dental da Faculdade de Odontologia de Piracicaba- UNICAMP.

Aos funcionários da área de Patologia: ADRIANO LUIS MARTINS, MARIA HELENA DE VASCONCELOS PERON, ANA CRISTINA DO AMARAL GODOY E ROSA MARIA FORNASIER.

Aos amigos e funcionários do Centro de Processamento de Dados, LUÍS HENRIQUE DOS SANTOS E EMÍLIO SALLES.

À amiga do Curso ELIZABETE BRASIL SANTOS pela colaboração na parte experimental.

Aos amigos e funcionários da Gráfica, João Batista dos Santos e Francisco Cesar Barbosa Maia.

Ao amigo HALBERT VILLALBA pelo exemplo de amizade e companheirismo nos momentos mais difíceis no decorrer da confecção da tese.

A todos que direta ou indiretamente contribuíram para realização deste trabalho.

AGRADECIMENTO AO ORIENTADOR

Ao Prof. Dr. Mário Roberto Vizioli, Professor Titular da Disciplina de Patologia da Faculdade de Odontologia de Piracicaba, pela orientação recebida durante este trabalho pela amizade e respeito ao próximo que sempre soube transmitir.

AGRADECIMENTO AO CNPq

Bolsa de Doutorado do Conselho de Desenvolvimento Científico e Tecnológico. CNPq. (Processo nº 840.325.196-7), Concedido a Valdir Seije Ito.

SUMÁRIO

	Página
1. INTRODUÇÃO	01
2. REVISÃO DA LITERATURA	04
3. MATERIAL E MÉTODOS	36
4. RESULTADOS	42
5. DISCUSSÃO	85
6. CONCLUSÕES	98
7. RESUMO	100
8. SUMMARY	103
9. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	106

INTRODUÇÃO

A Ciclosporina (Csa) é a principal droga imunossupressora usada para inibição da rejeição de transplantes (**BOREL, 1988**). A principal ação da Csa é a inibição da produção de IL-2 pelo linfócito T (**WIESINGER & BOREL, 1983**). Embora seja potente imunossupressor são controversos os dados referentes a ação da Csa nas reações inflamatórias e, no processo de reparo (**SPOLIDORIO, 1991**). Na boca o principal efeito colateral da Csa é o aumento do volume gengival, reversível após o cessamento do uso da droga (**FU et al., 1995**).

A principal causa das alterações pulpare e periapicais são as bactérias oriundas da flora bucal, que invadem a polpa através da cárie e conseqüente contaminação do canal radicular. Pouco se sabe das modificações na dinâmica da inflamação pulpar e periapical em pacientes ou animais imunossuprimidos. A polpa do 1º molar inferior de rato quando exposta ao meio bucal, apresenta alterações inflamatórias agudas, culminando, invariavelmente na necrose deste tecido. Segue-se o estabelecimento da lesão periapical, com reabsorção óssea, focos de inflamação aguda junto ao forame apical e eventual formação de abscesso. O tratamento de ratos adultos com Csa não modificou as respostas pulpar e periapical nas condições acima descritas (**LOPES, 1993**). Estudos futuros devem ser realizados para melhor avaliar os efeitos da Csa inflamação

pulpar e periapical de molares de rato. Os objetivos deste trabalho foram observar as alterações pulpare e periapicais em 1° molares inferiores de ratos com 50, 120 e 250g, nos períodos de 2, 4 e 8 semanas após a exposição pulpar ao meio bucal e analisar os efeitos do tratamento com ciclosporina na evolução das alterações pulpare e periapicais.

REVISÃO DA LITERATURA

Serão considerados os principais aspectos dos efeitos da csa em humanos e animais de laboratório e as características da estrutura e da inflamação pulpar e periapical.

CICLOSPORINA

A Csa foi inicialmente isolada dos fungos Trichoderma polysporum e Cylindrocarpo lucidum, sendo atualmente obtida do fungo Tolypocladium inflatum gams (BOREL et al., 1976; MILPIED, 1988). A Csa é a droga mais usada na prevenção de rejeição de transplantes em humanos (CALNE et al., 1981; BOREL et al., 1977), principalmente de rim e fígado. Também é usada com bons resultados em várias doenças com curso crônico, onde considera-se que a imunodepressão diminui os sinais e sintomas da doença, como nos vários tipos de pênfigo, síndrome de Behçet, líquen plano, lúpus eritematoso e artrite reumatóide (NUSSEMBLATT et al., 1985; THIVOLET et al., 1985; FEUTREN et al., 1986; EISEN et al., 1990). Os resultados no tratamento destas doenças são controversos, devendo-se considerar também que o alto custo da Csa dificulta o seu uso prolongado, necessário na maioria das doenças acima citadas, além dos efeitos colaterais de longo prazo. A Csa também foi usada em outras doenças como colite ulcerativa e doença de Crohn e inclusive em casos de esquistosomose e

malária, nestes casos em associação com outras substâncias (**BUEDING et al., 1981; THOMMEN, 1981; ALLISON et al., 1984**). Em transplante de órgãos também fornece bons resultados em animais de experimentação como ratos e cães (**MORRIS, 1984**).

Como praticamente todas as drogas, principalmente as imunossupressoras, a Csa tem efeitos colaterais. Deve-se ressaltar que seus benefícios suplantam em muitos os efeitos indesejáveis, e derivados menos tóxicos estão sendo desenvolvidos. A Csa é nefrotóxica, aumentando os níveis séricos de creatinina e uréia, e pode após uso prolongado causar alterações estruturais nos rins. Outros efeitos, menos graves mas também importantes são: hipertricose, tremor, hipertensão, disfunção hepática, anemia, edema, dismenorréia, ginecomastia e trombocitopenia (**OTA & BRADLEY, 1983; ATKINSON et al., 1984; VARTHSALA et al., 1990; SUMRANI et al., 1991**). Como ocorre com outras drogas imunossupressoras, foram descritas neoplasias em pacientes tratados com Csa, como linfomas e sarcoma de Kaposi (**CALNE et al., 1981; PENN, 1983**).

Com relação a boca o efeito colateral mais freqüente é o aumento do volume gengival, descrito inicialmente por (**RATEICHAK-PLUS et al.; 1983**). O aumento gengival em humanos depende da quantidade de Csa usada e, possivelmente da influência de fatores locais como placa dental

(**BENETT & CHRISTIAN, 1985; SEYMOUR et al., 1987**). O aumento gengival é mais freqüente em crianças do que em adultos, sugerindo que as condições locais ou estruturais da gengiva são relevantes (**TIPTON et al., 1991**). Considera-se também que a maior ou menor suscetibilidade a Csa depende de fatores genéticos, e de populações diferentes de fibroblastos. Estes aspectos têm sido considerados em aumentos gengivais causados por outras drogas como fenitoína, nifedipina e também na fibromatose gengival hereditária (**NEIDLE et al., 1991; BREDEFELDT, 1992; DONGARI et al., 1993; KANTOR & HASSEL, 1983; NAVARRO, 1995**).

O resultado final do aumento gengival causado pela Csa, por outras drogas ou hereditário é a maior quantidade de matriz extracelular, principalmente colágeno. O “turnover” do colágeno pode estar alterado, com maior síntese ou menor degradação, neste último caso com inibição da síntese ou ativação das collagenases (**HALL & SQUIER, 1982; MANDALINISH, 1983; DONGARI et al., 1993**). Ainda é assunto muito controvertido se nos aumentos gengivais ocorre hiperplasia de fibroblastos (**SALLUM, 1993**). Como o tema é obscuro, conclui-se que não há hiperplasia ou se ocorre é de grau pouco significativa.

Interessante que se em humanos o aumento gengival ocorre em cerca de 20-60% dos pacientes, em ratos a Csa é efetiva em 100% dos casos (**SPOLIDORIO, 1996**). Se os mecanismos envolvidos forem os mesmos

que no homem, conclui-se que são mais constantes nos ratos, praticamente sem variação individual. Entretanto, mesmo em ratos os mecanismos de ação da Csa na gengiva não são bem conhecidos. A ação da Csa deve ser por via sistêmica, visto que a concentração na saliva é muito baixa e não deve exercer ação sobre o tecido gengival (KING et al., 1993).

Não estão estabelecidos os efeitos da Csa na reação inflamatória e no processo de reparo. Como é um potente imunossupressor deveria facilitar o estabelecimento de infecções. Entretanto, sua ação é relativamente específica, não interferindo nos processos independentes de IL-2. No processo de reparo há descrições de aceleração, e de inibição ou não interferência na formação do tecido de granulação (FISHEL, 1983; NEMLANDER et al., 1983; SPOLIDORIO, 1991). Drogas imunossupressoras geralmente facilitam infecções oportunistas por bactérias, fungos e vírus, mas são poucos os relatos com relação a Csa (CALNE, 1980). Em ratos adultos tratados com Csa por via subcutânea, as lesões pulpare e periapicais causadas por bactérias não foram modificadas (LOPES, 1993).

Está bem estabelecido que a Csa atua principalmente na inibição da síntese de IL-2, molécula central na dinâmica da imunidade celular (TOWPIK et al., 1985). A ação sobre a IL-1, IL-3, γ -IFN, ou outros

mediadores ainda está sendo melhor determinado (RYFFEL et al., 1989; KALMAN & KLIMPEL, 1993).

A Csa é um polipeptídeo cíclico formado de 11 aminoácidos, lipofílica, atuando no citoplasma provavelmente através da fixação da ciclofilina e calmodulina. A inibição da síntese de IL-2 ocorre a nível nuclear, na transcrição do RNAm para IL-2. De acordo com (FURUE & KATZ 1988) a Csa aumenta a quantidade de células de Langerhans do epitélio gengival, assim como causa dilatação das cisternas do retículo endoplasmático rugoso (YAMALIK et al., 1991).

Os efeitos da Csa em fibroblastos “in vitro” são muito controversos. Alguns trabalhos mostram estimulação na proliferação celular e na síntese de colágeno, mas outras mostram nenhum efeito ou até inibição (COLEY et al., 1986; NAVARRO, 1995).

POLPA

A polpa é o tecido conjuntivo que ocupa a parte central do dente, cuja função principal é manter a vitalidade da dentina, e conseqüentemente do dente. A polpa e a dentina formam um único complexo, pois estão intimamente relacionados morfo e fisiologicamente (HIZATUGU & VALDRIGHI, 1974).

A polpa origina-se da papila dental, que passa a ser chamada de polpa a medida que a dentina é formada. Após o início da formação da dentina, os ameloblastos começam a formar esmalte. Num dente formado, o tecido envolvido por dentina é polpa e na região apical, a área envolvida por cemento é considerada parte do periápice (TRONSTAD, 1992).

As alterações pulparem iniciam-se a partir de estímulos oriundos da dentina, e as características da dentina devem ser consideradas. Entretanto, na dentina o prolongamento do odontoblasto penetra no tecido duro, longe do corpo celular. A dentina é semelhante ao osso em composição, sendo 70% de material inorgânico, 18% orgânico (colágeno) e 12% água. Na região próxima a junção amelo-dentinária não tem prolongamento do odontoblasto, apenas fluido e fibrilas. Os túbulos dentinários próximos a polpa têm 2-3 μm de diâmetro, e na junção amelo-dentinária 0,5-0,9 μm . Próximo a polpa o número de canalículos é de 45-65.000 / mm^2 , no centro da dentina 30-35.000/ mm^2 e próximo ao esmalte-15-20.000/ mm^2 (WALTON et al., 1985).

A distância entre as partes centrais dos túbulos é de 15 μm na junção amelo-dentinária, e de 6 μm na área próxima a polpa. O volume ocupado pelo túbulos é de 4% na junção amelo-dentinária e 28% na área próxima a polpa. Estes dados são importantes porque os canalículos são as regiões mais permeáveis da dentina, por onde há penetração de substâncias

lesivas e transmissão de impulsos escleroceptivos (SELTZER & BENDEN, 1984).

A permeabilidade da dentina aumenta proporcionalmente ao número e diâmetro dos túbulos dentinários, que aumentam em direção a polpa. Portanto a permeabilidade da dentina aumenta rapidamente com a proximidade da câmara pulpar. No dente "jovem" a dentina é mais permeável e mais delgada (FUSS et al., 1989).

A pressão intrapulpar é de cerca de 30mmHg, que corresponde a pressão capilar. Esta pressão é suficiente, por capilaridade, para fazer uma coluna de líquido de 7m de altura. Portanto há formação de líquido da polpa para a junção amelo-dentinária. O líquido que permeia a dentina, em particular os canalículos, é chamado de fluido dentinário. Provavelmente este líquido pouco se movimenta.

Quando a polpa se inflama, mais líquido é pressionado para o interior dos canalículos, inclusive fibrinogênio. Na dentina cariada o canalículo fica exposto, e a dentina sendo permeável permite o deslocamento de líquido da polpa para a superfície. Este deslocamento de líquido seria o responsável pela geração de dor, mediada pelos odontoblastos ou diretamente pelas terminações nervosas livres.

Deve-se ressaltar que numa fratura de dentina o canalículo fica aberto, enquanto que num preparo cavitário há formação da "smear layer",

que é uma camada de microcristais que cobre a superfície da dentina cortada, diminuindo a permeabilidade da dentina. A remoção da “smear layer”, mas não do “smear plug”, não causa aumento de permeabilidade dentinária. Sugere-se também que após o preparo cavitário há deposição de fibrinogênio nos canalículos, diminuindo a permeabilidade da dentina em 10% por hora. Isto foi feito comparando-se cães normais e desfibrinados. Quando a cavidade é seca com ar, seca-se o fluido dentinário. A polpa rapidamente forma mais fluido, e se o movimento for rápido o corpo do odontoblasto pode ser aspirado para dentro do canalículo (COLIN, 1988).

O fibroblasto é a célula mais abundante na polpa normal, tendo como função principal formação de fibras e substância intercelular. Fibroblastos contendo fibrilas de colágeno no citoplasma foram descritos em vários tecidos com alto “turnover” de colágeno, mas ainda não foram observados na polpa normal (TORNECK, 1978). Em um caso de pulpite humana, foram observados fibroblastos com fibrilas de colágeno fagocitadas em áreas adjacentes a inflamação (HARRIS & GRIFFIN, 1967).

As células mesenquimais indiferenciadas estão presentes principalmente na polpa jovem. São células semelhantes aos fibroblastos,

com prolongamentos mais acentuados, e que podem se transformar em fibroblastos e odontoblastos.

A substância intercelular confere à polpa a viscosidade, bem evidente numa polpa jovem. A quantidade de fibras colágenas aumenta com a idade do dente, caracterizando o fibrosamento pulpar. Há concomitantemente, diminuição da capacidade de defesa da polpa. Na região próxima a pré-dentina e odontoblastos há rica rede de fibras reticulares chamadas de Fibras de Von Korff.

Os neutrófilos são as células mais comumente descritas nas inflamações pulpares, sendo freqüentes as formações de microabscessos. Na inflamação da polpa de rato induzida por LPS, além do acúmulo de neutrófilos, também foi detectada leucotriena B₄ (LTB₄), produzida provavelmente pelos próprios neutrófilos (SMULSON & SHERASKI, 1989).

A morfologia do tecido conjuntivo pulpar permite supor que mastócitos estivessem presentes em razoável quantidade. Por outro lado, considerando-se que os mastócitos são as principais fontes de histamina e, que a polpa está envolvida por dentina, sua presença poderia ser mais prejudicial do que útil. Os dados atuais não são claros, pois vários autores descreveram mastócitos na polpa. Alguns descreveram mastócitos apenas em polpas inflamadas. Atualmente considera-se que

mastócitos estão presente em algumas polpas normais e na maioria das inflamadas (MILLER et al., 1978). Ainda não foi demonstrado mastócitos na polpa de outros animais, além do homem. IgE foi detectada na polpa inflamada, indicando a possível ocorrência de hipersensibilidade imediata em associação com a presença de mastócitos.

A função principal da polpa é a formação de dentina através dos odontoblastos. Após o desenvolvimento total do dente, os odontoblastos continuam a produzir normalmente pequena quantidade de dentina, resultando na diminuição da cavidade pulpar com o decorrer da idade.

A polpa, através de sua rica rede de fibras nervosas, envia os estímulos dolorosos ao sistema nervoso central, reagindo aos estímulos através da formação de dentina de reparação, esclerose dentinária e inflamação.

A função primária dos vasos é transportar nutrientes e remover produtos de catabolismo dos tecidos, portanto o bom funcionamento dos tecidos depende da rede vascular. A polpa é suprida por vasos sanguíneos que entram pelo forame apical formando intensa ramificação quando atingem a câmara pulpar. Esses vasos são geralmente acompanhados por feixes nervosos, formando os feixes vículo-nervosos. A polpa também é suprida por rede de linfáticos. As paredes dos vasos da polpa são bastante

delgadas, permitindo fácil transporte de substâncias e gases (BERNICK, 1977).

Em decorrência de suas peculiaridades, a polpa dental está sujeita a alterações com a idade. O sistema vascular é grandemente afetado com a idade, onde ocorre calcificação dos vasos, especialmente daqueles da porção radicular. Em dentes de pessoas idosas, persistem somente os vasos de grande calibre e assim mesmo apresentando calcificações em suas paredes. Ocorrendo diminuição do volume pulpar com a idade, os vasos ficam localizados na porção central, enquanto que os vasos periféricos quase que desaparecem. As arteríolas começam a apresentar hiperplasia da íntima, com diminuição da luz do vasos, semelhante a arterioesclerose. O processo de calcificação inicia-se pela adventícia, chegando até a íntima (BERNICK, 1977).

A pressão arteriolar da polpa é aproximadamente 40% da sistêmica, e está em torno de 15-30 mmHg. No músculo esquelético a pressão arteriolar é de quase 90mm. A pressão das vênulas na polpa é de 19mm. Sugere-se que o controle da pressão arteriolar na polpa é em grande parte feito antes dos vasos entrarem na polpa. Na inflamação a pressão intrapulpar pode chegar a 50-60mm (INGLE & LAGELAND, 1985).

A polpa é ricamente innervada por fibras mielinizadas e amielinizadas que penetram pelo forame apical, ramificando-se principalmente nas

áreas sub-odontoblástica, coronária e cornos pulpares. Os nervos são as últimas estruturas a aparecerem na polpa, e não são vistos até que considerável quantidade de dentina é formada, sendo que esta inervação aumenta quando o dente erupciona. A predominância de fibras amielinizadas ocorre na região próxima aos odontoblastos. Geralmente as fibras nervosas acompanham os vasos sanguíneos. O primeiro molar humano tem cerca de 400 axônios mielinizados e 1800 amielinizados entrando pelo ápice (TROWBRIDGE, 1986).

As fibras mielinizadas medem de 1-4µm de diâmetro e são estruturas especializadas na transmissão dolorosas rápidas, tendo baixo limiar, devendo participar da dor localizada e aguda. As fibras amielinizadas são do tipo C e servem para transmissão de dor e função simpática. A condução é lenta, e o limiar é alto, devendo participar da dor não localizada e de menor intensidade. Os dentes decíduos têm aproximadamente o mesmo número de fibras nervosas que os permanentes, mas o número diminui significativamente após o início da reabsorção. A inervação da dentina e o mecanismo de transmissão da dor de dente sempre foram assuntos muito controvertidos.

A polpa apresenta fibras mielinizadas e amielinizadas na região sub-odontoblástica, predominando as amielinizadas. Os canaliculos da pre-dentina apresentam fibras nervosas em quantidade variáveis.

A qualquer estímulo a polpa reage com dor. O mecanismo de transmissão da dor no complexo polpa-dentina ainda é assunto de discussão. A dificuldade é de se explicar como as fibrilas nervosas da polpa são estimuladas. As duas teorias mais consideradas são:

- os prolongamentos de Tomes transmitem os estímulos para o corpo dos odontoblastos, e estes para as fibrilas nervosas do plexo sub-odontoblático. É a teoria clássica.

- fluido dentinário e fibrilas nervosas - as fibrilas nervosas da dentina são estimuladas pela pressão do fluido dentinário.

As fibras nervosas da polpa sofrem alteração com a idade e frente ao processo de cárie. Morfologicamente as fibras nervosas quando alteradas apresentam aumento da argirofilia, aumento de ramificações, espessura irregular e fragmentação das fibras. Com o fibrosamento da polpa há diminuição do suprimento nervoso e calcificação das fibras nervosas. Há também atrofia das fibrilas nervosas das porções coronária e do plexo sub-odontoblástico.

Os tecidos e órgãos, por mecanismos variados, sofrem modificações com a idade, levando ao quadro geral chamado de involução fisiológica. Na polpa dental as modificações estruturais e fisiológicas ocorrem de forma acentuada num período relativamente curto de tempo. Considerando que a função principal da polpa é a formação da dentina, a medida que

esta torna-se mais espessa, a polpa conseqüentemente diminui seu volume, ao mesmo tempo que torna-se mais fibrosa, perdendo seu aspecto gelatinoso. A polpa fica continuamente mais fibrosa e menos celularizada, predominando os processos degenerativos.

Pela diminuição da celularidade e vascularização, as respostas de defesa são menos efetivas. Por outro lado, a dentina torna-se mais espessa e menos permeável, conseqüentemente mais resistente à difusão da cárie dental.

Estima-se em 4µm/dia a formação da dentina antes da erupção do dente e menos de 1µm/dia após a formação da raiz. As alterações da polpa com a idade são difíceis de serem separadas das modificações oriundas dos mecanismos de defesa ou dos decorrentes das doenças.

A esclerose dentinária é a calcificação dos canalículos dentinários, com a dentina tornando-se nesta região menos permeável, vítrea e sem vitalidade. A calcificação dos canalículos é contínua, fazendo parte da fisiologia pulpo-dentinária. Este processo é acelerado frente a estímulos de baixa intensidade, que não provocam necrose do prolongamento do odontoblasto. A esclerose da dentina é freqüente na porção radicular de pessoas idosas (SHAFFER et al.;1983).

A dentina de reparação dos odontoblastos é formada na superfície interna da dentina, quando há destruição, geralmente por cárie, da dentina

superficial, sem necrose dos odontoblastos, acompanha os canalículos lesados, e a quantidade formada corresponde a que foi destruída. É menos organizada e calcificada que a ortodentina, com canalículos tortuosos e em menor número. A tendência é a dentina de reparação formar-se na mesma quantidade em que houve destruição da ortodentina. Estima-se que a dentina de reparação é formada numa velocidade de $1.5\mu\text{m} / \text{dia}$, e portanto em 100 dias forma-se $120\mu\text{m}$ ($0,12\text{mm}$).

A polpa é ricamente innervada, com as fibras penetrando na pré-dentina e 1/3 interno da dentina, dando intensa sensibilidade ao dente. A dor é o mecanismo mais eficiente de defesa para indicar que um tecido está sendo lesado. Na doença periodontal e periapical, onde a dor é menos pronunciada ou ausente, o paciente muitas vezes procura o dentista tardiamente ou a lesão é detectada pelo dentista num exame de rotina. Na rara alteração congênita de insensibilidade a dor, a sensibilidade ao tato permanece intacta. Nesta condição não há resposta da polpa a estímulos, confirmando que a polpa só responde com dor.

Como outros tecidos conjuntivos, a polpa reage as infecções com inflamação (WALLSTROM et al., 1993). O fator isolado mais importante a determinar a resposta pulpar a um estímulo é a espessura da dentina restante (EDR). A EDR difere da profundidade do preparo da cavidade,

visto que a espessura da dentina é variável de dente para dente. Geralmente 2mm de dentina entre o assoalho da cavidade e a polpa oferece barreira adequada.

A aplicação de produtos bacterianos sobre a dentina, 0.7-0.9mm da polpa, provocou após 32 horas intenso acúmulo de neutrófilos nas áreas abaixo dos canaliculos dentinários expostos, formando em alguns casos microabscessos. Após 10 dias predominavam células mononucleares, e após 30 dias havia dentina de reparação e ausência de células inflamatórias (**WARFVINGE & BERGENHOLTZ, 1986**). Se a distância das bactérias até a polpa for de 1mm, geralmente não tem alteração pulpar. Se for de 0.5mm há formação de microabscesso. Vários experimentos como o descrito mostram que a polpa dental pode se recuperar de uma inflamação aguda, desde que não haja grande número de microorganismos invadindo a polpa (**FUKUSHIMA, 1990**).

O trabalho clássico de (**KAKEHASHI et al., 1965**) mostrando ausência de inflamação e formação de pontes de dentina em polpas expostas ao meio bucal, fundamentou os conceitos atuais da importância das bactérias e seus produtos na inflamação pulpar. A coroa é a principal porta de entrada das bactérias, mas deve-se, considerar a possibilidade de contaminação por via hematogena e através da bolsa periodontal.

As principais bactérias envolvidas na inflamação pulpar ainda não foram bem determinadas. Na cárie inicial predominam *S.mutans* e *Lactobacillus*, que são de baixa patogenicidade para a polpa. Na cárie mais profunda há contaminação com saliva e uma flora mista estimula a resposta inflamatória, indicando a importância de se manter a cavidade preparada livre de saliva (PATERSON & POUTNEY, 1987).

A quantidade e variedade de bactérias presentes num canal contaminado é muito grande. (BYSTRÖM, 1983) identificou 169 espécies, 88% anaeróbicas, e em cada canal de 1 a 11 espécies diferentes. O grupo predominante é dos estreptococos alfa-hemolíticos anaeróbios facultativos (*S. mitis*, *salivarius*, *mutans*, *sanguis*). Outros isolados com frequência são: enterococos (*S. faecalis*), difteróides, estafilococos, lactobacilos, estreptococos anaeróbicos e espécies de *Cândida*, *Neisseria* e *Veillonella*. As espécies encontradas são numerosas, mas num mesmo canal os tipos são limitados, geralmente entre 3 a 6 espécies (TRONSTAD, 1992). Em resumo a microbiota do canal é caracterizada por combinações de poucos anaeróbicos.

Vários autores têm enfatizado as dificuldades na detecção de bactérias na dentina e polpa em cortes histológicos. Os métodos utilizados não são satisfatórios, principalmente com relação as bactérias gram

negativas (WATTS, 1979), e segundo (WATTS & PATERSON, 1990) a falha na detecção não é prova de ausência.

A importância das bactérias nas lesões periapicais é semelhante ao que ocorre na polpa. Quando há necrose da polpa, os produtos de degradação podem causar alterações periapicais, mas atualmente está estabelecido que sem presença de bactérias a reação apical é leve ou ausente (MOLLER et al., 1981).

A inflamação pulpar é muito rica, com participação de praticamente todas as células e mediadores conhecidos, entretanto a dinâmica do processo não está bem estabelecido. A polpa jovem é ricamente vascularizada, mas por estar delimitada por dentina oferecem pouco espaço para acúmulo de líquido. Aspectos morfológicos da permeabilidade vascular da polpa foram estudados após desgaste do esmalte e dentina de molares de rato, através da albumina marcada com Iodo 131 e carvão coloidal (ARAÚJO & ARAÚJO, 1979). Como em outros tecidos, na polpa há duas fases, uma inicial, de curta duração com seu máximo após 1 hora, dependente de histamina e serotonina, e a tardia, mais prolongada, com máximo após 12 horas, sem mediadores conhecidos.

Estudos de mediadores químicos da inflamação pulpar são escassos. Em pulpites de rato provocadas por LPS, foi demonstrada a participação de PGE2 e PGI2 (OKIJI et al., 1989). Polpas normais e inflamadas de rato,

incubadas com [14C] - ac. aracdônico, produziram PGF1 α e ac. 12-hidroxi-eicosatetranoico (12-HETE) como produtos principais. Também houve a produção de tromboxona B2, PGD2, E2 e F2 α . Nas polpas inflamadas todos estes metabólitos foram formados em maior quantidade (OKIJI et al., 1987).

O edema na polpa deve ser mínimo, mas o suficiente para causar aumento na pressão intrapulpar. Quando formado, o edema pode ser controlado pelo aumento da pressão tecidual, com diminuição da filtração, aumento da drenagem linfática e aumento da absorção pelos capilares.

O acúmulo de neutrófilos com destruição local do tecido caracteriza um microabscesso pulpar. O processo é limitado, sendo que áreas adjacentes mantém a normalidade. Quando o processo agudo intensifica, toda a polpa pode sofrer necrose. A polpa pode ser invadida por bactérias, com formação de aminas e mercaptanas, resultando o anidrido sulfuroso, de odor repugnante. A necrose pulpar é seguida da inflamação periapical.

Quando há persistência do irritante e a capacidade de defesa da polpa é adequada para manter o equilíbrio, estabelece-se a pulpíte crônica (TANI et al., 1992), onde predominam as células mononucleadas. A pulpíte crônica pode persistir por tempo indeterminado, sofrer agudização.

O pólipio pulpar é bom exemplo de inflamação crônica hiperplásica e da grande capacidade de defesa de uma polpa jovem. Ocorre quase que

exclusivamente em dentes jovens com ápice amplo, com a polpa tendo abundante suprimento vascular e celularidade. A exposição da polpa permite a epitelização do pólip, com predominância de fenômenos proliferativos sobre os destrutivos.

Como a inflamação pulpar é causada por microorganismos e seus produtos, certamente que reações imunológicas são importantes, entretanto os dados da literatura ainda são escassos. A seqüência de resposta imunológica na polpa ainda não é bem conhecida (STASHENKO & YU, 1989).

A presença de anticorpos na polpa inflamada foi inicialmente descrita por (HONJO et al., 1970), com predominância de IgG. De acordo com (PULVER et al., 1977) a polpa normal não tem células formadoras de anticorpos, e na inflamada mais de 60% das células positivas para anticorpos o são para IgG, seguido de IgA e IgE, e apenas 3 de 12 casos foram positivos para IgM. A ausência de linfócitos B na polpa normal foi confirmada por imunocitoquímica por (JONTELL et al., 1987).

(FALKER et al., 1987) recuperaram Ig de polpa em cultura e detectaram Ac contra *S. mutans*, *A. naeshundii*, *A. israelii*, *Lactobacillus casei*, *Bacteroides intermedius* e *Veillonella parvula*. Imunoglobulinas e antígenos bacterianos foram observados no interior de vacúolos de

odontoblastos em cáries superficiais de dentina, e este poderia ser um mecanismo do odontoblasto neutralizar irritantes, sem estimular a resposta inflamatória.

Em macacos a descomplementação não modificou a resposta inflamatória da polpa quando da aplicação de componentes bacterianos sobre a dentina (WARFVINGE, 1986). Entretanto a presença do fator 3 do complemento foi descrita por (PEKOVIC & FILLERY, 1984).

A polpa normal têm linfócitos T helper e citotóxico, macrófagos, mas não linfócitos B, isto verificado por marcadores de membrana celular (JONTELL et al., 1987; KOPP & SCHWARTING, 1989). Estes mesmos autores também demonstraram presença de células dendríticas capazes de apresentarem 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 (LIM et al., 1992).

Na polpa normal linfócitos T correspondem a 1,0- 2,0% do total de células, numa proporção semelhante de CD4 e CD8. Células B não foram detectadas (MANGKORNKARN, 1991). De acordo com (BERGENHOLTZ et al., 1991) células que expressam antígenos classe II aumentam em polpas inflamadas.

Os trabalhos desde o início do século mostram que não há correlação entre os achados clínicos e os aspectos microscópicos da polpa. Polpas microscopicamente consideradas normais podem apresentar sintomatologia dolorosa, isto parcialmente explicado pela resposta de dor a um estímulo que atinja apenas a dentina, ou pelo grande aumento de pressão causado pelo extravazamento de proteínas plasmáticas mesmo em quantidades pequenas, com consequente compressão de fibras nervosas da polpa e dentina. Portanto o volume de líquido extravasado pode ser mais relevante que a natureza das células inflamatórias presentes. A pressão normal do tecido pulpar é de 6-10mmHg, e na inflamação chega a 16mm. Em outros tecidos este aumento seria insignificante, mas na polpa pode causar importantes modificações na circulação e atividades nervosas.

Em outros tecidos, se apenas o parâmetro dor for considerado, é pouco provável que se chegue a correlações clínicas e microscópicas mais seguras do que acontece na polpa.

Em humanos não há evidências de manifestação sistêmica das pulpites, além das consequências da dor de dente. Considerando as bactérias que contaminam o canal ou outros antígenos, há evidências que podem ocorrer sensibilização sistêmica.

O fibrosamento da polpa dental reduz a sua capacidade de defesa, e as melhores evidências são a formação de pólipos e as boas respostas frente a pulpotomias de dentes com polpa jovem. Além da idade, outros fatores sistêmicos podem ser relevantes, mas ainda não demonstrados, como diabetes e imunossupressão. De acordo com (FAWZIE et al., 1985) quando há exposição pulpar, a capacidade de defesa da polpa de ratos irradiados com 400 cGy está diminuída.

Os principais agentes etiológicos da inflamação pulpar são as bactérias e seus produtos, que podem atingir a polpa através da dentina (WARFVINGE et al.; 1985). A inflamação pulpar ocorre apenas quando a distância dentina-polpa é menor do que 0,8mm. A dentina é bastante permeável, mas “in vivo” ocorre diminuição da permeabilidade dentinária após a exposição, devido a precipitação de proteínas de alto peso molecular, como fibrinogênio, nos canalículos. Isto está de acordo com a detecção de imunoglobulinas e possivelmente imunocomplexos na dentina.

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 et al., 1990; SJOGREN et al., 1990). Assim como no periápice a necrose pulpar também é dependente da presença de bactérias (KAKEHASHI et al., 1965).

PERIÁPICE

O periápice é formado pela porção terminal da raiz, o ligamento periodontal e osso alveolar correspondentes (STEIN & CORCORAN, 1990). O ápice dentário é formado principalmente por cimento, sendo que o conjuntivo intracanal está em continuidade com a polpa (MASSON et al., 1992). O limite CDC (cimento-dentina-canal) é considerado o ponto de referência para a obturação do canal, corresponde ao ponto onde termina o canal formado por dentina e começa o formado por cimento. Tem 0,5 - 2,0 mm de comprimento e 0,1 - 0,22 mm de diâmetro. Entretanto, como na prática este limite não pode ser definido, considera-se que a obturação deve ser feita 1-2 mm aquém do ápice radiográfico. Após a obturação do canal 1 a 2 mm aquém do ápice, pode ocorrer o selamento do canal com cimento. Por outro lado, sabe-se que se o canal estiver amplo ou alargado há penetração de tecido conjuntivo no canal, com formação de material cementóide e/ou osteóide (SOUZA et al., 1987).

Os restos epiteliais de Malassez foram descritos em 1885, são remanescentes da bainha de Hertwig encontrados no ligamento periodontal. Geralmente aparecem como grupos de células poliédricas e uniformes, com

escasso citoplasma e núcleo grande. São envolvidos externamente por membrana basal. Ficam 20-40µm do cimento (REEVE & WENTZ, 1962).

De 280 dentes permanentes examinados por (REEVE & WENTZ, 1962), todos tinham R.E. Malassez. No adulto predominam nos terços cervical e médio. Em jovens são mais numerosos do que em adultos, com frequência maior no periápice. Em dentes de pessoas jovens, terminando a formação da raiz, grupos de células epiteliais podem estar em degeneração, com vacuolização e núcleo picnótico, às vezes com calcificação.

As bactérias responsáveis pela inflamação periapical são oriundas do canal radicular (FUKUSHIMA et al., 1990). Considera-se que se as bactérias não estiverem presentes, a resposta inflamatória apical é pequena, não causando reabsorção óssea e formação de granuloma (SJOGREN et al., 1990).

É discutível a presença ou não de bactérias nos granulomas e cistos periapicais. Deve-se considerar que as células inflamatórias se concentram no periápice para destruir as bactérias que ultrapassam o forame apical. Bactérias quando presentes nas lesões crônicas, deve ser por tempo limitado e em pequena quantidade.

Após a necrose pulpar, as bactérias que estão dentro do canal radicular, alcançam o periápice apenas através do forame apical (WALTON & ARDJMAND, 1992). A via de entrada é relativamente pequena, e o estímulo lesivo é constante e de baixa intensidade, havendo conseqüentemente o

desenvolvimento de um processo crônico, sem sintomatologia dolorosa. Com o decorrer do tempo há reabsorção óssea e a lesão geralmente é detectada no exame radiográfico, sendo chamado de granuloma (FREITAS et al.,1981).

Os granulomas apicais são portanto processos inflamatórios crônicos para combater e neutralizar os agentes agressores do canal (MATTHEUS & MASON, 1983). O termo granuloma é usado porque a reabsorção óssea em torno do ápice dentário permite a reação inflamatória ocupar um espaço circular ou oval, com a forma de um grânulo de 1-5mm de diâmetro. O termo granuloma foi inicialmente aplicado na tuberculose, mas foi posteriormente usado a outros processos inflamatórios específicos ou não, desde que circunscritos e com a forma de um grão (MCKINNEY Jr., 1981).

O granuloma periapical é uma inflamação crônica, com predominância de células imunologicamente competentes, como os macrófagos, linfócitos e plasmócitos (STERN et al., 1981; JOHANNESSEN, 1986). Os linfócitos T predominam sobre os linfócitos B (TORABINEJAD & KETTERING, 1985; KOPP & SCHWARTING, 1989; ROCHA, 1991). Em lesões periapicais de ratos, linfócitos T também foram descritos (YU & STACHENKO, 1987; STACHENKO & YU, 1989). Os neutrófilos se localizam principalmente na área do forame apical, contendo também vasos e fibroblastos. Corpúsculos de Russel são encontrados na maioria dos granulomas e cistos, correspondendo a plasmócitos hialinizados, facilmente observados quando corados com fucsina

do tricrômico de Masson. Os granulomas muitas vezes têm uma cápsula que se adere a raiz. Após o tratamento de canal os granulomas regridem, com a área adquirindo características radiográficas normais após 12 meses (SJOGREN, 1990).

No periápice é feito o diagnóstico de cisto quando a lesão apresenta epitélio oriundo dos restos epiteliais de Malassez. Como a formação da cavidade cística é gradativa, o epitélio pode apresentar-se em diferentes graus de proliferação e organização (OEHLERS, 1970; BROWNE, 1975).

A proliferação epitelial é estimulada pela reação inflamatória, que deve causar rompimento da membrana basal que envolve as células epiteliais. Portanto o cisto periapical é oriundo de um granuloma, embora nem todos os granulomas evoluam obrigatoriamente para cistos.

Microscopicamente o cisto pode apresentar a cavidade cística contendo fluido formado de componentes plasmáticos, células necrosadas e descamadas e colesterol, não queratinizados. Foi sugerido que o crescimento do cisto depende da pressão osmótica exercida pelo fluido cístico. O fluido cístico é hipertônico em relação ao plasma, aumentando a possibilidade de aumento da cavidade cística por osmose, comprimindo e reabsorvendo o osso alveolar. Os cistos periapicais não são queratinizados. No infiltrado inflamatório predominam plasmócitos, linfócitos e macrófagos, alguns na forma de corpúsculo grânulo adiposo. São frequentes as calcificações, cristais de colesterol, áreas

hemorrágicas e células gigantes. O colesterol é oriundo da degradação celular, particularmente membranas, incluindo hemácias. Colesterol, corpúsculos grânulo-adiposos e células gigantes são mais frequentes nos cistos do que nos granulomas. Os cristais de colesterol aparecem como espaços claros, em forma de agulha.

Corpúsculos de Rushton são freqüentes nos cistos, lembrando fibras de algodão ou grampo de cabelo. Medem 0,1 mm de comprimento, tendo forma reta ou curva, como uma oval achatada. Ocorrem no epitélio, e possivelmente seja um tipo de queratina (ALLISON, 1974).

O epitélio cístico pode ter 3 a 20 camadas de células, com áreas de hiperplasia, ulceração e espongiose. Os espaços intercelulares são grandes. Nas áreas de acúmulo de células inflamatórias o epitélio é hiperplásico e pouco organizado. O infiltrado crônico estimularia a proliferação epitelial, enquanto que uma inflamação mais intensa causaria desintegração e ulceração.

Radiograficamente não é possível distinguir os cistos dos granulomas, mas geralmente os cistos são maiores e com limites ósseos mais delimitados. Microscopicamente a cavidade cística pode ou não ter continuidade com o forame apical.

O tratamento dos cistos é semelhante ao dos granulomas. Aceita-se que a maioria dos cistos regridem após o tratamento endodôntico, sendo pouco frequente as cirurgias das lesões apicais. A célula epitelial pode se comportar

como antígeno, pois pode ser modificada pela reação inflamatória e antígenos do canal.

Numa série de trabalhos (ERAUSQUIN & MARUZABAL, 1967 a,b,c,d, 1968) estudaram alterações apicais em molares superiores de rato e os efeitos do tratamento de canal. Diferente de cães e macacos, a formação de cisto em ratos é rara (TAGGER, 1973; WATTS & PATTERSON, 1981; VALDERHAUG, 1974). Os efeitos da contaminação de canal com S. Mutans e S. aureus foram estudados por (KORZEN et al., 1974) e (ARAÚJO et al., 1983).

Por muito tempo considerou-se que apenas os granulomas regrediam após o tratamento de canal, e que os cistos precisavam de complementação cirúrgica. Esta idéia foi suportada em 1961 pela Associação Americana de Endodontistas. (BHASKAR, 1966) rejeitou esta hipótese, pois de 2.308 lesões examinadas, 42% eram cistos, 48% granulomas e 10% outras lesões não inflamatórias. Considerando que em 90% dos casos há regressão, deve-se aceitar que cistos regridem.

A não regressão de granulomas e cistos periapicais é atribuída a presença de bactérias na região periapical. Exames microscópicos de periápices removidos cirurgicamente mostram obturações incompletas do terço apical, com acúmulos de bactérias e restos de polpa. Cistos podem não regredir mesmo na ausência de bactérias, como ocorre nos residuais. Nestes casos pode-se

considerar que os cistos são grandes, bem organizados e com cavidade cística sem comunicação direta com o forame apical.

Fatores sistêmicos parecem pouco influir na reparação apical. De acordo com (VERNIEKS, 1978) lesões apicais sofreram reparação depois de 3-12 meses em pacientes jovens (8-30 anos) e 6-18 meses em mais velhos (47-60 anos). Regressão de lesões periapicais em aidéticos ou após RXT devem estar prejudicadas, mas não há relatos conclusivos. Em ratos a irradiação e corticoterapia facilitam o desenvolvimento de lesões apicais (LOBARINHAS et al., 1987; FAWZI et al., 1985).

O abscesso periapical é diagnosticado clinicamente, apresentando-se com aumento de volume da face e intensa dor. É comum em crianças, quando tem evolução rápida devido ao amplo forame apical. Nestes casos não há imagem radiolúcida no periápice. Em adultos geralmente ocorre pela agudização do granuloma ou cisto pré-existente.

O abscesso resulta quando os mecanismos de defesa são superados pelo agente agressor. É uma confirmação da falha dos mecanismos de defesa. Apesar de ser uma forma secundária de controlar a infecção, é útil, sem o abscesso haveria septicemia e morte. A causa mais freqüente é a presença de quantidades grandes de microorganismos. Experimentalmente, mais de 1 milhão de *S. aureus* precisam ser injetados para formar uma pequena pústula na pele humana em 24 horas.

Para o estabelecimento das lesões apicais há necessidade de reabsorção óssea mediada por osteoclastos. O osteoclasto é derivado da série dos monócitos. A sua ação é em parte mediada pelos osteoblastos. O osteoclasto é multinucleado, aderindo-se ao osso através de integrinas pela superfície rica em vilosidades. Entre o osteoclasto e o osso cria-se microambiente ácido pela liberação de prótons (pH4-5), resultando desmineralização e maior concentração de Ca^{++} (40-50mM). A degradação do colágeno desnaturado pelo pH ácido ocorre por proteínas cisteína (que quebra na cisteína), catepsina e metaloproteinases.

MATERIAL E MÉTODOS

Neste trabalho foram usados 105 ratos Wistar (*Ratus norvegicus albinus*), com peso inicial de 50, 120 e 150 gramas, provenientes do Biotério Central da UNICAMP, alimentados com ração Labina (Purina) e água “ad libitum”. Grupos de 5 ratos foram mantidos em caixas plásticas.

Os animais foram divididos em grupos de 5 animais, como mostrado na Tabela 1.

Tab. 1. Grupos de ratos normais e tratados com Csa que tiveram a câmara pulpar dos 1º molares inferiores exposta ao meio bucal. Foram usados 5 animais para cada grupo, num total de 10 dentes. (N) normal; (Csa) tratados com ciclosporina. O tempo zero (0) corresponde a animais que não tiveram a polpa exposta ao meio bucal.

Peso (g)	0	2 semanas		4 semanas		8 semanas	
	N	C	Csa	C	Csa	C	Csa
50	5	5	5	5	5	5	5
120	5	5	5	5	5	5	5
250	5	5	5	5	5	5	5

Os animais considerados normais foram sacrificados sem abertura da câmara pulpar no início do experimento. Todos os outros ratos tiveram a

câmara pulpar exposta ao meio bucal, com auxílio de broca cone invertido 33 ½ usando-se baixa rotação. Os animais foram anestesiados com éter etílico, e posicionados numa mesa operatória. As bochechas foram afastadas, e a broca posicionada na fôssula mesial dos 1ºs molares inferiores, perpendicularmente a superfície oclusal. De cada rato foram expostas a câmara pulpar dos 1º molares inferiores esquerdo e direito.

O tratamento com ciclosporina foi feito através da injeção subcutânea diária de 10 mg/Kg de peso corporal. A exposição pulpar foi realizada 6 dias após o início do tratamento subcutâneamente, período suficiente para imunossupressão, e continuou por todo período experimental. A Csa (Sandoz do Brasil) foi diluída com solução NaCl a 0,9% na concentração final de 10mg/ml. Os animais foram pesados no início e no final do experimento (Tab. 2).

Tab. 2. Média e desvio padrão dos pesos inicial e final dos grupos de ratos controle e tratados com ciclosporina. Os animais foram divididos em grupos de 50, 120 e 250g, que foram sacrificados 2, 4 e 8 semanas após a exposição da câmara pulpar ao meio bucal. O grupo normal não teve a polpa exposta, e tem apenas o peso inicial. Os ratos de 50g têm aproximadamente 21 dias de idade, os de 120g 40 dias e os de 250g 90 dias.

Grupo	50 gramas		120 gramas		250 gramas	
	Inicial	Final	Inicial	Final	Inicial	Final
Normal	55 ± 4,42	-	128 ± 2,74	-	261,2 ± 6,46	-
2 sem. C	55,6 ± 3,91	110,4± 5,59	114 ± 2,74	131,8 ± 2,49	253,4± 4,88	286,2 ± 6,02
2 sem. Csa	49,0 ± 1,22	126,0 ± 9,97	133 ± 3	216 ± 8,45	232,6± 5,32	284,2± 22,73
4 sem. C	58,4 ± 3,13	158,8 ± 13,16	106,4 ± 4,27	240 ± 13,17	238,2 ± 13,77	258,2 ± 7,83
4 sem. Csa	46,50 ± 1,19	162,75 ± 22,12	116,6 ± 4,56	233,6 ± 5,85	216,8 ± 3,83	283,4± 11,74
8 sem. C	53,0 ± 2,34	226,2 ± 7,19	114,4 ± 9,12	277,6 ± 17,85	217 ± 14,59	340,4± 30,28
8 sem. Csa	43,8 ± 2,38	237,8 ± 15,83	119,8 ± 3,27	292,4 ± 17,33	224,6± 3,36	305 ± 11,11

Cinco animais controle e 5 tratados com Csa foram sacrificados após 2, 4, e 8 semanas, por inalação excessiva de éter etílico. As mandíbulas foram retiradas, observadas em lupa estereoscópica e fixadas em formol a 10% por 24 horas. Após descalcificação em solução de Morse (50 ml de ácido fórmico a 50% e 50 ml de citrato de sódio a 20%) as peças foram incluídas em parafina. Cortes seriados de 7 µm de todo o 1º molar inferior no sentido vestibulo-lingual, foram corados com hematoxilina e eosina. As observações foram feitas num fotomicroscópio Zeiss.

A morfometria do diâmetro do forame apical e da área do periápice foi feita com auxílio do sistema de imagem Optimus da Faculdade de Medicina Veterinária da USP, Departamento de Patologia.

O diâmetro do forame foi medido através de uma reta traçada unindo as extremidades da raiz, e os valores expressos em micrometros e micrometros quadrados respectivamente. A área periapical foi determinada traçando-se uma reta através das extremidades da raiz até o osso, e em seguida contornando a superfície óssea do periápice. A área foi medida apenas na raiz mesial, visto que nos demais a incidência de corte nem sempre permitia uma avaliação confiável.

A análise estatística da área do periápice da raiz mesial foi feita com auxílio do programa SAS, considerando os efeitos do tempo (2, 4 e 8 semanas) e tratamento (Normal e Ciclosporina). O número de observações variou de 7 a

10 dependendo da qualidade do material para a medida morfométrica. Inicialmente foi feita a análise de variância (ANOVA), quando diferenças foram detectadas foi aplicado o teste de Tukey, e quando houve diferenças entre apenas dois grupos o teste T de Student. A significância foi considerada a nível de 5%.

RESULTADOS

Os resultados serão descritos considerando-se os grupos de animais estudados como mostrado na Tabela 1. Para evitar repetições e para facilidade de leitura, serão apresentados os dados mais relevantes, que permitam avaliar a evolução das alterações pulpares e periapicais e os efeitos da Csa.

ANÁLISE MACROSCÓPICA

Os dentes dos animais dos grupos controle e tratado com ciclosporina, nos quais foram realizadas aberturas coronárias, foram analisados macroscopicamente quanto as condições da gengiva, coroa e cavidade. A gengiva foi considerada normal ou hiperplásica, a coroa normal ou fraturada e a cavidade normal ou ampliada (Tab.3).

Tab. 3. Características macroscópicas da gengiva, coroa e do local da exposição da câmara pulpar do 1º molar inferior de ratos controles e tratados com ciclosporina. Os grupos correspondem a animais de 50, 120 e 250g e foram sacrificados 2, 4 e 8 semanas após a exposição pulpar. Os dados correspondem a 10 dentes de 5 ratos. N=10.

		Gengiva		Coroa		Acesso pulpar	
		N	H	N	F	N	A
50g	C	10	0	8	2	8	2
2 sem.	Csa	0	10	3	7	3	7
50g	C	10	0	4	6	4	6
4 sem.	Csa	0	10	5	5	6	4
50g	C	10	0	5	5	1	9
8 sem.	Csa	0	10	9	1	5	5
120g	C	10	0	8	2	1	9
2 sem.	Csa	2	8	8	2	8	2
120g	C	10	0	8	2	2	8
4 sem.	Csa	0	10	4	6	2	8
120g	C	10	0	2	8	1	9
8 sem.	Csa	0	10	7	3	1	9
250g	C	10	0	9	1	3	7
2 sem.	Csa	1	9	7	3	4	6
250g	C	10	0	7	3	2	8
4 sem.	Csa	0	10	8	2	2	8
250g	C	10	0	2	8	0	10
8 sem.	Csa	0	10	6	4	0	10

RATOS NORMAIS - 50 gramas.

O 1º molar inferior de rato é formado de 4 raízes: mesial; mesio-vestibular; mesio-lingual e distal. A mesial tem forma circular cônica, com diâmetro maior que as MV e MLe menor que a distal. A MV e ML são mais curtas que a mesial, enquanto que a distal é achatada no sentido vestibulo-lingual (Fig.s 1, 2, 3 e 4).

Nos ratos de 50 gramas as raízes estão incompletamente formadas, sendo bem evidente a bainha radicular de Hertwig. A câmara pulpar e o canal radicular são amplos, com paredes dentinárias delgadas. A polpa é bastante celularizada, com células fusiformes e estreladas, destacando-se as camadas de odontoblasto e de pré-dentina. O periápice é rico em células, com pequena distância entre o ápice dentário e a parede óssea. O diâmetro do forame apical teve média de $59,83\mu\text{m}$ na raiz mesial, $27,99\mu\text{m}$ na mesio-vestibular, $33,05\mu\text{m}$ na mesio-lingual e $89,40\mu\text{m}$ na distal. A área do periápice foi $1.297,21\mu\text{m}^2$ na raiz mesial, $538,47\mu\text{m}^2$ na mesio-vestibular; $703,04\mu\text{m}^2$ na mesio-lingual e $2.592,54\mu\text{m}^2$ na distal (Tabs. 4 e 5).

A matriz extracelular da polpa é formada de fibrilas delgadas de colágeno, com grande quantidade de matriz não fibrilar. Os vasos têm parede delgada, e as fibrilas nervosas são mais evidentes no 1/3 apical.

Entretanto, o feixe vículo-nervoso pode ser observado na porção central da polpa, até o 1/3 cervical da raiz e às vezes até a câmara pulpar. A câmara pulpar é ampla, e a dentina delgada, termina no ápice em continuidade com a bainha radicular de Hertwig. O osso alveolar é rico em medula, recoberto por periosteio espesso. No periápice os tecidos ósseo alveolar e da base da mandíbula são delgados com espaços medulares amplos. O tecido entre o ápice do dente e o osso alveolar é delgado, mostrando vasos, células fusiformes e fibrilas. O nervo mandibular fica próximo a raiz ML, e às vezes o conjuntivo perineural estava em continuidade com o periápice.

Na raiz MV as características são semelhantes às descritas para a mesial, apenas que a parede dentinária é mais delgada. O osso interradicular está em formação, contendo bastante espaços medulares. O ligamento periodontal é altamente celularizado. A câmara pulpar das raízes MV e ML é bastante ampla e limitada por paredes delgadas, principalmente no assoalho. No assoalho, entre as raízes MV e ML, observou-se comunicação polpa-periodonto, com solução de continuidade da camada de odontoblastos. Nestas comunicações, as estruturas presentes são sugestivas de vasos. Dependendo do nível do corte seriado, a bainha radicular dos dois lados da raiz (vestibular e lingual) se unem, formando o saco periodontal, separando a polpa do periápice. A raiz distal também está num estágio de formação semelhante a MV e ML, mas o seu diâmetro é bem mais amplo.

RATOS NORMAIS - 120 gramas

Quando o rato tem 120 gramas, em torno de 40 dias, as paredes da dentina da raiz mesial já são bem mais espessas, sendo também evidentes as camadas de odontoblasto e pré-dentina. A câmara pulpar ainda tem diâmetro grande, entretanto a celularidade é menor, embora as fibrilas da matriz extracelular ainda sejam delgadas. Os vasos são abundantes. No 1/3 apical a dentina é recoberta por cimento, contendo cementoblastos volumosos. Na porção terminal da raiz, células epiteliais ficam aprisionadas entre a dentina e o cimento, e os cementoblastos formam uma camada externa equivalente aos odontoblastos na face interna. A bainha radicular de Hertwig parece ter continuidade da dentina e, do cimento, em direção apical. O osso alveolar, vestibular e lingual, é bem mais compacto, assim como mais espessa é a base da mandíbula, e a parede óssea que envolve o nervo alveolar inferior (Fig. 5).

Na raiz ML a polpa está mais fibrosada em relação aos animais de 50g, a dentina mais espessa e conseqüentemente o diâmetro do canal menor. A camada de cimento celular é bem delgada, contendo apenas uma camada de cementoblastos. Entre a dentina e o cimento tem células com vitalidade aprisionadas. A bainha radicular de Hertwig parece surgir do espaço entre

dentina e cemento. O periápice continua bastante celularizado e vascularizado. O osso interradicular está mais compacto, com a maioria dos espaços contendo vasos e fibras ao invés de medula óssea, que persiste nas regiões mais profundas. Restos epiteliais de Malassez são freqüentes no periodonto abaixo do assoalho da câmara pulpar. O periápice tem estrutura bem mais frouxa e mais vascularizada que o restante do periodonto. Eram frequentes osteoclastos na superfície óssea, e às vezes dentinoclastos, principalmente no 1/3 cervical da raiz, em áreas de reabsorção externa (Figs. 6 e 7). Na raiz distal a camada de cemento celular era mais espessa que na MV e ML, assemelhando-se a da mesial. O osso alveolar também era mais compacto, assim como a polpa mais fibrosada. A bainha de Hertwig continuava com o ápice da raiz e formava um diafragma em grande parte do forame apical. O periápice mostrava vasos, bastante células, e morfologia bem diferente do restante do periodonto. Às vezes era possível distinguir o limite entre o periápice e o folículo dental (Fig. 8). O diâmetro do forame apical e a área periapical estão mostradas nas tabelas 4 e 5.

RATOS NORMAIS - 250 gramas

Na raiz mesial a espessura de dentina radicular é equivalente ao diâmetro da polpa. O forame apical tem diâmetro pequeno, mantendo a

continuidade entre a polpa e o periápice. O periápice mostra vários vasos de calibre relativamente grande, e sua estrutura difere da polpa e do restante do periodonto. A dentina da região apical tem estrutura irregular, assemelhando-se ao cimento, mas está nitidamente separada deste. O espaço entre a dentina e o cimento ainda contém células aprisionadas. O cimento celular inicia-se no 1/3 médio da raiz com apenas uma camada de célula, tornando-se mais espesso a medida que dirige-se ao ápice dentário, onde tem 3 - 5 camadas de cementoblastos. A polpa mostra feixe vâsculo-nervoso bem desenvolvido na região central, com vasos de calibre grande e parede delgada cortado longitudinalmente. A celularidade pulpar é menor, e a matriz extracelular, principalmente na polpa radicular é abundante, de aspecto mais hialino e fibrótico do que observado em ratos com 120 g. O osso dos processos alveolares é bastante compacto, praticamente sem espaços contendo medula ou tecido fibroso. A base da mandíbula também é espessa, com poucos espaços medulares. A parede óssea que envolve o nervo mandibular também é espessa, mas existem comunicações eventuais entre o periápice e o perineuro, por onde passam vasos sangüíneos. Células epiteliais da bainha radicular de Hertwig estão em continuidade com a porção terminal da raiz (Fig. 9).

As raízes MV e ML têm parede dentinária espessa, sendo mais delgada a parede do lado interno, ou seja próxima ao osso interradicular. O

osso alveolar, inclusive o interradicular é compacto. Abaixo do assoalho da câmara pulpar são freqüentes pequenas ilhas de restos epiteliais de Malassez, e a superfície óssea apresenta entre as trabéculas tecido conjuntivo. A polpa coronária é bastante celularizada, enquanto que a radicular está mais fibrosada. Em continuidade com a extremidade da dentina e cemento, pequena fita ou ilha da bainha radicular de Hertwig pode ser observada. O periápice ainda mantém-se morfológicamente distinto do restante do ligamento periodontal, e o tecido pulpar na porção final da raiz é mais celularizada que o restante da polpa radicular (Figs 10 e 11). Na raiz distal as características são semelhantes às descritas acima, destacando-se o amplo diâmetro do forame, por onde penetram feixes de fibras nervos e vasos de calibre grande. O conjuntivo da região do forame é ricamente celular, com matriz pobre em fibrilas. Deve-se também considerar que em relação as outras raízes, a polpa da região distal é menos fibrosa e mais celular (Fig. 12). O diâmetro do forame apical e a região periapical estão mostradas nas tabelas 4 e 5.

Tab. 4. Média e desvio padrão, do diâmetro (μm^2) do forame apical das raízes mesial, MV, ML e distal do 1º molar inferior de ratos normais de 50, 120 e 250g. O número de forames medidos em cada raiz está assinalado entre parênteses.

Peso (g)	M	MV	ML	D
50	$59,83 \pm 11,12$ (n=10)	$27,99 \pm 2,70$ (n=10)	$33,05 \pm 3,51$ (n=10)	$89,40 \pm 5,68$ (n=10)
120	$29,72 \pm 4,31$ (n=10)	$17,18 \pm 3,62$ (n=10)	$22,44 \pm 8,67$ (n=8)	$83,35 \pm 25,46$ (n=8)
250	$19,87 \pm 5,33$ (n=9)	$15,88 \pm 6,29$ (n=8)	$16,96 \pm 4,77$ (n=8)	$52,53 \pm 28,76$ (n=5)

Tab. 5. Média e desvio padrão, da área do periápice (μm^2) das raízes mesial, MV, ML e distal do 1º molar inferior de ratos normais de 50, 120 e 250g. O número de forames medidos em cada raiz está assinalado entre parênteses.

Peso (g)	M	MV	ML	D
50	1297,21 ± 256,41 (n=10)	538,47 ± 1116,18 (n=10)	703,04 ± 207,31 (n=10)	2592,54 ± 618,85 (n=9)
120	879,88 ± 180,97 (n=9)	594,31 ± 126,50 (n= 9)	773,11 ± 212,99 (n=8)	2212,43 ± 795,35 (n=7)
250	953,33 ± 335,58 (n=9)	716,09 ± 193,66 (n=9)	850,16 ± 238,38 (n=8)	2041,14 ± 395,14 (n=7)

RATOS DO GRUPO CONTROLE - 50g - 2 semanas

Na raiz mesial a polpa estava necrosada até o 1/3 médio em todos os casos, e em 70% dos casos no 1/3 apical. Discreta quantidade de dentina de reparação junto a parede dentinária, com aspecto basófilo e contendo células no interior, ocorreu em um caso no 1/3 médio e um no 1/3 apical. O canal radicular como era bastante amplo, continha corpos estranhos provavelmente oriundos da ração. Na região do forame apical, ainda envolvido pela parede da raiz, havia acúmulo de grande quantidade de células inflamatórias, predominando neutrófilos na superfície voltada para a luz do canal. Abaixo era frequente a presença de macrófagos, com características de corpúsculo grânulo adiposo. No periápice predominava fibroblastos e vasos, com aspecto de tecido de granulação. Houve nítido aumento da área periapical ocupada principalmente por tecido fibroso. A superfície óssea no fundo do alvéolo mostrava osteoclastos. O cemento celular estava com vitalidade, e em continuidade com o final da raiz havia material cementóide hialino. No 1/3 apical, nos casos de vitalidade do 1/3 apical, havia acúmulo de neutrófilos, separando a polpa da área necrosada. (Figs. 13 e 14).

Devido suas semelhanças estruturais e de localização, as raízes MV e ML serão descritas em conjunto. A necrose pulpar ocorreu em todos os

casos na câmara pulpar, em 75% estava vital no 1/3 médio e em 55% do 1/3 apical. Dentina de reparação ocorreu em cerca de 30% dos casos nas regiões cervical e média da raiz, e em cerca de 20% na câmara pulpar e 1/3 apical. Na câmara pulpar, apesar da necrose em todos os casos, era possível distinguir área de destruição total mais próxima ao teto e de acúmulo de neutrófilo na metade correspondente ao assoalho, caracterizando um abscesso. As regiões da polpa com vitalidade, mostravam abaixo da camada de neutrófilos, macrófagos com citoplasma granulado e camada de odontoblastos desorganizada. Nas regiões mais profundas observava-se poucas células inflamatórias e a matriz extracelular era mais densa e hialina. No periápice, principalmente nos casos de necrose do 1/3 apical havia células inflamatórias, principalmente mononucleares, além de fibroblastos e vasos. Na polpa, às vezes predominava processos degenerativos e de fibrosamento, ao invés da inflamação. O aspecto hialino representava necrose, embora às vezes isto não fosse tão evidente, porque no forame apical o acúmulo de neutrófilos era intenso.

Em alguns casos havia nítida desorganização da bainha radicular de Hertwig, com as ilhas ou cordões epiteliais invadidos por neutrófilos. Nos casos de inflamação mais intensa no periápice, como ocorreu em um caso, células epiteliais não foram observadas. Neste caso havia comunicação da raiz dentária, com a superfície gengival.

Na raiz distal a polpa da câmara pulpar estava necrosada em todos os casos, mas apenas em 30% no 1/3 apical. A polpa vital estava separada da área necrosada por espessa barreira de neutrófilos. Na câmara pulpar foi comum o acúmulo de neutrófilos (abscesso), assim como dentina de reparação, obviamente já sem vitalidade. Nos terços cervical e médio, nos casos de vitalidade, a polpa tinha a camada de odontoblastos desorganizada e a matriz extracelular mais hialinizada. No periápice, principalmente nos casos de necrose do 1/3 apical havia intenso acúmulo de neutrófilos no forame apical, e mais profundamente fibroblastos e vasos sanguíneos. As observações consideradas mais relevantes estão resumidas na tabela 5, considerando-se as 4 raízes em conjunto. Os dados individuais para cada região das raízes ficaram muito dispersos, dificultando a avaliação. Na tabela 6 os itens abordados referem-se a :

- Dentina de reparação - foi considerada cada região da raiz, incluindo a câmara pulpar, como uma unidade. Cada dente tem 4 raízes, divididas em 4 partes: câmara pulpar, 1/3 cervical, 1/3 médio e 1/3 apical, dando um total de 160 unidades - 10 dentes X 4 raízes X 4 regiões.

RATOS DO GRUPO CONTROLE - 50g - 4 semanas

A polpa de todas as raízes do 1º molar inferior estava necrosada até o 1/3 apical. Na raiz mesial não houve formação de dentina de reparação, sendo que na raiz ML observou-se discreta formação em 1 animal. Na ML e distal observou-se dentina de reparação desde a câmara coronária até o 1/3 apical em 20-30% dos casos. Na região periapical o cemento celular geralmente estava sem vitalidade, e em 6 casos houve migração do epitélio gengival para o periápice da raiz mesial. Grande quantidade de neutrófilos acumulou-se entre o epitélio gengival que migrou e a superfície do dente, mas o conjuntivo subjacente, estava praticamente sem células inflamatórias. O epitélio recobria o forame apical, e o acúmulo de neutrófilos podia ser mínimo. A reabsorção óssea aumentou a área do periápice, com osteoclastos recobrimdo parte da superfície óssea. O tecido conjuntivo periapical estava formado predominantemente, de fibroblastos e fibras, com quantidade variável de células inflamatórias.

Na raiz mesial era frequente a presença de corpo estranho e material necrótico no canal e no periápice. Nestes casos, havia grande acúmulo de neutrófilos envolvendo o corpo estranho. Grande quantidade de macrófagos também podiam ser observados, às vezes em maior quantidade do que

fibroblastos. Em cerca de 50% dos casos, as alterações periapicais foram classificadas como abscesso (Figs. 15 e 16).

As características morfológicas nas 4 raízes eram semelhantes, variando a intensidade do processo, e a frequência de migração do epitélio gengival. Como citado anteriormente para o período de 2 semanas, os dados considerados mais relevantes estão mostrados na tabela 6.

RATOS DO GRUPO CONTROLE - 50g - 8 semanas

A polpa do 1° molar inferior estava necrosada, sem formação de dentina de reparação na raiz mesial. Nas demais raízes dentina de reparação foi mais frequente no 1/3 apical e médio, do que na câmara pulpar e 1/3 cervical. No periápice a reabsorção óssea era grande, predominando na raiz mesial em 20% dos casos abscesso e no restante fibroblastos e fibras. Células inflamatórias mononucleares permeavam em quantidades variáveis o tecido periapical. Material cementóide em continuidade com o ápice radicular foi observado em cerca de 30% dos casos. Tecido epitelial quando presente no periápice, estava invariavelmente em continuidade com a gengiva. Epitélio gengival no periápice ocorreu em 6 casos da raiz mesial, 2 da MV e 1 da ML. Em um caso no ápice da raiz MV, havia ilha de células epiteliais relativamente grandes. O núcleo era volumoso, alguns em mitose e hipercoreados. No interior da ilha, algumas

células estavam soltas, sugerindo o início de formação de cavidade cística. A ilha estava envolvida por denso tecido fibroso, e não infiltrada por células inflamatórias. Nos cortes seriados foi possível acompanhar o início e o final da ilha epitelial, não tendo continuidade com o epitélio gengival. Entretanto é necessário considerar que na raiz mesial, o epitélio gengival migrava até a região periapical.

A camada de cimento continuava delgada com áreas de necrose e reabsorção, associadas principalmente com neutrófilos. Material cementóide, quando presente, formou-se em direção apical. Em alguns casos havia grande quantidade de macrófagos com aspecto espumoso, sendo que em um dos casos, na raiz mesial, era a célula predominante (Tab. 6) (Figs. 17 e 20).

RATOS DO GRUPO TRATADO COM CSA - 50g - 2 semanas

O aumento de volume gengival era evidente em todos os casos. Em 2 casos o 1/3 apical da raiz distal estava com vitalidade. Dentina de reparação foi observada em apenas 1 caso na raiz mesial, e em 2-4 casos nos terços médio e apical das raízes ML, MV e distal. O cimento estava com vitalidade na maioria das raízes, assim como o coto pulpar em 3 casos da raiz mesial e 2 da distal. O osso interradicular estava destruído em 2 casos, enquanto que abscesso periapical ocorreu 30% das raízes mediais, 40% da mesial e 50% da distal. O

conjuntivo do periápice estava bastante celularizado, predominando fibroblastos e células inflamatórias mononucleadas (Tab. 6).

RATOS DO GRUPO TRATADO COM CSA - 50g - 4 semanas

Em todos os casos a polpa estava necrosada, com formação de dentina de reparação em 1 ou 2 casos nas várias regiões de cada raiz. No periápice o cemento estava com vitalidade em 2 casos das raízes, mesial e distal, e em 1 da ML. Extensa destruição do osso interradicular ocorreu em 1 caso. Abscesso foi diagnosticado em 5 casos das raízes mesial e distal, em 3 da MV e em 2 da ML. Abaixo do forame predominavam macrófagos espumosos em 4 casos da mesial, e da distal, 2 da MV e 1 da ML. Corpo estranho no periápice foi encontrado apenas na raiz mesial em 3 casos (Tab. 6).

RATOS DO GRUPO TRATADO COM CSA - 50g - 8 semanas

A polpa estava necrosada em todos os casos, exceto numa raiz ML que tinha no 1/3 apical grande quantidade de macrófagos. Dentina de reparação foi mais frequente na raiz distal, com máximo de casos no 1/3 médio. No periápice o cemento estava sem vitalidade em todos os casos, com neoformação em direção apical em 2 casos da raiz distal e em 4 da mesial. Foi feito o

diagnóstico de abscesso em 2 casos da raiz mesial, 4 da MV e ML e 2 da distal. Grande quantidade de macrófagos foram encontrados em 5 raízes mesiais, 3 MV, 2 ML e 1 distal. Em alguns periápices além de fibroblastos, neutrófilos e mononucleares, havia um número razoável de eosinófilos. Em 6 casos houve extensa destruição do osso interradicular, mas sem comunicação com a superfície da gengiva (Tab. 6) (Fig. 19).

Tab. 6. Principais características da polpa e periápice de ratos do grupo de 50g, controles e tratados com ciclosporina. Os animais foram sacrificados após 2, 4 e 8 semanas da exposição pulpar do 1º molar inferior de rato ao meio bucal. n=10.

Alteração	2 semanas		4 semanas		8 semanas	
	C	Csa	C	Csa	C	Csa
Dentina de reparação	28	23	20	17	34	19
1/3 pulpar vital	28	3	zero	zero	zero	zero
Abscesso apical	5	15	23	15	12	12
Destruição do osso interradicular	2	2	5	1	7	5
Presença de epitélio gengival no periápice	1	zero	6	zero	6	zero

- dentina de reparação - cada dente tem 4 raízes, divididas em 4 partes - câmara pulpar, 1/3 cervical, 1/3 médio e 1/3 apical. Total de áreas avaliadas: 10x4x4=160.

- 1/3 pulpar vital - como para dentina de reparação
- abscesso apical - 40 periápices
- osso interradicular - 10 áreas
- presença de epitélio gengival (na região do forame apical) - 40 periápices

RATOS DO GRUPO CONTROLE - 120 g - 2 semanas

A polpa estava necrosada em todas as raízes até o 1/3 médio. Vitalidade do 1/3 apical e consequentemente do chamado coto pulpar observou-se em dois casos da raiz distal. Dentina de reparação foi comum, em 50% dos casos, no 1/3 apical de todas as raízes, principalmente na distal. O periápice mostrava aumento de fibroblastos e fibrilas, entremeadas com células inflamatórias poli e mononucleares. Em dois casos observou-se no periápice da raiz mesial epitélio gengival e em um caso presença de corpo estranho. O osso interradicular estava destruído em dois casos. Na maioria das vezes o cimento estava com vitalidade, embora pudesse ocorrer vitalidade em um dos lados da raiz e necrose no lado oposto. Foi considerado abscesso nas raízes MV e ML nos casos de destruição do osso interradicular e intenso acúmulo de neutrófilos no periápice. Em três casos da raiz mesial também havia grande quantidade de neutrófilos, o que não ocorreu na raiz distal, onde a área do forame podia conter neutrófilos, mas que não invadiam o tecido periapical mais profundo. Os dados considerados mais relevantes estão mostrados na tabela 7.

RATOS DO GRUPO CONTROLE - 120g - 4 semanas

Uma raiz distal ainda apresentava vitalidade no 1/3 apical. Dentina de reparação foi mas frequente na câmara pulpar, principalmente na região das raízes mediais. Comunicação com a gengiva ocorreu em dois casos, apenas na raiz mesial, e em um deles com presença de corpo estranho no periápice. Foi frequente (50%) dos casos) a destruição do osso interradicular, geralmente acompanhada de inflamação intensa, envolvendo a face da raiz voltada para a região central do dente. Nestes casos, havia grande acúmulo de neutrófilos no ápice radicular caracterizando micro-abscesso. Entretanto, em um caso na face mesial o abscesso predominava. Na maioria dos casos o cimento estava vital nas duas superfícies da raiz, ou pelo menos na menos envolvida pela inflamação. Neoformação de cimento no periápice ocorreu em apenas dois casos, um na raiz ML e outro na distal (Tab. 7).

RATOS DO GRUPO CONTROLE - 120 g - 8 semanas

A polpa do 1° molar inferior estava necrosada, tendo na área do coto pulpar acúmulo de neutrófilos. Dentina de reparação foi observada em poucos casos, com maior frequência no 1/3 apical da raiz distal. No periápice da raiz mesial, em três casos, havia epitélio de origem gengival, com franca

continuidade com o epitélio sulcular. Ainda na raiz mesial, ocorreu um caso de abscesso, e também em um caso presença de corpo estranho, mas numa reação predominantemente crônica. Nas raízes mediais, na maioria dos casos, houve destruição do osso interradicular, com formação de microabscessos na região apical ou seja extensão do acúmulo de neutrófilos em direção ao osso alveolar. Em 2 casos das raízes M e ML e em 4 da MV havia grande acúmulo de macrófagos, de aspecto de corpúsculo grânulo adiposo. Os dados estão mostrados na tabela 7, considerando as 4 raízes em conjunto.

RATOS DO GRUPO TRATADO COM Csa - 120g - 2 semanas

A polpa do 1/3 apical estava com vitalidade em 3 casos da raiz mesial, 1 da ML, 2 da MV e 4 da distal. Também tinha vitalidade em 1 caso de cada raiz no 1/3 médio. Dentina de reparação foi mais frequente na raiz distal, com 4 casos no 1/3 médio e 5 no apical. O periápice estava normal em 4 casos da raiz mesial, 2 da MV, 1 da ML e 3 da distal. O cimento estava com vitalidade na maioria dos casos, mas em apenas 1 caso da raiz distal houve neoformação de cimento. Destruição do osso interradicular ocorreu em 1 caso, assim como presença de abscesso nas raízes mesial e distal. A celularidade e fibrosamentado periápice era grande, predominando células inflamatórias próximo ao forame apical (Tab. 7).

RATOS DO GRUPO TRATADO COM Csa - 120g - 4 semanas

A polpa estava necrosada em todos os casos, com dentina de reparação em 3 casos da raiz mesial e em 4 da distal no 1/3 apical. Nas demais regiões houve no máximo 2 casos. O periápice tinha características de normalidade em 2 casos da raiz MV, 2 da ML e 1 da distal. Destruição do osso

interadicular foi observado em 2 casos, e abscesso periapical em 2 casos das raízes mesial, MV, ML e em 3 da distal. Em cerca de 50% dos casos o cimento estava com vitalidade (Tab. 7).

RATOS DO GRUPO TRATADO COM Csa - 120g - 8 semanas

A polpa estava necrosada em todos os casos, com dentina de reparação sendo mais frequente na raiz distal, com 3 casos no 1/3 cervical e 4 no médio e apical. No periápice, nas áreas mais próximas ao osso e conjuntivo era bastante denso, com células inflamatórias concentradas na região do forame. Subjacente ao forame, em 3 casos da raiz mesial, 2 da ML e 1 da distal observou-se grande quantidade de macrófagos. O osso interadicular estava destruído em 2 casos, com formação de abscesso em 3 casos da raiz mesial e 1 da ML. Epitélio gengival recobria o forame de uma raiz mesial e uma MV (Tab. 7).

Tab. 7. Principais características da polpa e periápice de ratos do grupo de 120g, controles e tratados com ciclosporina. Os animais foram sacrificados após 2, 4 e 8 semanas da exposição pulpar do 1º molar inferior de rato ao meio bucal. N=10.

Alteração	2 semanas		4 semanas		8 semanas	
	C	Csa	C	Csa	C	Csa
Dentina de reparação	23	37	25	17	11	36
1/3 pulpar vital	4	15	1	zero	zero	zero
Abscesso apical	8	4	10	9	2	4
Destruição do osso interadicular	2	1	6	2	6	2
Presença de epitélio gengival no periápice	2	zero	zero	zero	3	1

- dentina de reparação - cada dente tem 4 raízes, divididas em 4 partes - câmara pulpar, 1/3 cervical, 1/3 médio e 1/3 apical. Total de áreas avaliadas: $10 \times 4 \times 4 = 160$.

- 1/3 pulpar vital - como para dentina de reparação

- abscesso apical - 40 periápices

- osso interadicular - 10 áreas

- presença de epitélio gengival (na região do forame apical) - 40 periápices

RATOS DO GRUPO CONTROLE - 250 g - 2 semanas

Na maioria dos casos toda a polpa estava necrosada, exceto em 1 caso onde a necrose estava limitada a raiz mesial. No 1/3 apical a polpa tinha vitalidade em 2 casos na raiz mesial, em 4 na ML, em 3 na MV e em 5 na distal. Dentina de reparação foi mais frequente no 1/3 médio da raiz MV, ocorrendo em 4 casos. Nas regiões com vitalidade, a polpa estava mais fibrosada e hialina, e geralmente com a camada de odontoblastos desorganizada.

Nos casos de necrose do 1/3 apical, o periápice mostrava-se fibrosado e rico em fibroblastos nas porções mais profundas, com acúmulo de neutrófilos e as vezes macrófagos na área do forame apical. Formação de abscesso ocorreu em 2 casos da raiz mesial e 3 da MV e ML. Praticamente em todos os casos o cemento estava com vitalidade. Destruição do osso interradicular ocorreu em 2 casos, mas apenas parcial e envolvendo as regiões mais profundas, ao invés da superfície mais próxima a câmara pulpar (Tab. 8).

RATOS DO GRUPO CONTROLE - 250 g - 4 semanas

Em 1 caso a polpa estava com necrose apenas na câmara coronária e 1/3 cervical da raiz. Nos demais casos estava necrosada. Dentina de reparação

ocorreu em poucos casos nas várias porções do dente, sem ter prevalência mais evidente em uma região. No periápice o cimento estava com vitalidade em cerca de 50% dos casos nas várias raízes. Predominava tecido fibroso, com poucas células inflamatórias, que se concentravam no forame. O osso interadicular estava reabsorvido em dois casos. Neoformação de cimento foi observado em apenas 1 caso da raiz mesial e 1 da MV (Tab. 8).

RATOS DO GRUPO CONTROLE - 250 g - 8 semanas

A polpa estava necrosada em todos os casos, com a câmara pulpar e canal radicular preenchidos com restos teciduais e corpos estranhos. Dentina de reparação foi observada com maior frequência na raiz distal, desde a câmara até o 1/3 apical. Na raiz mesial, em nenhum caso observou-se dentina de reparação. No periápice predominava tecido fibroso, com acúmulo de neutrófilos no forame apical. Evidente neoformação de cimento ocorreu em cerca de 30% das raízes. Na maioria dos casos o cimento estava com vitalidade, muitas vezes apenas na face externa da raiz, enquanto que a próxima ao osso interadicular estava em reabsorção ou envolvida por células inflamatórias. O osso interadicular estava reabsorvido em 3 casos. Epitélio gengival recobria o ápice da raiz mesial em um caso, e em 2 formava o assoalho da câmara pulpar que estava destruído. Grande quantidade de macrófagos

espumosos foi observado em 4 casos da raiz mesial e em 3 da ML. Corpo estranho de pequenas dimensões ocorreu em 1 caso da raiz mesial. Os dados são mostrados na tabela 8, considerando-se todas as raízes em conjunto (Fig. 18).

RATOS DO GRUPO TRATADO COM Csa - 250g - 2 semanas

Nas raízes mesial e MV o 1/3 apical estava com vitalidade em 1 caso; na ML e distal em 2 casos. Na distal também houve um caso com vitalidade nos 1/3 cervical e médio. Dentina de reparação foi mais frequente na raiz distal, com 3 casos nas regiões cervical, média e apical. No periápice a celularidade e fibrosamento não eram intensos, sendo que em 1 caso, nas raízes MV e ML as características eram de normalidade. Na maioria dos casos o cimento estava vital, com neoformação de cimento em apenas uma raiz (MV). Destruição do

osso interradicular foi observado em 2 casos e abscesso em 1 caso nas raízes MV, ML, e distal. Não observou-se comunicação com a gengiva, presença de epitélio gengival ou de corpo estranho no periápice (Tab. 8).

RATOS DO GRUPO TRATADO COM Csa - 250g - 4 semanas

A raiz distal estava com vitalidade em 2 casos, enquanto que nas raízes M e ML em 1 caso, mas apenas no 1/3 apical. Dentina de reparação foi observada em 1 ou 2 casos nas várias regiões das 4 raízes. O periápice estava normal em 2 casos da raiz MV e em 1 da ML e distal. Nos demais predominava tecido fibroso, com fibroblastos e pequena quantidade de células inflamatórias. Em 1 caso das raízes mesial, MV e distal havia acúmulo de macrófagos próximo ao periápice. Em nenhum caso constatou-se abscesso ou destruição do osso interradicular (Tab. 8)

RATOS DO GRUPO TRATADO COM Csa - 250g - 8 semanas

A polpa estava necrosada em todas as raízes, com dentina de reparação em cerca de 20-30% das raízes mediais e distal. Em nenhum caso dentina de reparação foi formada em grande quantidade. No periápice predominava fibrosamento, com pouca quantidade de células inflamatórias. Em apenas um caso, na raiz ML, foi considerado presença de abscesso. O osso interradicular estava destruído em 2 casos, e neoformação de cimento ocorreu em 5 casos na raiz distal e em 1 da distal. Acúmulo de macrófagos ocorreu em 1 caso em cada uma das 4 raízes. Deve-se citar que em um caso, na gengiva da face

vestibular da raiz mesial, ilhas de células epiteliais formavam microcisto, sendo sugestivas de restos epiteliais de Malassez (Tab. 8).

Tab. 8. Principais características da polpa e periápice de ratos do grupo de 250g, controles e tratados com ciclosporina. Os animais foram sacrificados após 2, 4 e 8 semanas da exposição pulpar do 1º molar inferior de rato ao meio bucal. N=10.

Alteração	2 semanas		4 semanas		8 semanas	
	C	Csa	C	Csa	C	Csa
Dentina de reparação	27	21	16	19	20	30
1/3 pulpar vital	27	9	4	10	zero	zero
Abscesso apical	4	3	zero	zero	zero	1
Destruição do osso interradicular	2	2	2	zero	2	2
Presença de epitélio gengival no periápice	zero	zero	zero	zero	1	zero

- dentina de reparação - cada dente tem 4 raízes, divididas em 4 partes - câmara pulpar, 1/3 cervical, 1/3 médio e 1/3 apical. Total de áreas avaliadas: $10 \times 4 \times 4 = 160$.

- 1/3 pulpar vital - como para dentina de reparação
- abscesso apical - 40 periápices
- osso interradicular - 10 áreas
- presença de epitélio gengival (na região do forame apical) - 40 periápices

MORFOMETRIA DO PERIÁPICE DA RAIZ MESIAL

As áreas em um^2 dos periápices das raízes mesiais estão apresentadas na tab. 9. Os dados obtidos pela análise de variância, teste de Tukey e teste T estão abaixo resumidos.

RATOS de 50g

A ciclosporina não modificou o diâmetro das lesões periapicais em todos os períodos (2, 4 e 8 semanas) em relação aos respectivos controles. No período de 2 semanas o diâmetro das lesões periapicais foi menor do que após 4 semanas. O período de 8 semanas foi semelhante ao de 2 e 4 semanas.

RATOS de 120 g

O tratamento com ciclosporina não modificou significativamente o diâmetro das lesões periapicais em todos os períodos, em relação aos respectivos controles.

No período de 2 semanas o diâmetro das lesões periapicais foi menor do que após 8 semanas. O período de 4 semanas foi semelhante ao de 2 e 8 semanas.

RATOS de 250 g

O tratamento com ciclosporina não modificou o diâmetro das lesões periapicais em relação ao respectivo controle, em todos os períodos estudados. Nos períodos de 2, 4 e 8 semanas o diâmetro das lesões periapicais foram semelhantes.

Tab. 9. Área em um^2 do periápice da raiz mesial do 1º molar inferior de ratos de 50, 120 e 250g dos grupos controle e tratados com ciclosporina. Os animais foram sacrificados após 2, 4 e 8 semanas da exposição pulpar. Entre parênteses está o número de casos utilizados.

Grupo		50g	120g	250g
2 sem.	C	4759,68±2674,62 (n=10)	4915,90±1510,32 (n=7)	4785,90±1452,45 (n=10)
	Csa	5925,78±1667,68 (n=10)	4811,41±1401,01 (n=10)	4812,46±1331,30 (n=9)
4 sem.	C	8008,21±2173,49 (n=10)	5058,22±1817,81 (n=8)	5260,45±1151,06 (n=10)
	Csa	8075,79±3255,85 (n=8)	5669,54±1867,97 (n=10)	5711,89±1391,84 (n=10)
8 sem.	C	8372,62±4841,71 (n=10)	6338,93±1733,84 (n=9)	4380,81±1628,15 (n=9)
	Csa	7175,35±3525,17 (n=9)	7263,46±2010,88 (n=9)	5371,05±2316,82 (n=9)

Figuras 1, 2, 3 e 4 mostram os aspectos microscópicos das raízes do 1º molar inferior de ratos normais com peso de 50 gramas.

Fig. 1. Raiz mesial não está totalmente formada, podendo ser observada a bainha epitelial de Hertwig. O canal radicular é amplo apresentando odontoblastos adjacentes a parede dentinária, a qual mostra-se delgada. H.E 60X.

Fig. 2. Raiz mesio-vestibular com aspecto semelhante a raiz mesial da figura anterior. Entretanto, esta raiz é menor e mais delgada. H.E 60X.

Fig. 3. Maior aumento da figura anterior mostrando a bainha epitelial de Hertwig e os odontoblastos adjacentes a parede dentinária. H.E 60X.

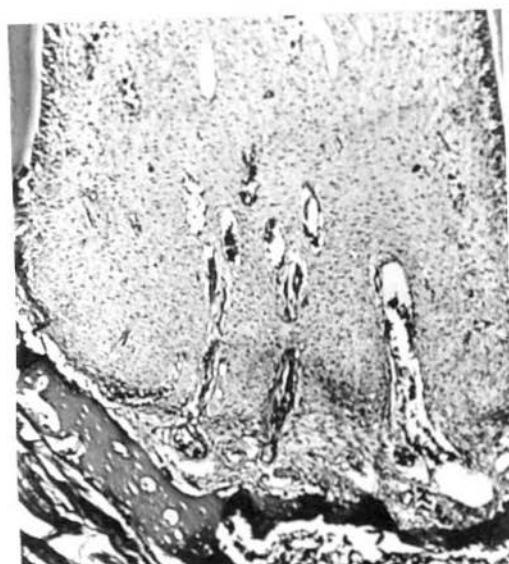
Fig. 4. A raiz distal apresenta canal radicular mais amplo que as demais raízes. A polpa apresenta-se pouco celularizada com inúmeros vasos sanguíneos. H.E 60X.



Fig. 1



Fig. 2



Figuras 5, 6, 7 e 8 mostram os aspectos microscópicos das raízes do 1.º molar inferior de ratos normais com peso de 120 gramas.

Fig. 5. Raiz mesial apresentando canal radicular mais estreito e a parede dentinária mais espessa em relação ao grupo de 50 gramas. H.E 60X.

Fig. 6. Raiz méso-lingual mostrando forame apical amplo e a camada de odontoblastos. H.E 60X.

Fig. 7. Maior aumento da figura anterior mostrando região do forame apical da raiz méso-lingual e a camada de odontoblastos adjacentes a dentina. H.E 160X.

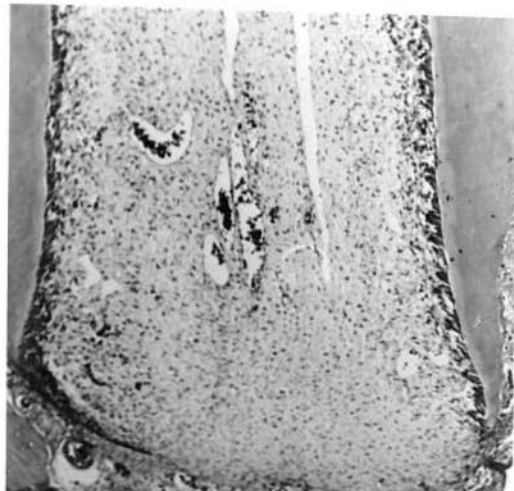
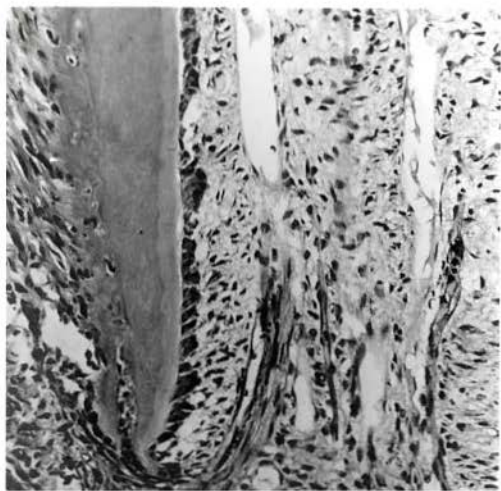
Fig. 8. Raiz distal apresenta-se em formação podendo ainda ser observada a bainha epitelial de Hertwig. H.E 60X.



Fig. 5



Fig. 6



Figuras 9, 10, 11 e 12 mostram os aspectos microscópicos das raízes do 1º molar inferior de ratos normais com peso de 250 gramas.

Fig. 9. Raiz mesial mostrando o canal radicular e forame apical estreitos. A parede dentinária e cimento celular apresentam-se espessos. H.E 60X.

Fig. 10. Raiz mésio-vestibular com características semelhantes a figura anterior. Entretanto, esta raiz é menor e mais estreita. H.E 60X.

Fig. 11. Maior aumento da figura anterior mostrando com detalhes o periápice da raiz mésio-vestibular. O forame apical apresenta-se bastante delgado. H.E 160X.

Fig. 12. Raiz distal apresentando menor diâmetro do canal radicular e maior espessura da parede dentinária e do cimento celular. H.E 60X.

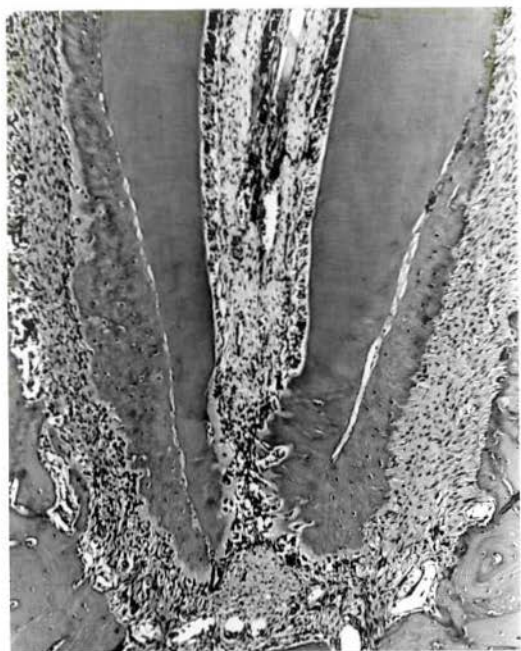


Fig. 9

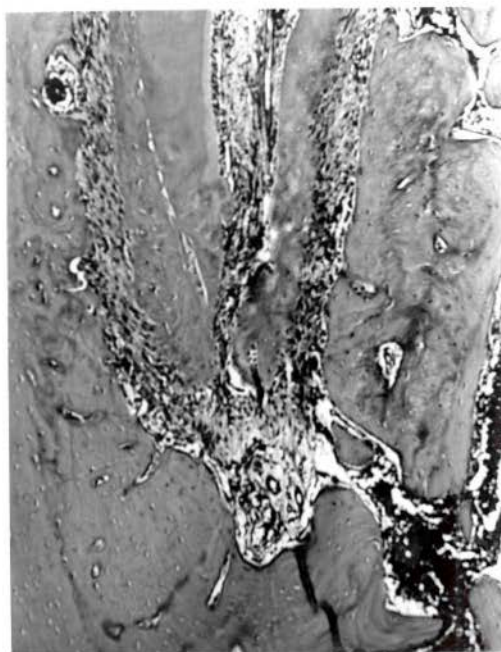


Fig. 10

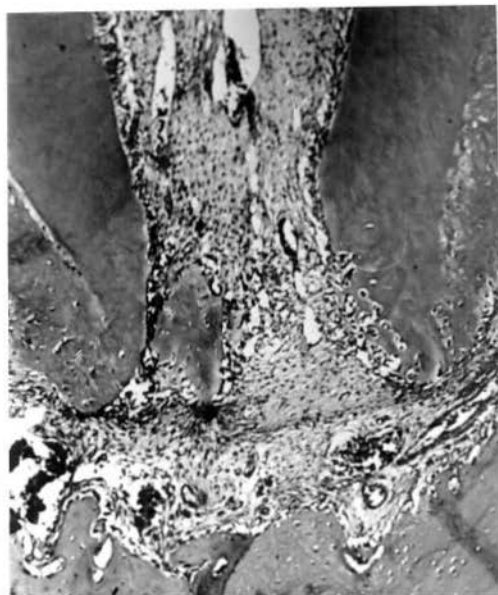
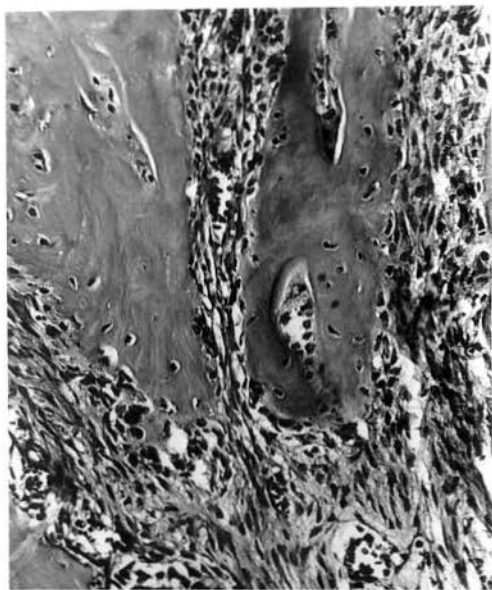


Fig. 13. Raiz mesial do 1º molar inferior de rato do grupo controle com peso de 50 gramas, 2 semanas após a exposição pulpar. A polpa está totalmente necrosada e há acúmulo de células inflamatórias na região do forame apical. H.E 60X.

Fig. 14. Região periapical da raiz mesial do 1º molar inferior de rato do grupo controle com peso de 50 gramas, 2 semanas após a exposição pulpar. A polpa está necrosada e na região periapical há intenso infiltrado inflamatório. H.E 160X.

Fig. 15. Região periapical da raiz mesial do 1º molar inferior de rato do grupo controle com peso de 50 gramas, 4 semanas após a exposição pulpar. A polpa está necrosada e há acúmulo de células inflamatórias no periápice, caracterizando um microabscesso. H.E 60X.

Fig. 16. Região periapical da raiz mesial do 1º molar inferior de rato do grupo controle com peso de 50 gramas, 4 semanas após a exposição pulpar. Observa-se corpos estranhos e intenso infiltrado inflamatório, os quais estão circundados por células epiteliais. Entretanto, estas células são originárias do epitélio gengival que migrou até a região periapical. H.E 60X.



Fig. 13



Fig. 14

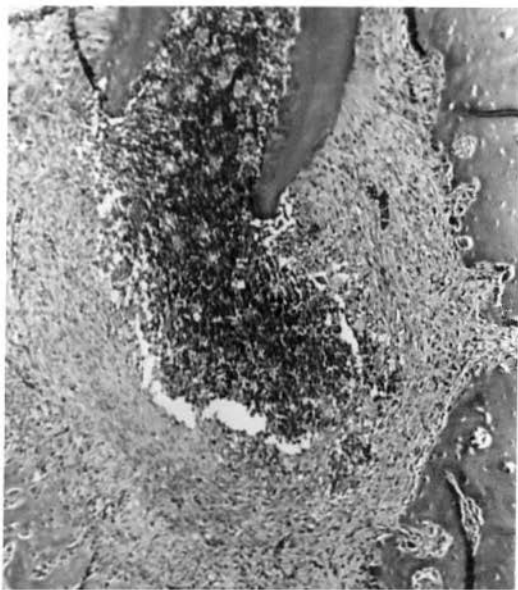


Fig. 17. Região periapical da raiz mesial do 1º molar inferior de rato do grupo controle com peso de 50 gramas, 8 semanas após a exposição pulpar, mostrando intenso infiltrado inflamatório e corpos estranhos com reabsorção do osso alveolar. H.E. 60X.

Fig. 18. Raiz mesial do 1º molar inferior de rato do grupo controle com peso de 250 gramas, 8 semanas após a exposição pulpar. A polpa está necrosada e há acúmulo de células inflamatórias na região do forame apical. H.E 60X.

Fig. 19. Região periapical da raiz mesial do 1º molar inferior de rato do grupo tratado com ciclosporina com peso de 50 gramas, 8 semanas após a exposição pulpar. A polpa está necrosada e o periápice está hiper celularizado com discreto infiltrado inflamatório. H.E 60X.

Fig. 20. Região periapical da raiz mesio-vestibular do 1º molar inferior de rato do grupo controle com peso de 50 gramas, 8 semanas após a exposição pulpar, mostrando grande quantidade de células inflamatórias caracterizando um microabscesso. H.E. 60X.

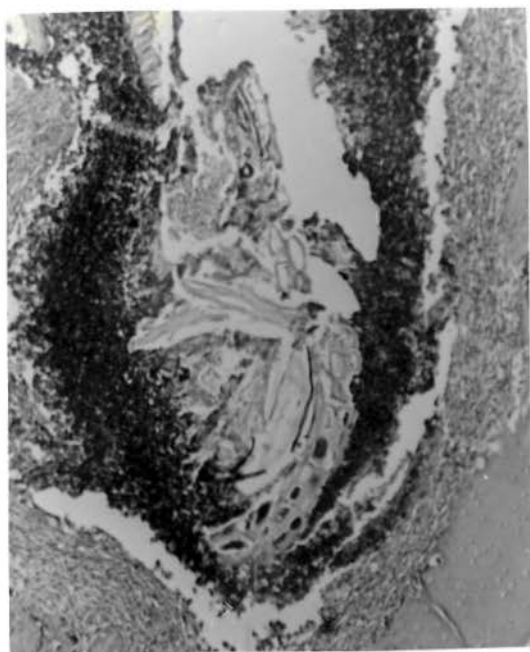


Fig. 17



Fig. 18



DISCUSSÃO

Com o desenvolvimento das técnicas cirúrgicas e de drogas imunossupressoras efetivas, os transplantes alcançaram alta taxa de sucesso, sendo cada vez mais frequentes. Neoplasias são também tratadas com sucesso, aumentando o número de pacientes que recebem drogas que, „potencialmente diminuem a capacidade de defesa. Deve-se também considerar as doenças com fundo imunológico como o pênfigo que são tratadas com corticosteróides e outros anti-inflamatórios potentes. As doenças infecciosas, particularmente a AIDS, também podem diminuir as respostas de defesa, facilitando a ação de agentes oportunistas ou agravar a evolução das infecções. Das drogas imunossupressoras, a Csa é a mais usada nos casos de transplantes de órgãos. O seu efeito colateral mais evidente na boca é o aumento gengival (ROSTOCK et al., 1986). Os efeitos da Csa na resposta inflamatória não está estabelecido, havendo relatos que indicam aceleração ou retardamento na formação do tecido de granulação (SPOLIDORIO, 1991). A polpa exposta ao meio bucal sofre contaminação das bactérias presentes na saliva, e invariavelmente sofre necrose, com o desenvolvimento de lesões periapicais inflamatórias. Está bem estabelecido que na ausência de bactérias não há necrose da polpa com formação de efetiva barreira protetora de dentina (KAKEHASHI et al., 1965). Embora seja fundamental a presença de bactérias, a reação periapical, como nas condições estudadas, tem também estímulos oriundos de material necrótico da

polpa. A polpa dental normal tem linfócitos T, mas não linfócitos B (JONTELL et al., 1987). Na inflamação pulpar há participação de praticamente todos os elementos celulares e mediadores da inflamação conhecidos. Mas pouco se sabe da relevância de cada tipo celular ou mediador em particular na dinâmica da inflamação pulpar e periapical. Como os principais agentes flogísticos são as bactérias, a reação envolve resposta imunológica celular e humoral. Células T foram descritas na polpa normal e inflamada de ratos e portanto a Csa inibindo a síntese de IL-2, pode potencialmente modificar a dinâmica das lesões inflamatórias da polpa e periápice. (LOPES, 1993) verificou que a exposição pulpar de molares de rato ao meio bucal provoca em todos os casos necrose pulpar e reação inflamatória periapical. Estas alterações não foram modificadas após o tratamento com Csa. Os resultados mostraram que os ratos não são os melhores modelos para estudo dos fenômenos imunológicos. Embora a Csa seja ativa em ratos e diminua a resposta celular ao DNCB, as respostas da polpa e periápice podem ser independentes da IL-2. Ou seja, a relevância da IL-2 na polpa e periápice de ratos precisa ser melhor avaliada. Entretanto, (YU & STASHENKO, 1987) verificaram que em inflamações apicais de dentes de rato, células T estão presente desde o início até períodos de 90 dias. Em lesões periapicais de ratos, de acordo com (STASHENKO & YU, 1989), inicialmente predominavam as

células T4, aumentando posteriormente a quantidade de células T8. Também foram demonstradas em lesões de rato células apresentadoras de antígenos, indicando o desenvolvimento de fenômenos imunológicos (OKIJI et al., 1991).

A ciclosporina é efetiva em ratos, diminuindo a resposta celular ao DNCB (dinitroclorobenzeno) (SPOLIDORIO, 1991). Por outro lado os efeitos colaterais também ocorrem, como o aumento gengival, bem evidente após 60 dias de tratamento (SPOLIDORIO, 1996). Deve-se ressaltar que na dose usada nefro ou hepatotoxicidade, se ocorrem são mínimas. Nos animais usados neste experimento, observou-se aumento do volume gengival e hipertricose, principalmente nas patas. Os mecanismos dos efeitos colaterais são pouco conhecidos, mas a imunodepressão é causada principalmente pela inibição da síntese de IL-2 (ELLIOT et al., 1984). Também é sugerido a supressão de IL-1 e outros mediadores, e indiretamente de outras linfocinas (TOWPIC et al., 1985). A Csa pode ser usada por via subcutânea, intraperitoneal e oral. Por via oral a absorção pode não ser eficiente, levando a concentrações séricas mais variáveis (SEIBEL et al., 1989). A via subcutânea é a mais prática de ser usada, causando imunossupressão em ratos. O monitoramento sérico pode ser feito por cromatografia líquida de alta pressão (BUONPANE, 1990), o que não foi feito neste trabalho.

Na polpa e no periápice, como em outros tecidos, durante as fases tardias da inflamação há participação dos fibroblastos. Em ratos no periápice de canais radiculares infectados. Há reabsorção óssea e deposição de fibras colágenas. Os fibroblastos e a deposição de matriz extracelular poderiam sofrer a influência da Csa, como ocorre na gengiva. Em tecido de granulação da pele os resultados são controversos. Os dados da literatura indicam que os fibroblastos gengivais são os únicos afetados. Alguns autores citam a placa dental e a inflamação gengival como fatores locais que podem potencializar a Csa e causar aumento gengival (MCGAW et al., 1987). Nas condições experimentais deste trabalho, a necrose pulpar ocorre rapidamente, mas pode-se considerar que no periápice as condições são comparáveis às gengivais. Na maioria das vezes a inflamação mais intensa está localizada nas proximidades do forame apical, com as bactérias não invadindo as áreas mais profundas do periápice. Às vezes o forame apical está recoberto por epitélio gengival oriundo de bolsa periodontal profunda, aumentando a similaridade. Mas como já citado anteriormente, mesmo na gengiva as informações ainda não são claras. A ciclosporina “in vitro”, nas concentrações de 1-1000mg/ml não causou proliferação de 6 linhagens de fibroblastos gengivais (JAMES et al., 1995). Sugeriram que a Csa só atuaria nestes fibroblastos “in vivo” através de metabólitos, oriundos da interação da droga, com produtos bacterianos e

mediadores inflamatórios. O fibrosamento do periápice poderia ser influenciado pela Csa. Assim como na gengiva e na reparação, há intensa síntese e remodelação de colágeno. (TIPTON et al., 1991) consideram que a maior deposição de colágeno na gengiva pode ser devida a diminuição de collagenase ou aumento de TIMP (inibidor tecidual de metaloproteinase).

As dimensões e a localização da polpa dificultam a melhor compreensão da sua reação inflamatória. Os dados são isolados, e supõe-se que seja semelhante ao que ocorre em outros tecidos, mas deve haver peculiaridades ainda não bem determinadas. Embora a polpa de rato tenha linfócitos T, o seu papel numa inflamação como no modelo usado neste trabalho não é conhecido. A reação periapical tem características diferentes da polpa, mas na maioria das vezes, quando não predominam fenômenos agudos, o infiltrado inflamatório fica restrito ao forame apical. De acordo com (NEMLANDER et al., 1983) a Csa não diminuiu a migração de células inflamatórias em ratos, mas segundo (BOTTCHEr et al., 1990), na pleura diminuiu a permeabilidade vascular, migração celular e formação de prostaglandinas e leucotrienos. Estes parâmetros são mais difíceis de serem determinados na polpa e periápice. As evidências histológicas, dentro das vantagens e desvantagens de suas informações, indicam que as respostas pulpares e periapicais de dente de rato não são modificadas pela Csa.

A grande vantagem da metodologia usada é a observação das alterações em todo o dente, que tem raízes com diâmetros variáveis e estrutura variável com a idade do animal. A necrose pulpar leva a reabsorção óssea no periápice, podendo ocorrer subsequente neoformação. A perfuração do dente foi feita na região mesial, fazendo com que a raiz distal fosse a última a ser envolvida no processo. As alterações degenerativas como fibrose, calcificação, e hialinização foram mais comuns na raiz distal, e semelhantes ao que ocorre durante o envelhecimento da polpa. A calcificação pode ser observada na câmara pulpar, mas mais freqüentemente na raiz, numa tentativa de dificultar a difusão da inflamação e necrose. Reabsorções internas não foram observadas, devido possivelmente a rápida evolução do processo. As externas foram comuns e principalmente no terço apical, e curiosamente eram mais facilmente observados acúmulos de neutrófilos ao invés de células multinucleadas. O cemento mesmo desvitalizado não era mais suscetível a reabsorção. A reabsorção óssea periapical é semelhante a que ocorre em outros locais, entretanto os fatores envolvidos são vários, como endotoxinas, enzimas lisossomais, e reações imunológicas, que culminam na ativação dos osteoclastos (TORABINEJAD et al.,1985).

Nos animais de 50g a quantidade de casos com formação de dentina de reparação foi pequena. Na raiz mesial foi praticamente zero, com gradativo

aumento da ML, MV e distal respectivamente. Como a exposição pulpar foi na face mesial, esta ordem corresponde a sequência de raízes da mesial para distal. A raiz MV às vezes antecedia a ML ou ocorria na mesma direção mas o mais frequente era a ML estar mais próxima a face mesial.

No período de 2 semanas, nos ratos de 50g dentina de reparação foi mais frequente nas raízes ML e MV. Na raiz mesial a evolução do processo foi provavelmente muito rápida. Na raiz distal dentina de reparação foi mais frequente na câmara pulpar, muitas vezes sem estar aderida a parede dentinária do que nas raízes.

A dentina mantinha sua espessura nos dentes dos animais de 50 e 120g, porque a polpa rapidamente sofria necrose. Nas raízes MV, ML e distal, observou-se dentina de raparação em quantidades variáveis. O cimento, mesmo com o ligamento periodontal adjacente íntegro, não aumentava seu volume. As vezes, havia formação de grande quantidade de material cementóide de forma circular, em continuidade com o ápice da raiz. Provavelmente seria consequência de estímulos do periápice alterado.

Canais acessórios foram observados mais freqüentemente no assoalho da câmara pulpar e no terço cervical da raiz. Havia invariavelmente acúmulo de neutrófilos no periodonto subjacente, mas a intensidade da resposta estava associada ao diâmetro destes canais, independentemente se eram animais do

grupo controle ou tratado com Csa. Estes focos de reação aguda indicam que a Csa não diminuía resposta de defesa em termos de migração de neutrófilos.

Atenção especial merecem os restos epiteliais de Malassez em dentes de rato. Em humanos a proliferação destas células e a formação de cistos são comuns. Em ratos os restos epiteliais de Malassez quando envolvidos por células inflamatórias sofrem degradação. Restos epiteliais de Malassez foram mais frequentes em dentes de animais mais jovens, mas invariavelmente quando em contato ou invadidos por células inflamatórias mostravam sinais de degeneração. Certamente que em humanos os mecanismos de estimulação para proliferação das células epiteliais não ocorrem em ratos. Cistos periapicais em ratos foram descritos quando perfurou-se o osso mandibular até atingir o incisivo inferior, e as células que proliferaram eram do órgão reduzido do esmalte (**NAGAYAMA, 1993**). Em vários casos o periápice apresentava lesão que seria diagnosticada como cisto. Frequentemente, o forame apical estava parcialmente forrado por células epiteliais. Em todos estes casos foi possível, através dos cortes seriados, confirmar que o epitélio apical era oriundo e estava em continuidade com o epitélio gengival. As observações deste trabalho confirmam os relatos descritos por (**LOPES, 1993**) nas mesmas condições de trabalho, permitindo afirmar que os restos epiteliais de Malassez de rato não sofrem proliferação ‘in vivo’. O epitélio gengival quando presente

no periápice estava formado de 2 ou mais camadas de células, chegando a estar relativamente espesso, formando um lençol de células. Independentemente de estar delgado ou espesso, oferecia boa proteção ao conjuntivo subjacente, que mostrava-se fibrosado e com poucas células inflamatórias. Mesmo nos casos em que havia drenagem de pus através da gengiva, com grande quantidade de neutrófilos entre a parede do dente e o epitélio, o conjuntivo do periodonto estava muito pouco alterado. Os cistos periapicais se desenvolvem dos granulomas depois de um tempo não determinado ainda, mas que considera-se seja longo. Em macacos estima-se em 200 dias (VALDERHANG, 1974). Para observações desta natureza pode-se considerar 4 semanas como sendo um tempo muito curto. Entretanto, as evidências eram de destruição ao invés de proliferação.

As células inflamatórias mais intimamente ligadas aos restos epiteliais eram os neutrófilos. Não sabemos porque as células sofrem degeneração, mas é possível que tenham a membrana basal destruída ou expressem antígenos novos na superfície. Sabe-se que após o tratamento de canal, cistos podem regredir, havendo também destruição das células epiteliais (ROCHA, 1992). Em humanos a destruição do epitélio cístico após o tratamento endodôntico parece estar associado as células T, que predominam nestas lesões

(TORABINEJAD & KETTERING, 1985; KOPP & SCHWARDING, 1989; ROCHA, 1991).

Assim como os cistos, os abscessos também tiveram características diferentes quanto a drenagem. No rato o abscesso periapical drena via gengiva, geralmente pela face vestibular. Sabe-se que o abscesso drena pela via que oferece menor resistência. O osso da face vestibular é menos compacto que o da lingual, e na região inferior além da base de mandíbula, tem-se o incisivo que aumenta em muito a resistência da região.

O objetivo inicial era de se fazer a morfometria do periápice em todas as raízes, entretanto isto não foi possível. As peças foram seccionadas para o melhor ângulo de corte vestibulo-lingual, em relação a raiz mesial. Particularmente as mediais, muitas vezes, eram seccionadas em direções não ótimas, dificultando a morfometria. A distal, com menor frequência, pois é relativamente reta, também não pode ser usada para estas medidas. Entretanto, as observações microscópicas qualitativas, como presença de abscesso, puderam ser avaliadas.

O conjunto de dados qualitativos e quantitativos permitem concluir que a Csa não interferiu no desenvolvimento das lesões periapicais. A polpa e periápice dos ratos mais jovens (50 e 120g) mostram resposta inflamatória com maior quantidade de células, indicando que a dinâmica de inflamação possa ser

diferente em relação a ratos de 250g. Mas em todos os grupos a evolução do processo foi semelhante. O periápice seria um bom modelo para o estudo dos efeitos da Csa na formação de tecido fibroso, como ocorre na gengiva. As condições nas duas regiões são semelhantes. O estímulo flogístico é persistente e de natureza bacteriana. Pelas observações feitas, não houve diferenças no fibrosamento do periápice dos grupos controle e tratados. Deve-se considerar que o objetivo do trabalho não foi este, e que as técnicas usadas não são as mais indicadas para estas observações.

A evolução da lesão periapical nos períodos de 2, 4 e 8 semanas nos animais de 50, 120 e 250g, indicam que a maior parte da destruição óssea ocorreu após 2 semanas. A área aumenta até 4 semanas, permanecendo estável posteriormente. Entretanto esta segunda afirmação não está bem definida nos resultados. Os efeitos da Csa na reação inflamatória são controvertidas. Há trabalhos, mostrando que a Csa estimula a formação do tecido de granulação, outros que retarda. No aumento de volume gengival, há dificuldades de se determinar se há maior densidade de fibroblastos e fibras colágenas (SPOLIDORIO, 1996). Estes dados indicam que se a Csa modifica a resposta nas condições citadas, os efeitos são pequenos e difíceis de serem detectados. A alternativa seria um estudo mais extenso com número grande de casos. É também possível que a Csa não interfira na resposta inflamatória na maioria dos

animais, mas tenha efeito em casos particulares, por razões não determinadas. Isto poderia ser observado na forma de abscessos periapicais, ou maior difusão da reação inflamatória. Achávamos que com o número de animais usados, 45 controles e 45 tratados, num total de 180 dentes e 720 raízes, isto pudesse ser detectado. Os dados não permitiram afirmar que alguns animais tratados com Csa tiveram lesões mais graves. A ocorrência de abscessos foi mais freqüente em ratos mais jovens, mas os dados sugerem que foram semelhantes em animais controles e tratados. Em conclusão pode-se afirmar que a Csa não interferiu no desenvolvimento das lesões periapicais dos ratos de 50, 120 e 250g, nos períodos de 2, 4 e 8 semanas.

CONCLUSÕES

1. Nos ratos normais e imunossuprimidos houve tendência para aumento da área das lesões periapicais até o período de 4 semanas, sem modificações significantes no período de 8 semanas.

2. Presença de dentina de reparação, abscesso periapical e destruição do osso interradicular foi semelhante nos animais controle e tratados com ciclosporina, nos vários grupos e períodos experimentais.

3. A área das lesões periapicais da raiz mesial do primeiro molar inferior foram similares nos ratos controle e imunossuprimidos com pesos diferentes.

4. Em resumo, o tratamento com ciclosporina não modificou do desenvolvimento das lesões periapicais dos ratos de 50, 120 e 250g nos períodos de 2, 4 e 8 semanas.

RESUMO

A ciclosporina inibe a produção de IL-2, e é um potente imunossupressor na prevenção e rejeição de transplantes de órgãos humanos.

Os efeitos da ciclosporina no desenvolvimento de reações inflamatórias é controverso. Inflamação periapical foram estudados em ratos normais, jovens e adultos todos tratados com ciclosporinas.

Ratos tratados com ciclosporina foram injetados via subcutânea diariamente com 10 mg/kg de peso corporal durante todo período experimental. Seis dias depois de iniciado o tratamento com ciclosporina, 15 ratos controle e imunossuprimidos, pesando 50, 120 e 250g, a câmara pulpar direita e esquerda do primeiro molar inferior foram expostas com auxílio de fresa 33_{1/2} cone invertido usando-se baixa rotação.

Depois de 2, 4 e 8 semanas da exposição pulpar, cinco ratos controle e imunossuprimido, forma sacrificados por inalação excessiva de éter etílico. As mandíbulas foram descalcificadas, e cortes seriados de 7µm de todo o primeiro molar inferior no sentido vestibulo lingual, e corados em H.E. Cinco animais pesando 50, 120 e 250g foram sacrificados sem abertura da câmara pulpar no início do experimento e os primeiros molares foram processados similarmente. Os ratos normais, sem exposição pulpar, o diâmetro do forame apical diminuiu em relação ao aumento da idade.

Presença de dentina de reparação, abscesso periapical e destruição do osso interradicular foi semelhante nos animais controle e tratado com

ciclosporina, nos vários grupos e períodos experimentais. A área das lesões periapicais da raiz mesial do primeiro molar inferior foram similares nos ratos controle e imunossuprimidos com peso diferente. Nos ratos normais e imunossuprimidos houve tendência para aumento da área das lesões periapicais até o período de 4 semanas, sem modificações significantes no período de 8 semanas. Em resumo, o tratamento com ciclosporina não modificou o desenvolvimento das lesões periapicais dos ratos com 50, 120 e 250g nos períodos de 2, 4 e 8 semanas.

SUMMARY

Cyclosporin inhibits the production of IL-2, and is the most effective immunosuppressor to prevent rejection of human organ transplants. The effects of cyclosporin in the development of the inflammatory process is controversial. Periapical inflammation was studied in young and adults normal and cyclosporin treated rats. Cyclosporin treated rats were injected subcutaneously daily with 10 mg/kg of body weight during the whole experimental period. Six days after the initial treatment with cyclosporin, groups of 15 normal and immunosuppressed rats, weighing 50, 120 and 250g had the pulpar chamber of the left and right 1st lower molars exposed to the oral cavity with the help of a 33 1/3 bur. After 2, 4 and 8 weeks of pulpar exposure 5 normal and 5 immunosuppressed rats were killed by excessive inhalation of ethilic ether. After decalcification, 7 μ m paraffin serial sections of the vestibulo-lingual aspect of the 1st molar were stained with hematoxylin and eosin. 5 animals weighing 50, 120 and 250g with no pulpar exposition to the oral cavity were killed at the initial of the experiment and the 1st molars were processed similarly. In normal rats without pulpar exposition, the diameter of the apical foramen decreased as the age increased. The presence of repair dentin, apical abscess and interradicular bone destruction were similar in the various experimental periods, in control and cycloporin treated rats. The area of the periapical lesions of the mesial root were similar in normal and

immunosuppressed rats with different weights. There was a general tendency for the lesions to increase in to 4 weeks, without modification after 8 weeks. It was concluded that the treatment with cyclosporin did not modify the development of periapical lesions in rats weighing 50, 120 and 250g.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ALLISON, M.C.; POUNDER, R.E. - Cyclosporin for Crohn's disease. **Lancet**, 1: 902-903, 1984.
- ALLISON, R.T. - Electron microscopic study of "Rushton" hyaline bodies in cyst linings. **Brit. Dent. J.**, 137 : n.6, 102-4, Aug. 1974.
- 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.
- ARAUJO, V.C. & ARAÚJO, N.S. - Emprego da iodo albumina humana 131 e do carbono coloidal no estudo da alteração da permeabilidade vascular da polpa dentária. **Rev. Fac. Odont. S.Paulo** 17: 23-29, 1979.
- ATKINSON, K.; BIGGS, J.; DARVENIZA, P.; BOLDAND, J.; CONCANNON, A.; DODDS, A. - Cyclosporine - associated central nervous system toxicity after allogeneic bone marrow transplantation. **Transplantation**, 38: 34-37, 1984.
- BENNETT, J.A. & CHRISTIAN, T.M. - Cyclosporine-induced gingival hyperplasia : case report and literature review. **JADA**, 111: 272-273, 1985.

BERGENHOLTZ, G.; NAGAOKA, S.; JONTELL, M. - Class II antigen expressing cells in experimentally induced pulpitis. **Int. Endod. J.**, **24** (1): 8-14, 1991.

BERNICK, S. - Lymphatic vessels of the human dental pulp. **J. Dent. Res.**, **56**: 70-7, 1977.

BHASKAR, S.N. - Periapical lesions - Types, incidence and clinical features. **Oral Surg.**, **21**: n.5, 657-71, May 1966.

BOREL, J.F. - Basic science Summary in: Kahan, B. - Cyclosporine: nature of the agent and its immunologic actions. New York, N.Y. Grune & Stratton: 722-730, 1988.

BOREL, J.F. & LAFFERTY, K. J. - Cyclosporine: speculation about its mechanism of action. **Transplant. Proc.**, **15**: 1881-5, 1983.

BOREL, J.F.; FEURER, C.; MAGNÉE, C.; STAHELIN, H. - Effects of the New Antilymphocytic peptide cyclosporin A in animals. **Immunology** **32**:1117-1125, 1977.

BOREL, J.F.; FEURES, C.; GUBER, H.V. - Biological effects of cyclosporin. A new antilymphocyte agent **Agents and Action**, **6**: 468-475, 1976.

- BOTTCHER, 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.
- BOUNPANE, E. - Therapeutic drug monitoring of cyclosporine (Csa). **Connecticut medicine**. **54**: 17-19, 1990.
- BREDEFELDT, G.W. - Phenytoin induced hyperplasia found in edentulous patients. **J.Am. Dent.Assoc.**, **123**: 61-64, 1992.
- BROWNE, R.M. - The pathogenesis of odontogenic cysts: a review. **J.Oral. Path.**, **4**: n.1, 31-46, 1975.
- BUEDING, E., HAWKINS, J.; CHA, Y.N. - Antischistosomal effects of cyclosporin A. **Agents and Actions**, **11**: 380-383, 1981.
- BYSTRÖM, A. & SUNDQUIST, G. - Bacteriology evaluation of the effect of 0,5 per cent sodium hypochlorite in endodontic therapy. **Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol.**, **55**: 307-12, 1983.
- CALNE, R.Y. - Cyclosporin **Nephron**, **26**: 57-63, 1980.

CALNE, R.Y.; ROLLES, K.; WHITE, D.C.; THIRU, D.L.; EVANS, D.B.; HENDERSON, R.; HAMILTON, D.C.; BOONE, N.; MCMASTER, P.; GIBBY, O.; WILLIAMS, R. - Cyclosporin - A in clinical organ grafting **Transplant Proc**, 13: 349-358, 1981.

CALNE, R.Y.; ROLLES, K.; WHITE, D.C.; THIRU, D.; EVANS, D.B.; HENDERSON, R.; HAMILTON, D.C.; BOONE, N.; MCMASTER, P.; GIBBY, O.; WILLIAMS, R. - Cyclosporin-A- in clinical organ grafting. **Transplant Proc**. 13: 349-358, 1981.

COLEY, C.; JARVIS, K.; HASSEL, T. - Effect of cyclosporine - A - on human gingival fibroblast in vitro **Journal of Dental Research** : 228-337, 1986.

COLING, G.A. - Structural relationship in the human odontoblast layer, as demonstrated freeze-fracture electron microscopy. **J. Endodon.**, 14: 239-46, 1988.

DONGARI, A.; MCDONNELL, H.T.; LANGLAIS, R.P. - Drug induced gingival overgrowth. **Oral Surg .Oral Med. Oral Pathol**, 76: 543 - 548, 1993.

- EISEN, D.; ELLIS, N.C.; DUELL, E.A.; GRIFFITHS, C.E.M.,
VOORHEES, J.J. - Effect of topical cyclosporine rinse on oral liquen
planus - A Doublen blind Analysis. **The New England Journal of
Medicine**, **2**: 290-294, 1990.
- ELLIOT, J.F.; LIN, Y.; MIZEL, S.B.; BEACKEY, R.C.; HARNISH,
D.G.; PAETKAU, V. - Induction of interleukin-2 messenger RNA
inhibited by cyclosporin-A-. **Science** **18**: 240-245, 1989.
- ERAUSQUIN, J. & MURUZABAL, M. - A method for root conal
treatment in the molar of the rat. **Oral Surg. Oral Med. And Oral
Pathol.** **24**: 540-546, 1967a.
- ERAUSQUIN, J. & MURUZABAL, M. - Evolution of blood clot after
root canal treatment in rat molars. **J. Dent. Res.**, **47**: 34-40, 1968.
- ERAUSQUIN, J. & MURUZABAL, M. - Necrosis of cementum enduced
by root canal treatments in the molar teeth of rats. **Archs. Oral Biol.**,
12: 1123-1132, 1967d.
- ERAUSQUIN, J. & MURUZABAL, M. - Root conal 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.

FALKER, W.A.; MARTIN, S.A.; TOLBA, M.; SIEGAL, M.A.; MACKLER, B.F., - Regulation of pulpal immunoglobulins to oral microorganisms by an enzyme-linked immuno-sorbent assay. **J. Endodon.**, **13**: 260-6, 1987.

FAWZI, M.I.; SHKALR, G. & KRAKOW, A.A. - The effect of radiation on the response of central pulp to operative and endodontic procedures: An experimental study. **Oral Surg. Oral Med. And Oral Path.**, **59**: 405-413, 1985.

FEUTREN, G.; QUERIN, S.; TRON, F.; NOEL, L.H.; CHATENAUD, L.; LESAURE, P.H.; BACH, J.F. - The effects of cyclosporine in patients with systemic lupus. **Transplantation proceedings**, **18**: 643-644, 1986.

FILHO, F. J. S. - Influência do alargamento do forame apical no processo de reparo do periápice de dentes contaminados de cães. Piracicaba, 1987 (Tese de Mestrado - Faculdade de Odontologia de Piracicaba - UNICAMP).

- FISCHEL, R.; BARBUL, A.; WASSERKING, H.L.; PENBERTHY, L.T.;
RETTURCE, G.; EFRON, G. - Cyclosporine A impairs wound
healing in rats **J. Surg. Res.**, **34**: 572-575, 1983.
- FREITAS, A.; TORRES, F.A.; OLIVEIRA, R.X -. Prevalência das lesões
periapicais: estudo radiográfico. **Rev. Ass. Paul. Cirurg. Dent.**, **35**:
n.1, 58-66, Jan./feb. 1981.
- FU, EARL.; NIEH, S.; CHANG, H.C.; WANG, S.L. - Dose -dependent
gingival overgrowth induced b ciclosporin in rats. **J. Periodont.**, **66**:
594-598, 1995.
- FUKUSHIMA, H. - Localization and identification of root canal bacteria
in clinically asymptomatic periapical pathosis. **J. Endod.**, **16**: n.11, 534-
8, Nov. 1990.
- FURUE, M. & KATZ, S. I - The effects of cyclosporine on epidermal
cells I - cyclosporine inhibits acessory cells functions of epidermal
Langerhans cells "in vitro". **J. Immunol.**, **140**: 4139-4143, 1988.
- FUSS, Z.; SZAJKIS, S.; TAGGER, M. - Tubular permeability to calcium
hydroxide and to bleaching agents. **J. Endodon.**, **15**: 362-4, 1989.

G. - Initial observation that cyclosporin A induces gingival enlargement in man **Journal of Clinical Periodontology**, 10: 237-246, 1983.

HALL, B.K. & SQUIER, C.A. - Ultrastructural quantitation of connective tissue changes in phenytoin induced gingival overgrowth in the ferret **J. Dent. Res.**, 61: 942, 1982.

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

HIZATUGU, R. & VALDRIGHI, L. - Considerações biológicas e aplicação clínica. Piracicaba, **Ed. Aloisi Ltda**: 189, 1974.

HONJO, H.; TSUBAKIMOTO, K.; UTSUMI, N.; TSUTSUI, M. - Localitation of plasma proteins in the human Dental Pulp, **J. Dent. Res.**, 49: 888, 1970.

INGLE, J.I. & LAGELAND, R. - Etiology and prevention of pulp inflammation, necrosis and dystrophy. **Endodontics**, 3 ed, Philadelphia, 881, 1985

JAMES, J.A.; IRWIN, C.R.; LINDEN, G.J. - The effects of culture environment on the response of human fibroblasts to cyclosporin A. **J. Periodontol.** 66: 339-344, 1995.

- 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.**, **20**: 340-349, 1965.
- KALMAN, V.K. & KLIMPEL, G.R. - Effects of cyclosporin on the production of various interferons **Transpl. Proc.**, **15**: 2383, 1993.
- KANTOR, M.L. & HASSEL, T.M. - Increased accumulation of sulphated glycosaminoglycans in cultures of human fibroblasts from phenytoin induced gingival overgrowth **J. Dent. Res.**, **62**: 383-387, 1983.
- KING, G.N.; FULLLINFAR, R.; HIGGINS, T.J.; WALKER, R.G.; FRANCIS D.M.A.; WIESENFELD, D. - Gingival hyperplasia in renal allograft recipients receiving cyclosporin - A and calcium antagonists **J. Clin. Periodontol.**, **20**: 286-293, 1993.

- KOOP, W. & SCHWARTING, R. - Differentiation of T lymphocyte subpopulations, macrophages, and HLA-DR-restricted cells of apical granulation tissue. **J. Endod.**, **2**: n.15, 72-5, Fev. 1989.
- KORZEN, B.H.; KRAKOW, A.A.; GREEN, D.B. - Pupal and periapical tissue responses in conventional and noninfected 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 syntomatic and asymptomatic human peiradicular 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.
- LOPES, M.A. - Desenvolvimento de lesões pulpares e periapicais em ratos normais e imunossuprimidos. Piracicaba, 1993. (Tese de Mestrado - Faculdade de Odontologia de Piracicaba - UNICAMP).
- MACGAW, T.; LAM, S.; COATES, J. - Cyclosporin - induced gingival overgrowth: correlation with dental plaque scores, gingivits scores and cyclosporin levels in serum and saliva. **Oral surgery Oral med. Oral Pathol.** **64**: 293-297, 1987.

- MANDALINISH, D.; HASSELL, T.M.; FOSTER, R.; TAPPEN -
Fibroblasts from phenytoin gingival overgrowth secrete an inhibition
to collagenase **J. Dental. Research** **62**: 192,1983 - American
Association for Dental Research Annual Session Abstract number 206.
- MANGKORNKARN, C.; STEINER, J.C.; BOHMAN, R.;
LINDEMANN, R.A. - Flow cytometric analysis of human dental pulp.
J. Endodont., **17**: 49-53, 1991.
- MASSON, E.; HENNET, P.R.; CALAS, P.L. - Apical root anatomy in the
dog. **Endod. Dent. Traumatology**, **8**: 109-112, january, 1992.
- MATTHEWS, J.B. & MASON, G.I. - Immunoglobulin producing cells
in human periapical granulomas. **Br. J. Oral Surg.**, **21**: 192-7, 1983.
- MC KINNEY JR, R.V. - Clarification of the terms granulomatous and
granulation tissue. **J. Oral Path.**, **10**: 307-10, 1981.
- MILLER, G.S.; STERNBERG, R.N.; PILIERO, S.J.; ROSEMBERG,
P.A. - Histologic indentification of mast cells in human dental pulp.
Oral Surg., **46**: 559-66, 1978.
- MILPIED, B. - La Cyclosporine in Dermatologie **Ann Dermatol**
Venerol, **115**: 391-397, 1988.

- MOLLER, A.J.R.; FABRICIUS, L.; DAHLEN, G.; OHMAN, A.E.,
HEYDEN G. - Influence on periapical tissues of indigenous oral
bacteria and necrotic pulp tissue in monkey. **Scand. J. Dent. Res.**, 89:
475-84, 1981.
- MORRIS , P.J. - The impact of cyclosporin A on transplantation **Adv.
Sur.**, 17: 99, 1984.
- NAGAYAMA, B.Y. - Odontogenic cyst induction by periapical infection
in rats. **J Oral Pathol Med.**, 22: 323-6, 1993.
- NAVARRO, C. M. - Efeitos da ciclosporina A sobre a síntese de
proteínas da matriz extracelular de fibroblastos de gengiva normal e de
portadores de fibromatose gengival hereditária. Piracicaba, 1995 (Tese
de Doutorado - Faculdade de Odontologia de Piracicaba -
UNICAMP).
- NEIDLE, E.A. & YAGIELA, J.A. - Farmacologia e terapêutica para
dentistas. **Guanabara Koogan S.A.**: 169-175, 1991.
- NEMLANDER, A.; AHONEN, J.; WIKTOROWICZ, K.;
WILLEBRAND, E. HEKALI, R. - Effect of cyclosporine on wound
healing. **Transplantation**, 36: 1-6, 1983.

- NUSSENBLATT, R.B.; PALESTINE, A.G.; CHAN, C.; MOCHIZUKI, M.; YANCEY, K. - Effectiveness of cyclosporin therapy for Beçhet's disease **Arthritis & Rheumatism**, **28**: 671-679, 1985.
- OEHLERS, F.A.C. - Periapical lesions and residual dental cysts. **Br. J.Oral Surg.**, **8**: 103-13, 1970.
- OKIJI, T.; MORITA, I.; KOBAYASHI, E.; SUNADA, MUROTA, S. - **Arch Oral Biol.**, **32**: 723-7, (10), 1987.
- 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. **Transpl. Proc.** **15**: 3150-3156, 1983.
- PATERSON, R.C. & POUTNEY, S.K. - **Oral. Surg. Oral Med. Oral Pathol.** **64**: 339-347, 1987.
- PEKOVIC, D.D. & FILLERY, E.D. - Identification of bacteria in immunopathologic mechanisms of human dental pulp. **Oral Surg.**, **57**: 652-61, 1984.

PENN I - Kaposi's sarcoma in immunosuppressed patients **Jounal of Clinical & Laboratory Immunology**, 12: 1-10, 1983.

PULVER, W.H.; TAUBMAN, M.A. SMITH, D.J. - Immune components in normal and inflamed human cental pulp. **Archs. Oral Biol.**, 22: 103-11, 1977.

RATEITSCHAK - PLUS, E.M.; HEFTI, A.; LORTSCHER, R.; THIEL,

REEVE, C.M. & WENTZ, F.M. - The prevalence, morphology and distribution of epithelial rests in the human periodontal ligament. **Oral Surg.**, 15: 785-93, 1962.

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 gingival overgrowth associated with cyclosporine therapy. **Journal of Periodontology.**, 57: 294 -299, 1986.

- RYFFEL, B. - Experimental Toxicological studies with cyclosporin - A: **Preclinical Research. Basel, Sandoz: Chapter 5, 45-75, 1989.**
- SALLUM, E. A. - Análise morfométrica do tecido conjuntivo da fibromatose gengival hereditária e da gengiva clinicamente normal - Estudo comparativo. Piracicaba, 1993 (Tese de Mestrado - Faculdade de Odontologia de Piracicaba - UNICAMP).
- SEIBEL, W.; YAHIA, N.A.; MCCLEARY, L.B.; LESKO, L.J.; HASSEL, T.M.- Cyclosporine induced gingival overgrowth in beagle dogs. **Journal of Oral Pathology and Medicine. 18: 240-245, 1989.**
- SELTZER, S. & BENDEN, I.B. - The dental pulp 3 ed. Philadelphia, 400, 1984.
- SEYMOUR, R.A. & SMITH, D.G.- The effect of a plaque control programme on the incidence and severity of cyclosporin induced gingival changes **Journal of Clinical Periodontology: 17, 1987.**
- SHAFFER, W.G.; HINE, M.K.; LEVY, B.M. - Tratado de Patologia Bucal, 1977.
- SJOGREN, V. - Factors affecting the long term results of endodontic treatment. **J. Endod., 16: 498-504, 1990.**

- SMULSON, M.H. & SHERASKI, S.M. - Histophysiology and disease of the dental pulp. **Endodontic Therapy**, 4 ed., Mosby. 74-153, 1989.
- SOUZA FILHO, F. J.; BENATTI, O.; ALMEIDA, O.P. - Influence of the enlargement of the apical foramen in periapical repair of contaminated teeth of dog. **Oral Surg.**, **64**: 480-484, 1987.
- SPOLIDORIO, L.C. - Efeitos da ciclosporina sobre o processo de reparo em tecido cutâneo de rato. Piracicaba, 1991 (Tese de Mestrado - Faculdade de Odontologia de Piracicaba - Unicamp).
- SPOLIDORIO, L. C. - Aspectos morfométricos e Estereoscópicos do aumento gengival induzido pela ciclosporina. Piracicaba, 1996 (Tese de Doutorado - Faculdade de Odontologia de Piracicaba - UNICAMP).
- STASHENKO, P. & YU, S.M. - T helper and T supressor cell reversal during the development of induced rat periapical lesions. **J. Dent. Res.** **68**: 830-834, 1989.
- STEIN, T.J. & CORCORAN, J.F. - Anatomy of the root apex and its histologic changes with age. **Oral Surg.**, **69**: 238-242, February, 1990.

STERN, M.H. et al.; - Antibody producing cells in human periapical granulomas and cysts. **J. Endod.**, 7: n.10, 447-52, Oct. 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.

TAGGER, M. - Types of periapical tissue responses to pulp injury. **Israel J. Dent.**, 22: 01-07, 1973.;

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

THIVOLET, J.M.; SEYMOUR, R.A.; MAU, C. - The prevalence and severity of cyclosporin on bullous pemphigoid and pemphigus **Lancet.**, 1: 334-335, 1985.

THOMMEN, S.K. - Antimalarial activity of cyclosporin A. **Agents & Actions**, 11: 770-773, 1981.

- TIPTON, D.A.; STRICKLIN, G.P.; DABBOUS, M.K. - Fibroblast heterogenicity in collaagenolytic response to cyclosporine **Journal of cellular Biochemistry**, 46: 152-165, 1991.
- TORABINEJAD, M.; KETTERING, J.D. - Identification of B and T lymphocytes in juman chronic periapecal lesions. **J. Endod.**, 11: n.3, 122-5, Mar. 1985.
- TORNECK, C.D. - Intracellular destruction of collagen in the human dental pulp. **Arch. oral Biol.**, 23: 745 - 747, 1987.
- TOWPIK, E.; KUPIEC-WEGLINSKI, J.W.; TILNEY, N.L. - The potential use of cyclosporine in reconstructive surgery. **Reconstructive Surgery**, 76: 312-18, 1985.
- TRONSTAD, L. - Recent development in endodontics research. **Scand. J. Dent. Re.**, 100: 52-59, 1992.
- TROWBRIDGE, H. O. - Review dental pain. Histology and Phisiology. **J. Endodon.**, 12: 445-52, 1986.
- VALDERHAUG, J. - Epithelial cells in the periodontal membrane of teeth with and without periapical inflammation. **Int. J. Oral Surg.**, 3: n.1, 7-16, 1974.

VALDERHAUG, J.A - histologic study of experimentally induced periapical inflammation in primary teeth in monkeys. **Int. J. Oral Surg.**, **3**: n.3, 111-3, 1974.

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

VERNIEKS, A.A. & MESSER, L.B. - Calcium hydroxide induced healing of periapical lesions: a study of 78 nonvital teeth. **J.Brit. Endod. Soc.**, **11**: n.2, 61-7, 1978.

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**: 231-218, 1993.

WALTON, R.E. & ARDJAMAND, K. - Histological evaluation of the presence of bacteria in induced periapical lesions in monkeys. **J. Endod.**, **18**: n.5, 216-221, May, 1992.

WALTON, R.E.; PASHLEY, D.H.; OGILVIE, A.L. - Histology and Physiology of the dental pulp. **Endodontics**. 3 ed. Philadelphia, 881, 1985

- WARFVINGE, J. - Dental pulp inflammation experimental studies in human and monkey teeth. **Swed. Dent. J. Suppl.**, **39**: 1-36, 1986.
- WARFVINGE, J.; DAHLEN, G.; BERGENHOLTZ, G. - Dental pulp response to bacterial cell wall material **J. Dent. Res.**, **64**: 1046-50, Aug., 1985.
- WARFVINGE, J. & BERGENHOLTZ, G. - Healing capacity of human and monkey dental pulps following induced pulpitis. **Endod. Dent. Traumatol.** **2**: 256-262, 1986.
- WATTS, A. & PATERSON, R.C. - Detection of bacteria in histological sections of the dental pulp. **International Endodontic Journal** **23**: 1-12, 1990.
- WATTS, A. - Bacterial contamination and the toxicity of silicate and zinc phosphate cements. **Br. Dent. J.**, **146**: 7-13, 1979.
- 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.
- WIESENGER, D. & BOREL, J.F. - Studies on the mechanism of action of cyclosporin - A. **Immunobiology**, **156**: 274-278, 1983.

YAMALIK, N.; DELILBASE, L.; GULAY, H.; CAGLAYAN, F.;
HABERAL M.; CAGLAYAN, G. - The histological investigation of
gingival from patients with chronic renal failure, renal transplants, and
periodontitis: a light and electron microscopic study. **J. Periodontol**,
62: 737-744, 1991.

YU, S.M. & STASHENKO, P. - Identification of inflammatory cells in
developing rat periapical lesions. **J. Endod.**, **13**: n.11, 535-40, Nov.
1987.