

ENNES MACARI DE ABREU

Cirurgião-Dentista

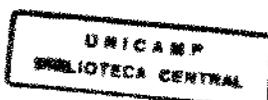
REPARAÇÃO ALVEOLAR EM CÃES

Estudo clínico, radiográfico e histopatológico  
em condições normais e sob ação hormonal

Tese apresentada à Faculdade de  
Odontologia de Piracicaba da Universi  
dade Estadual de Campinas, para ob-  
tenção do grau de Doutor em Ciências  
(Cirurgia Buco-Facial)

P I R A C I C A B A

1970



A meus pais

A minha esposa Maria José

HOMENAGEM PÓSTUMA

Ao Prof. Dr. PAULO SIMÕES, ex-professor da Cadeira de Cirurgia Buco Facial e, sobretudo, grande amigo.

## AGRADECIMENTOS

Ao Exmo. Sr. Prof. Dr. ZEFERINO VAZ, Magnífico Reitor da Universidade Estadual de Campinas, nosso reconhecimento - pelo incentivo que sempre tem dispensado àqueles que se dedicam ao ensino e à pesquisa.

Ao Exmo. Sr. Prof. Dr. PLÍNIO ALVES DE MORAIS, Digníssimo Diretor da Faculdade de Odontologia de Piracicaba da Universidade Estadual de Campinas, pela oportunidade que nos ofereceu para a realização do presente trabalho.

Ao Prof. Dr. BENEDICTO DE CAMPOS VIDAL, mestre e amigo, pela segura orientação no desenvolvimento desta pesquisa.

Ao Prof. Dr. CARLOS HENRIQUE ROBERTSON LIBERAL-LI, ex-Diretor desta Casa de Ensino, nosso agradecimento e nossa profunda admiração.

Ao Prof. Dr. JONAS VAZ DE ARRUDA, Regente da Cadeira de Cirurgia Buco-Facial desta Faculdade, incentivador e amigo, nosso inesquecível reconhecimento.

Aos Profs. Assistentes MÁRIO ROBERTO VIZIOLI e LUIZ VALDRIGHI, da Cadeira de Patologia da Faculdade de Odontologia de Piracicaba da Universidade Estadual de Campinas, pelas utilíssimas sugestões apresentadas, bem como pela colaboração valiosa durante a redação do presente trabalho.

Ao Prof. Assistente ROBERTO JOSÉ GONÇALVES, da Cadeira de Cirurgia Buco Facial da Faculdade de Odontologia de Piracicaba da Universidade Estadual de Campinas, pelas preciosas sugestões, bem como pela colaboração inestimável durante a redação desta tese.

Ao Prof. Assistente LOURENÇO BOZZO, da Cadeira de Patologia e Prof. Assistente ANTONIO ABE, da Cadeira de Medicina Oral da Faculdade de Odontologia de Piracicaba da Universidade Estadual de Campinas, nossos agradecimentos pelo auxílio indispensável na elaboração da documentação fotográfica.

Ao Prof. Assistente ANTONIO CARLOS NEDER, da Disciplina Autônoma de Farmacologia da Faculdade de Odontologia de Piracicaba da Universidade Estadual de Campinas, pelas úteis idéias apresentadas e pelo auxílio em nossa familiarização com as técnicas estesiológicas.

Aos demais colegas da Cadeira de Cirurgia Bucodental da Faculdade de Odontologia de Piracicaba da Universidade Estadual de Campinas, pelo apoio e compreensão, durante a elaboração deste trabalho.

Ao ex-Prof. NORACYLDE LIMA, da Cadeira de Cirurgia Bucodental desta Faculdade, nossos sinceros agradecimentos por nos haver proporcionado o ingresso na carreira universitária.

À Srta. LUIZA MARIA CEPEDA, Bibliotecária da Biblioteca Regional de Medicina, da Organização Panamericana de Saúde, nosso agradecimento por colaborar na obtenção da bibliografia consultada.

Aos Srs. ANTONIO KERCHES DE CAMPOS, ADILSON PINTO PEREIRA, MOYSÉS JOSÉ MARIA DA SILVA e AZELINO PELIGRINOTTI e Srta. LUZIA BAPTISTA DE SANT'ANNA, pela colaboração no desempenho da parte técnica.

Ao Sr. IVES ANTONIO CORAZZA, pelo trabalho de datilografia; ao Sr. SEBASTIÃO RODRIGUES DE BARROS, pela impressão das matrizes.

Agradecemos, finalmente, a todos aqueles que, de uma maneira direta ou indireta, colaboraram para a concretização desta pesquisa.

\*

\*

\*

## ÍNDICE

	P.
1 - INTRODUÇÃO .....	8
2 - OBJETIVOS .....	14
3 - MATERIAIS E MÉTODOS .....	15
4 - RESULTADOS .....	23
4.1 - Resultados clínicos .....	23
4.2 - Resultados radiográficos .....	24
4.3 - Resultados histopatológicos .....	30
4.4 - Documentação Fotomicrográfica .....	37
5 - DISCUSSÃO .....	54
5.1 - Discussão dos resultados clínicos .....	54
5.2 - Discussão dos resultados radiográficos .....	56
5.3 - Discussão dos resultados histopatológicos .....	60
5.4 - Mecanismo de ação do Acetato de metilprednisolona e do Acetato de 4-clorotestosterona .....	66
6 - CONCLUSÕES .....	69
7 - REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	70

\*

\*

\*

## 1 - INTRODUÇÃO

A cura alveolar tem sido estudada sob as mais variadas condições técnicas e em diferentes espécies animais. Interessante-nos, especialmente, salientar que tais estudos foram realizados sob condições de normalidade e patológicas.

Sob condições normais, as fases da reparação alveolar no cão, foram analisadas por EULER (1923), através de estudos histológicos e radiográficos. Mais tarde, SCHRAM (1929) e BALOGH (1932), observaram que as fases da cura alveolar, no cão, eram alteradas segundo o tipo de técnica cirúrgica empregada na extração dos dentes. STEINHARDT (1932) relatou, histologicamente, as fases da cicatrização alveolar em material de necrópsia humano. Baseado nos estudos de EULER (1923), comparou-as com as fases descritas no cão, concluindo que existia uma íntima analogia entre as mesmas; diferiam, apenas, em que, no cão, estas fases se processavam com maior rapidez que no homem. Coube a CLAFLIN (1936), estudar as feridas de extração no homem e apresentar trabalho de maior envergadura, sobre as fases da cicatrização alveolar, no cão, sob condições normais, descrevendo-as histologicamente, com detalhes. Utilizando-se de material de necrópsia, MANGOS (1941) e CHRISTOPHER (1942), estudaram, também, o processo reparativo em alvéolos edêntulos humanos. Comparando esse processo com os resultados obtidos em cães, CHRISTOPHER (1942) confirmou as observações de STEINHARDT (1932), de que a cura alveolar se processava muito mais rapidamente no cão. HARRISON (1943) relatou as fases histológicas do reparo alveolar no carneiro. Salientou, principalmente, a organização do coágulo e o início da neo-formação óssea. Também no macaco, as fases de cicatrização alveolar foram analisadas por SIMPSON (1958), e RADDEN (1959). O primeiro autor concluiu que essas fases se processavam mais rapidamente quando se realizava a osteotomia das cristas alveolares, antes da sutura dos retalhos gengivais. AMLER e col. (1960), utilizaram-se de material de necrópsia e comunicaram achados histológicos e radiológicos da cura alveolar humana. Mais recentemente, o mesmo AMLER (1969) apresentou a sequência cronológica da reparação alveolar, pós-extração, em indivíduos humanos.

Paralelamente aos estudos realizados em condi--

ções normais, desenvolveram-se pesquisas da reparação alveolar pós-extração, sob condições patológicas. Com efeito, MEYER (1924), repetindo os estudos de EULER (1923), comparou os alvéolos normais, - com alvéolos quais introduzia corpos estranhos ou infectava com estafilococos e estreptococos. Concluiu, contudo, não existir diferenças apreciáveis no tempo de cura dos alvéolos normais e dos infectados. Mais tarde, CLAFLIN (1936), após estudar, histologicamente, todas as fases da reparação alveolar no cão, provocou nesses animais, a alveolite seca; observou que o referido processo patológico retardava a cura das feridas de extração, em relação àquela dos animais de controle. Já HUBBEL & AUSTIN (1941) verificaram a ação de compressas protetoras e medicamentosas em alvéolos de cães, pós-extração; observaram, clínica e histologicamente, que não haviam diferenças significativas no tempo de cura, quando comparavam os animais tratados com os de controle. Paralelamente, VERSNEL (1953), estudou a ação de antibióticos, quimioterápicos e hemostáticos no interior dos alvéolos pós-extração de cães; observou que a sulfanilamida-sulfatiazol e o hemostático empregado (celulose oxidada) retardavam a cura das feridas de extrações; concluiu que os mesmos só deveriam ser empregados quando estritamente necessários. No ano seguinte, SHAFER (1954) estudou o processo de reparo alveolar em ratos, sob a influência da cortisona por via sistêmica; concluiu que o rato, dentre os animais de laboratório, é o mais resistente à ação dessa droga; concluiu, outrossim, que, apesar desses animais serem resistentes à cortisona, seus alvéolos exibiam considerável atraso na epitelização. ALLING & KERR (1957) demonstraram, em macacos, que a cura alveolar era retardada quando se traumatizava, excessivamente, a membrana periodontal no ato da extração. Posteriormente, SMITH (1958), trabalhando também com ratos, estudou o comportamento do epitélio nas feridas de extrações em que eram abandonados fragmentos ósseos e radiculares; concluiu que o epitélio tem ação decisiva no isolamento e eliminação desses fragmentos, que retardam a cura alveolar. Um ano mais tarde, GILBERTSON & CLARK (1959) estudaram o comportamento de culturas de pasta óssea (osteogen), obtidos de vitelo, no interior de alvéolos pós-extração de ratos. Notaram que este composto retardava a cura alveolar nesses animais; este retardo era evidenciado por atraso na epitelização e por eventual incor-

poração do "osteogen" pelo novo tecido ósseo. Com o mesmo propósito BOYNE (1964), usou implantes de filtros de membrana celulósica porosa (millipore) em maxila e mandíbula, edêntulas, de cães. Observou que os defeitos cirúrgicos, com implantes, cicatrizavam mais rapidamente e com maior perfeição, quando comparados aos de controle. No mesmo ano, CALHOUN e col. (1964) desenvolveram experiências similares empregando o gesso Paris, seco e estéril, em defeitos maxilares de cães; chegaram à conclusão de que a cura alveolar se processava mais rapidamente, quando comparada à dos animais de controle. Mais recentemente, HUEBSCH & HANSEN (1969) estudaram a cura alveolar em cães, em cujos alvéolos eram introduzidas compressas de gaze iodoformada, seguidas de sutura; observaram, histologicamente, os mesmos fenômenos reparativos que ocorriam no animal de controle; a cura alveolar, entretanto, era sensivelmente retardada.

Sabe-se que pacientes sob tratamento prolongado com cortisona ou derivados, apresentam exígua resistência à infecção e possuem más condições de cicatrização. Com efeito, DOOLEN (1952) observou, em uma paciente reumática e que utilizava corticosteróides, feridas de extrações cuja cicatrização era extremamente demorada. Havia, nesses alvéolos ausência de espículas ósseas, e os tecidos moles apresentavam aspectos patológicos típicos de osteomielite. STAFNE & LOUDESTEDT (1960) observaram, no homem, um caso de osteoporose dos maxilares associado ao hipercortisonismo. Através de radiografias, observaram, principalmente nos maxilares, trabéculas finas e indistintas, com estreitamento ou obliteração do córtex e parcial ou completa destruição da lâmina dura. Estes dois trabalhos foram baseados em observações clínicas e radiográficas.

A cortisona não influi somente no equilíbrio dos eletrólitos, mas também, no metabolismo dos carboidratos, gorduras e proteínas. Com efeito, VAES & NICHOLS (apud BAUD & DUPONT, 1964), observaram "in vitro", diminuição na incorporação da glicina marcada em dois fragmentos de osso, imersos em solução de cortisona; concluíram que houve diminuição na síntese de colágeno. SHARTUM & NICHOLS (apud BAUD & DUPONT, 1964), observaram igualmente, "in vitro", que a cortisona influi também na distribuição do cálcio e do fósforo entre o tecido ósseo e os líquidos intersticiais. KOWALEWSKI (apud BAUD & DUPONT, 1964) mostrou que a cortisona diminui a síntese

se de mucopolissacarídeos. Sob sua influência, os ossos de galos jovens incorporavam menor quantidade de  $SO_4^{35}$ , e concluiu que isto condiciona deficiência na formação da substância fundamental do tecido conjuntivo. Foi demonstrado por BECKS e col. (apud SHAFER, 1954), que o ACTH em ratos retarda a condrogênese e a osteogênese nas epífises proximais da tíbia. ALBRIGHT & REIFENSTEIN (apud ANDERSON, 1958) observaram modificações no osso, provocadas por hipercortisonismo e atribuíram-nas a um decréscimo na matriz proteica onde os minerais são precipitados. HOWES e col. (1950) verificaram que a cortisona e seus derivados retardam a formação de tecido de granulação e atrasam, mas não impedem, a epitelização. Essas observações foram feitas no homem e em duas espécies de animais de laboratório (coelho e rato). Observaram, também, que o coelho e o rato tem susceptibilidades diferentes à cortisona, sendo o rato mais resistente. Talvez motivado por êsses resultados, GOLDSMITH (1953) estudou, em ratos, os efeitos prolongados da cortisona nas estruturas periodontais. Observou, histologicamente, espessamento do osso alveolar, e um marcado estreitamento dos espaços medulares; as fibras periodontais permaneciam inseridas, porém desorganizadas. Mais tarde, SOBEL & MARMORSTON (1954) verificaram que a quantidade de hexosamina, em fêmures de ratos, era diminuída sob a ação da cortisona. APPLEBAUM & SEELIG (1955), estudando a ação da cortisona em dentes e ossos de ratos, verificaram que havia menor quantidade de osso alveolar entre as raízes dentais, quando comparada à de controle. STOREY (1960) estudando fraturas ósseas em ratos controle sob efeito da cortisona, notou nos ratos medicados, falha na união óssea.

Já BARBERA e col. (1962), estudaram, em ratos - portadores de feridas de pele, a ação da prednisolona isoladamente, e associada à um esteróide anabolizante. Verificaram nos animais - que haviam recebido somente a prednisolona, grande porcentagem de feridas não curadas, com marcada redução da resposta inflamatória. Em contraposição, nos animais que haviam recebido tratamento combinado, observaram grande porcentagem de feridas curadas, semelhantes às dos animais de controle. No mesmo ano, MAURIZIO e col. (1962), - com o mesmo objetivo, desenvolveram experiências similares no coelho; testaram a atividade de vários anabolizantes sobre o tecido de granulação afetado por hormônio glicocorticóide. Observaram que

dentre os anabolizantes estudados, somente o oximesterone (Oranabol Farmitália) neutralizou, parcialmente, o efeito inibitório do corticosteróide em exame (6 alfa-flúor-prednisolona). No ano seguinte, HULTH & OLERUD (1963) estudaram a ação da cortisona utilizada isoladamente, no desenvolvimento ósseo do rato; através de vários métodos, inclusive o de fluorescência pela tetraciclina, observaram que nas metáfises não houve incorporação desta droga, indicando que não houve reposição alguma de osso. Mais recentemente, LABELLE & SHAFER (1966) procuraram verificar, no periodonto de ratos, a ação da cortisona. Estudaram os efeitos sistêmicos desse composto, associado à fatores irritantes locais, na produção da doença periodontal. Concluíram que esse composto atua como fator coadjuvante na produção da referida doença. No mesmo ano, JACOBS (1966) demonstrou que a cortisona também pode provocar fendas palatinas em embriões de ratos; atribuiu esta ação teratogênica a um aumento na proporção do ácido hialurônico, nos tecidos, quando induzido por esta substância; segundo GANDINO (apud JACOBS, 1966), o ácido hialurônico é hidrófilo, provocando edema e decréscimo da viscosidade dos tecidos; isto diminuiria a capacidade de resistência à tensão, durante a formação do palato. Nesse mesmo ano KOWALEWSKI (1966), repetindo experiências anteriormente citadas, testou a atividade de um esteróide anabolizante, o "methandrostenolone", na inibição das mudanças químicas do colágeno, induzidas pela cortisona. Na pele dos ratos em exame, a cortisona produziu significativo decréscimo de colágeno; nos ratos em tratamento combinado, entretanto, não houve essa diminuição.

Através da literatura especializada, podemos concluir que a cortisona e seus derivados retardam a formação do tecido de granulação, porém, não impedem a epitelização e afetam sensivelmente, o desenvolvimento do tecido ósseo no homem e em animais de laboratório (coelho e rato); os anabolizantes proteicos, em animais de laboratório (coelho e rato), neutralizam, parcialmente, esses efeitos indesejáveis. Podemos concluir, outrossim, que o processo de reparo alveolar, apesar de estudado sob vários aspectos, não o foi, satisfatoriamente, com relação às alterações produzidas pela cortisona e derivados. Somente SHAFER (1954) estudou experimentalmente a ação da cortisona na reparação alveolar de ratos, enquanto KEY e col. (1952) afirmaram que esses animais são extremamente re-

sistentes à ação desses compostos.

Com base nesses dados, propusemo-nos a estudar, em cães, os efeitos do acetato de metilprednisolona isoladamente, e juntamente com o acetato de 4-clorotestosterona, na reparação alveolar pós-extração.

\*

\*           \*

## 2 - OBJETIVOS

Cinco motivos principais nos levaram à presente pesquisa:

1 - O fato de não existir um estudo cronológico completo da cicatrização alveolar em cães, com número suficiente de amostras (acrescente-se, outrossim, que o estudo realizado em cães permitiria a extrapolação para o homem).

2 - A observação de que, clinicamente, os corticosteróides usados por via sistêmica retardam a cura das feridas, inclusive aquelas resultantes de extrações dentais.

3 - O fato de que, dentre os corticosteróides utilizados, somente a cortisona foi testada, experimentalmente, em feridas de extrações dentais.

4 - Além de terem sido testados apenas os efeitos da cortisona em alvéolos pós-extração, êstes estudos foram efetuados unicamente em ratos. Sabe-se, contudo, que êstes animais são resistentes à cortisona e derivados.

5 - A observação de que os anabolizantes proteicos, experimentalmente eficazes contra os efeitos indesejáveis da cortisona e derivados, ainda não foram testados em feridas de extrações dentais.

A análise clínica, histológica e radiográfica da cura alveolar pós-extração, em cães, foi encetada com os seguintes objetivos:

1 - Realizar um estudo clínico, histológico e radiográfico da reparação alveolar pós-extração, no cão, em condições normais.

2 - Verificar, através de estudo clínico, histológico e radiográfico, os possíveis efeitos indesejáveis do acetato de metilprednisolona, por via sistêmica, na reparação alveolar pós-extração, no cão.

3 - Verificar, através de estudo clínico, histológico e radiográfico, os efeitos do acetato de metilprednisolona - associado a um esteróide anabolizante, a fim de se constatar a possível neutralização desses efeitos.

### 3 - MATERIAIS E MÉTODOS

#### 3.1 - Animais e seu tratamento

Foram utilizados, no presente estudo, 17 cães machos, pesando de 8 a 12 quilos e mantidos, durante o período experimental, sob a mesma dieta (fubá cozido em caldo de carne) e água "ad libitum". Esses animais foram divididos em 3 grupos: Grupo I, - constituído de 8 animais, que não receberam nenhum tratamento hormonal e serviram como controle; Grupo II, com 7 animais, que receberam tratamento hormonal glico-corticóide (Depo-Medrol-"Upjohn"), e Grupo III com 2 animais, que receberam glico-corticóide (Depo-Medrol-"Upjohn"), associado a um esteróide anabolizante (Steranabol - "Farmitalia").

Em todos os animais, tratados ou não, foram extraídos os terceiros pré-molares inferiores, de ambos os lados. - Pr. I, fig. 1).

#### 3.2 - Tratamento hormonal pré-operatório

Vinte e quatro horas antes das extrações, os animais dos grupos II e III receberam o seguinte tratamento hormonal pré operatório:

##### Animais do Grupo II

Injeção intramuscular de 80 mg. de Acetato de Metilprednisolona (Depo-Medrol-"Upjohn"), em dose única.

##### Animais do Grupo III

Injeções intramusculares de 80 mg. de Acetato de Metilprednisolona (Depo-Medrol-"Upjohn") e 20 mg. de Acetato de 4-clorotestosterona (Steranabol"Farmitália").

#### 3.3 - Planejamento das extrações

Em cada animal, dos três grupos estudados, extraíram-se os terceiros pré-molares inferiores direito e esquerdo - em datas diferentes, guardando-se, entre elas, um intervalo pré-determinado. Assim, os terceiros pré-molares inferiores esquerdos fo-

ram sempre extraídas em primeiro lugar; decorrido o intervalo pré-determinado, foram extraídos os terceiros pré-molares inferiores direitos ( vide tabelas I, II e III ).

Tal método permitiu, em um mesmo animal, a observação de duas fases distintas da reparação alveolar. Com este procedimento, foi possível reduzir-se o número de cães utilizados na pesquisa.

### 3.4 - Técnica das extrações

3.4.1 - Anestesia:- Os animais, previamente pesados, receberam em jejum, injeção intraperitoneal de Pentobarbital sódico (Nambutal "Abbott") na dosagem de 33 mg. por quilo de peso.

TABELA I - PLANEJAMENTO DAS EXTRAÇÕES DO GRUPO I - CONTRÔLE

CÃO Nº P.M. EXTRAÍDOS	1		2		3		4		5		6		7		8	
	E	D	E	D	E	D	E	D	E	D	E	D	E	D	E	D
Dias de intervalo entre a extração e o sacrifício	5	2	5	3	11	1	11	7	16	7	22	-	31	28	40	-
Dias de reparação alveolar	5	2	5	3	11	1	11	7	16	7	22	-	31	28	40	-

OBSERVAÇÕES:- 1ª - E - ESQUERDO (1ª extração)  
D - DIREITO (2ª extração)

2ª - 14 alvéolos estudados (1,2,5,7,11,16,22,28,31 e 40 dias pós-extração). As fases da reparação alveolar de 5, 7 e 11 dias foram duplamente estudadas, a fim de se evitar a interferência de fatores individuais.

3ª - Nos cães de números 6 e 8, aproveitaram-se somente as observações dos alvéolos dos 3º pré-molares inferiores esquerdos, em virtude de fratura nas raízes dos 3º pré-molares inferiores direitos.

TABELA II - PLANEJAMENTO DAS EXTRAÇÕES DO GRUPO II  
CÃES SOB O EFEITO DO ACETATO DE METIL-  
PREDNISOLONA

CÃO Nº P.M. EXTRAÍDOS	1		2		3		4		5		6		7	
	E	D	E	D	E	D	E	D	E	D	E	D	E	D
Dias de intervalo entre a extração e o sacrifício	5	-	7	1	11	7	16	-	16	-	28	22	40	-
Dias de cicatrização alveolar	5	-	7	1	11	7	16	-	16	-	28	22	40	-

OBSERVAÇÕES:- 1ª - E- ESQUERDO (1ª extração)  
D--DIREITO (2ª extração)

2ª - 10 alvéolos estudados (1,5,7,11,16,22,28 e 40 - dias pós-extração). As fases da reparação alveolar de 7 e 16 dias foram estudadas duplamente, a fim de se evitar a interferência de fatores individuais.

3ª - Nos cães de números 4, 5 e 7 somente os alvéolos dos 3º pré-molares inferiores esquerdos foram aproveitados devido haver fraturado as raízes dos 3º pré-molares inferiores direitos.

TABELA III - PLANEJAMENTO DAS EXTRAÇÕES NO GRUPO III -  
CÃES SOB EFEITOS DO ACETATO DE METILPRED-  
NISOLONA MAIS O ACETATO DE 4-CLORO-TESTO-  
TERONA

CÃO Nº P.M. EXTRAÍDOS	1		2	
	E	D	E	D
Dias de intervalo entre a extração e o sacrifício	28	16	40	11
Dias de reparação alveolar	28	16	40	11

OBSERVAÇÕES:- E - ESQUERDO  
D - DIREITO

3.4.2 - Antissepsia:- A cavidade oral dos cães foi antissepsiada, inicialmente, com solução de água oxigenada a 10 volumes e posteriormente com tintura de "Merthiolate" (Timerosal Lilly).

### 3.4.3 - Fase operatória

a) Descolamento do muco-periosteó:- efetuado com descolador de Seldin, nas faces vestibular e lingual, desde a papila mesial do segundo pré-molar inferior à papila distal do quarto pré-molar inferior, expondo amplamente as tábuas ósseas vestibular e lingual (Pr. I, fig. 2).

b) Osteotomia:- as referidas tábuas ósseas foram trepanadas com brocas esféricas nº 8, expondo a bifurcação das raízes dos terceiros pré-molares inferiores (Pr. I, figs. 3 e 4).

c) Odontosecção:- As raízes mesiais e distais foram separadas, através de brocas cilíndricas de alta rotação, para permitir a extração, em separado, das raízes, acentuadamente divergentes no sentido apical (Pr. II, fig. 5).

d) Extração das raízes:- Realizada com forceps para remoção de pré-molares inferiores humanos (nº 203), imprimindo se, ao mesmo, movimentos de rotação e tração (Pr. II, fig. 6).

e) Alveoloplastia:- Desempenhada com limas para osso, procurando-se regularizar os alvéolos; seguiu-se a curetagem cuidadosa dos mesmos para eliminar-se as possíveis esquirolas ósseas bem como provocar a formação de um coágulo sanguíneo consistente (Pr. II, fig. 7).

f) Sutura:- realizada com fio de algodão nº 10, empregando-se pontos separados (Pr. II, fig. 8).

### 3.5 - Tratamento hormonal pós-operatório

No período pós-operatório, os animais dos grupos II e III, receberam o seguinte tratamento hormonal:

PRANCHA I

2

4

1

3

PRANCHA II

6

8

5

7

### Animais do Grupo II

Injeção intramuscular de 40 mg. de acetato de Metilprednisolona (Depo-Medrol-"Upjohn"), em dose única, 1 vez por semana, até à época do sacrifício.

### Animais do Grupo III

Injeções intramusculares de: 40 mg. de Acetato de Metilprednisolona (Depo-Medrol-"Upjohn"), uma vez por semana, e 15 mg. de Acetato de 4-Clorotestosterona (Steranabol-"Farmitalia"), diariamente, até à data do sacrifício.

### 3.6 - Sacrifício e remoção das peças

Obedecendo ao planejamento das tabelas I, II e III, os cães foram sacrificados através de injeções intra-cardíacas de clorofórmio. Após o sacrifício, removeram-se blocos ósseos das hemi-mandíbulas esquerda e direita, providos, inclusive, do revestimento muco-perióstico.

Nesses blocos ósseos estavam incluídos, além dos alvéolos experimentais, os dois dentes contíguos situados mesial e distalmente aos mesmos.

### 3.7 - Exame clínico

Após a remoção, os blocos ósseos, contendo alvéolos experimentais e dentes vizinhos, foram examinados clinicamente, observando-se sobretudo, a união dos bordos da ferida cirúrgica, e o espessamento dessa mucosa.

### 3.8 - Exame radiográfico

Imediatamente após a remoção e exame clínico, os blocos ósseos, contendo os alvéolos experimentais e os dentes contíguos, foram radiografados. Essas radiografias obedeceram a rigorosa padronização.

Utilizaram-se películas periapicais "Kodak- ul-

tra-speed", de um mesmo lote; aparelho "Siemens" (65 Kvp, 10 M.a), - tempo de exposição de 0,4 segundos e distância anódio-filme (sem cone) de 23 centímetros. Os blocos ósseos foram colocados sobre a película radiográfica e os raios-x dirigidos perpendicularmente aos mesmos. As películas, após a exposição, foram reveladas durante 2 minutos e fixadas por 15 minutos, à temperatura ambiente ( $\pm 24^{\circ}\text{C}$ ). O revelador e fixador utilizados foram preparados, sempre, obedecendo à mesma fórmula.

### 3.9 - Documentação fotográfica

Blocos ósseos, dos grupos I, II e III contendo alvéolos experimentais com 11 e 28 dias de cicatrização, foram fotografados, afim de se comparar os aspectos clínicos dessa cicatrização nos cães normais e naqueles tratados por hormônios.

### 3.10 - Técnicas histológicas

Após serem radiografados e fotografados, os blocos contendo os alvéolos experimentais e os dentes vizinhos foram passados rapidamente por soro fisiológico e fixados em formol a 10%, por 24 horas, à vácuo. Após a fixação, as peças foram descalcificadas em ácido tricloroacético a 5%, à temperatura ambiente, por 6 dias em média e incluídas em parafina. Os cortes foram obtidos - na espessura de 7 micra, e seccionados no sentido méseo distal.

\*

\*        \*

## 4 - RESULTADOS

### 4.1 - RESULTADOS CLÍNICOS

#### 4.1.1 - Resultados clínicos do Grupo I - Contrôles

Os retalhos gengivais, resultantes da exodontia, permaneceram completamente separados nos primeiros dois dias após a extração, evidenciando superfícies congestionadas e edemaciadas. Ao terceiro dia, houve diminuição acentuada da hiperemia e edema dos retalhos gengivais que, embora permanecessem separados, exibiam início de proliferação tecidual em suas bordas. Essa proliferação completou-se ao sétimo dia, caracterizando-se por uma finíssima camada que envolvia o coágulo sanguíneo alveolar. A ferida cirúrgica, a esse tempo pós-operatório, apresentou depressão central, devida provavelmente, à retração do coágulo. Ao décimo primeiro dia, notou-se evidente espessamento da proliferação, unindo quase completamente as bordas da ferida cirúrgica. Ao nível dos dentes remanescentes, contudo, permaneceu uma finíssima camada tecidual envolvendo o coágulo alveolar, em tudo semelhante à descrita no sétimo dia pós-extração. A depressão central foi bem menos visível e nitidamente mais rasa (prancha III, figura 1). Finalmente, ao vigésimo oitavo dia pós-extração, a mucosa gengival exibiu coloração normal, com espessamento e união completa das bordas da ferida, inclusive junto aos dentes adjacentes. A depressão central da ferida cirúrgica resumiu-se a um tênue traço linear, pouco perceptível (prancha III, figura 4).

#### 4.1.2 - Resultados clínicos do Grupo II - Cães sob o efeito do Acetato de metilprednisolona

Durante os vinte e oito dias subsequentes à extração, e nos quais efetuaram-se as observações clínicas, os retalhos gengivais permaneceram totalmente separados, edemaciados e hiperemiados, evidenciando coloração cianótica. Ao décimo primeiro dia pós-extração, os alvéolos exibiram um pequeno coágulo sanguíneo, e na borda dos retalhos gengivais, notou-se início de proliferação

tecidual (prancha III, figura 2). Ao vigésimo oitavo dia, houve presença insignificante de coágulo sanguíneo no fundo do alvéolo e mínima proliferação tecidual, com invaginação das bordas da ferida cirúrgica; o osso alveolar permaneceu totalmente desnudo, exibindo aspecto necrótico, lembrando uma área com osteomielite (prancha III, figura 5.).

#### 4.1.3 - Resultados Clínicos do Grupo III - Cães sob o efeito do Acetato de metilprednisolona + Acetato de 4-cloro testosterona

Os alvéolos pós-extração dos animais desse grupo apresentaram quadro clínico semelhante ao do Grupo I. Diferiram desses, contudo, por exibirem espessamento tecidual menos pronunciado. Com efeito, aos onze dias pós-extração, nos alvéolos dos cães do Grupo III, a proliferação tecidual exibiu uma finíssima camada - que interligava, em toda sua extensão, as bordas da ferida cirúrgica (prancha III, figura 3). Aos vinte e oito dias, esses alvéolos mostravam aspecto análogo ao do Grupo I, apresentando entretanto, a proliferação tecidual não espessada ao nível dos dentes adjacentes. (prancha III, figura 6).

#### 4.2 - RESULTADOS RADIOGRÁFICOS

##### 4.2.1 - Resultados radiográficos no Grupo I - Contrôlo

Radiograficamente, os alvéolos de 1, 2, 3 e 5 dias pós-extração (d.p.e) exibiram aspectos análogos; a altura do rebordo alveolar e do osso interradicular permaneceram inalterados; houve ausência de radiopacidade intra-alveolar e permanência da integridade da lâmina dura em toda sua extensão (prancha IV, figs. 1, 2, 3 e 5 dpe).

Os alvéolos de 7 e 11 dias pós-extração apresentaram, entre si, aspectos semelhantes; houve reabsorção moderada - das cristas alveolares e do osso interradicular; notou-se radiopacidade com intensidade média até o terço médio do alvéolo, com integridade total da lâmina dura (prancha IV, figs. 7 e 11 dpe). Os

PRANCHA III

3

6

2

5

1

4

alvéolos de 16 e 22 dias pós-extração apresentaram reabsorção mínima, com início de remodelação das cristas alveolares e do osso interradicular; a radiopacidade intra-alveolar, de intensidade moderada, atingia até dois terços do alvéolo, com integridade total da lâmina dura (prancha IV, figs. 16 e 22 dpe). O alvéolo de 28 dias pós-extração exibiu maior remodelação das cristas e do osso interradicular alveolares; a neo-formação óssea intra-alveolar, de intensidade moderada, preencheu totalmente o alvéolo. A exemplo das anteriores, a lâmina dura permaneceu intacta em toda extensão (Prancha IV, fig. 28 dpe).

O alvéolo de 31 dias pós-extração apresentou remodelação completa das cristas e do osso interradicular; a radiopacidade acentuou-se sobremaneira, tomando completamente o alvéolo; a lâmina dura permaneceu inalterada (prancha IV, fig. 31 dpe). A radiopacidade da zona correspondente ao alvéolo de 40 dias pós-extração foi bastante acentuada, tornando quase imperceptível os contornos do mesmo. O aspecto radiográfico do trabeculado ósseo da zona correspondente ao alvéolo confundiu-se com o do osso alveolar adjacente. As cristas alveolares e o osso interradicular mostraram-se completamente remodelados, dando contornos regulares ao rebordo. (prancha IV, fig, 40 dpe).

#### 4.2.2 - Resultados radiográficos no Grupo II - Cães sob o efeito do Acetato de metilprednisolona

Os alvéolos de 1 e 5 dias pós-extração exibiram, radiograficamente, aspectos semelhantes aos dos controles, nos mesmos tempos pós-operatórios (prancha V, figs. 1 e 5 dpe).

Os alvéolos de 7 e 11 dias pós-extração apresentaram, entre si, aspectos semelhantes; houve reabsorção acentuada das cristas alveolares e do osso interradicular, atingindo o terço médio alveolar. Notou-se radiopacidade, de intensidade mínima, até o terço apical do alvéolo, com integridade da lâmina dura em toda a extensão do alvéolo remanescente. (prancha V, figs. 7 e 11 dpe).

Os alvéolos de 16 e 22 dias pós-extração apresentaram a reabsorção mais acentuada das cristas e do osso interradicular, atingindo o nível do terço apical do alvéolo; houve radiopacidade intra-alveolar, de intensidade mínima, apenas apical e mais

visível aos 22 dias pós-extração; notou-se reabsorção parcial da lâmina dura nos alvéolos experimentais. (prancha V, figs. 16 e 22 dpe).

O alvéolo de 28 dias pós-extração exibiu acen--tuadíssima reabsorção das cristas alveolares, com desaparecimento - completo do osso interradicular; esta reabsorção atingiu completamen--te a cavidade alveolar (prancha V, fig. 28 dpe).

O alvéolo de 40 dias pós-extração exibiu quadro análogo ao anterior; diferindo apenas na presença de uma tentativa de remodelação do contorno alveolar (prancha V, fig. 40 dpe).

#### 4.2.3 - Resultados radiográficos no Grupo III - Cães sob o efeito do Acetato de metilprednisolona & Acetato - de 4-clorotestosterona

O alvéolo de 11 dias pós-extração demonstrou, à semelhança dos alvéolos contrôles ao mesmo tempo pós-operatório, - reabsorção moderada das cristas alveolares e do osso interradicular; notou-se, entretanto, que a radiopacidade, embora atingindo o terço médio do alvéolo, era de intensidade mínima, demonstrando ser menos mineralizado. No alvéolo experimental, houve integridade total da lâmina dura, embora apresentando-se menos nítida que a do alvéolo - controle, no mesmo tempo pós-operatório. (prancha VI, fig. 11 dpe).

Os alvéolos de 16, 28 e 40 dias pós-extração - exibiram aspectos radiográficos semelhantes aos do grupo controle, - nos mesmos tempos pós-operatórios; diferiram dêsses, entretanto, na menor intensidade de radiopacidade intra-alveolar (prancha VI, figs. 16, 28 e 40 dpe).

### 4.3 - RESULTADOS HISTOPATOLÓGICOS

#### 4.3.1 - Resultados histopatológicos no Grupo I - Controle

##### 4.3.1.1 - Reparação alveolar 1 dia pós extração

O alvéolo encontrou-se totalmente preenchido pe--lo coágulo sanguíneo, cuja superfície recobriu-se por fibrina, prin--

principalmente nas áreas em que sofreu contração (prancha 1, figura 1). Notaram-se certas comunicações entre os espaços medulares e o alvéolo, onde foram observados vasos congestionados, zonas hemorrágicas e fibroblastos perivasculares invadindo a zona da extração. Isto foi mais evidente na região apical do alvéolo. Os remanescentes da membrana periodontal apareceram junto à lâmina dura, onde as fibras collagenas mostraram-se intumescidas e desorganizadas.

#### 4.3.1.2 - Reparação alveolar 2 dias pós-extração

O coágulo apresentou-se com menor número de hemácias, sendo mais evidente a malha de fibrina. Houve retração do coágulo e foram bem visíveis os remanescentes da membrana periodontal na justa cortical interna. Esses restos da membrana periodontal exibiram, em diferentes áreas, aspectos diferentes. Na superfície da ferida, lembraram o aspecto normal; no terço apical apresentaram-se alterados, ou seja, intumescidos, sem estrutura peculiar evidente.

#### 4.3.1.3 - Reparação alveolar 3 dias pós-extração

O coágulo apresentou-se com certo grau de hemólise (prancha 1, figura 2). Notou-se proliferação fibroblástica a partir dos remanescentes da membrana periodontal, em direção ao centro do alvéolo (Prancha 1, figuras 3 e 4). A penetração variou nos diversos pontos, não chegando a atingir o centro do coágulo sanguíneo (Prancha 2, figura 1). Na faixa proliferativa, justa cortical, desenvolveu-se tecido de granulação com fibroblastos jovens, estrelados, e vasos neo-formados. Aparentemente, a cortical interna (lâmina dura) sofreu modificação, não exibindo, nesta fase, aquela faixa compacta onde as fibras de SHARPEY se inseriam. O seu aspecto mostrou-se irregular em todo o contorno, mostrando uma linha mais ou menos delgada. Notou-se membrana epitelial, cujas bordas estavam em proliferação celular.

#### 4.3.1.4 - Reparação alveolar 5 dias pós-extração

Apresentou quadro semelhante ao da ferida de 3 dias pós-extração, porém com maior proliferação fibroblástica e angioblástica, substituindo ainda mais o coágulo sanguíneo. Os fibroblastos mostraram-se mais compactos. As esquirolas ósseas, advindas da extração, foram atingidas por processo de osteoclasia, já evidente desde o terceiro dia, intensificando-se nesta fase. Notou-se, nesta fase, atividade osteoblástica mais ou menos evidente, no terço apical do alvéolo. O epitélio apresentou proliferação pouco mais acentuada.

#### 4.3.1.5 - Reparação alveolar 7 dias pós-extração

Todo alvéolo preencheu-se por tecido de granulação mais denso. Os fibroblastos dirigiram-se para o centro do coágulo e mostraram-se bem típicos, estrelados, enquanto outros apresentaram características de amadurecimento. Através da impregnação argêntica, notou-se que as fibras de reticulina diminuíram, com predominância das fibras de colágeno mais maduras. Com relação à neo-formação óssea, esta apresentou quadro semelhante ao do quinto dia. Houve união epitelial sobre a superfície do coágulo.

#### 4.3.1.6 - Reparação alveolar 11 dias pós-extração

O tecido de granulação atingiu maior grau de maturação, constatando-se a presença de trabéculas neo-formadas de osso imaturo e, portanto, intensa atividade osteoblástica (Prancha 2, figura 2). O osso ocupou de metade a dois terços do alvéolo (Prancha 2, figura 3). Pela coloração a prata, notou-se os aspectos já descritos, sendo que a malha colagênica do tecido de granulação mostrava continuidade com o osso imaturo, neo-formado. Observou-se proliferação epitelial, com ligeiras expansões digitiformes.

#### 4.3.1.7 - Reparação alveolar 16 dias pós-extração

No corte histológico desta área, observou-se -

preenchimento quase total do alvéolo por osso imaturo, em cuja malha encontrou-se, esparsamente, tecido conjuntivo fibroblástico (Prancha 3, figura 1). Notaram-se também espaços medulares, o que denotou franca atividade osteoblástica (Prancha 3, figuras 2 e 3). O epitélio em proliferação, com papilas conjuntivas pouco profundas, aproximou-se da normalidade (Prancha 3, figura 4).

#### 4.3.1.8 - Reparação alveolar 22 dias pós-extração

Apresentou quadro histopatológico semelhante ao precedente (Prancha 4, figuras 1 e 2). O aspecto do quadro mostrou que o osso neo-formado, manteve continuidade com a cortical óssea remanescente.

#### 4.3.1.9 - Reparação alveolar 28 dias pós-extração

O alvéolo encontrou-se totalmente, preenchido por trabéculas de osso imaturo; os espaços intertrabeculares eram menores, com tecido conjuntivo rico em vasos dilatados. A proliferação fibroblástica já não era tão intensa (Prancha 4, figura 3). O epitélio apresentou-se com papilas normais.

#### 4.3.1.10 - Reparação alveolar 31 dias pós-extração

O alvéolo encontrou-se totalmente preenchido por osso imaturo, porém mais compacto; os espaços medulares foram menores, menos fibrosados e bem vascularizados (Prancha 4, figura 4). A proliferação fibroblástica mostrou-se diminuída, localizando-se em todo o alvéolo, e entre as trabéculas ósseas. O epitélio e o conjuntivo apresentaram-se com características perfeitamente normais.

#### 4.3.1.11 - Reparação alveolar 40 dias pós-extração

O osso apresentou-se com características normais, maduro, formando osteonas ou sistemas de Havers. Existiam, contudo, entremeio, trabéculas de osso imaturo (Prancha 5). Os espaços medulares estavam relativamente diminuídos, assemelhando-se mais ao

principalmente nas áreas em que sofreu contração (prancha 1, figura 1). Notaram-se certas comunicações entre os espaços medulares e o alvéolo, onde foram observados vasos congestos, zonas hemorrágicas e fibroblastos perivasculares invadindo a zona da extração. Isto foi mais evidente na região apical do alvéolo. Os remanescentes da membrana periodontal apareceram junto à lâmina dura, onde as fibras colágenas mostraram-se intumescidas e desorganizadas.

#### 4.3.1.2 - Reparação alveolar 2 dias pós-extração

O coágulo apresentou-se com menor número de hemácias, sendo mais evidente a malha de fibrina. Houve retração do coágulo e foram bem visíveis os remanescentes da membrana periodontal na justa cortical interna. Esses restos da membrana periodontal exibiram, em diferentes áreas, aspectos diferentes. Na superfície da ferida, lembraram o aspecto normal; no terço apical apresentaram-se alterados, ou seja, intumescidos, sem estrutura peculiar evidente.

#### 4.3.1.3 - Reparação alveolar 3 dias pós-extração

O coágulo apresentou-se com certo grau de hemólise (prancha 1, figura 2). Notou-se proliferação fibroblástica a partir dos remanescentes da membrana periodontal, em direção ao centro do alvéolo (Prancha 1, figuras 3 e 4). A penetração variou nos diversos pontos, não chegando a atingir o centro do coágulo sanguíneo (Prancha 2, figura 1). Na faixa proliferativa, justa cortical, desenvolveu-se tecido de granulação com fibroblastos jovens, estrelados, e vasos neo-formados. Aparentemente, a cortical interna - (lâmina dura) sofreu modificação, não exibindo, nesta fase, aquela faixa compacta onde as fibras de SHARPEY se inseriam. O seu aspecto mostrou-se irregular em todo o contorno, mostrando uma linha mais ou menos delgada. Notou-se membrana epitelial, cujas bordas estavam em proliferação celular.

#### 4.3.1.4 - Reparação alveolar 5 dias pós-extração

Apresentou quadro semelhante ao da ferida de 3 dias pós-extração, porém com maior proliferação fibroblástica e angioblástica, substituindo ainda mais o coágulo sanguíneo. Os fibroblastos mostraram-se mais compactos. As esquirolas ósseas, advindas da extração, foram atingidas por processo de osteoclasia, já evidente desde o terceiro dia, intensificando-se nesta fase. Notou-se, nesta fase, atividade osteoblástica mais ou menos evidente, no terço apical do alvéolo. O epitélio apresentou proliferação pouco mais acentuada.

#### 4.3.1.5 - Reparação alveolar 7 dias pós-extração

Todo alvéolo preencheu-se por tecido de granulação mais denso. Os fibroblastos dirigiram-se para o centro do coágulo e mostraram-se bem típicos, estrelados, enquanto outros apresentaram características de amadurecimento. Através da impregnação argêntica, notou-se que as fibras de reticulina diminuíram, com predominância das fibras de colágeno mais maduras. Com relação à neo-formação óssea, esta apresentou quadro semelhante ao do quinto dia. Houve união epitelial sobre a superfície do coágulo.

#### 4.3.1.6 - Reparação alveolar 11 dias pós-extração

O tecido de granulação atingiu maior grau de maturação, constatando-se a presença de trabéculas neo-formadas de osso imaturo e, portanto, intensa atividade osteoblástica (Prancha 2, figura 2). O osso ocupou de metade a dois terços do alvéolo (Prancha 2, figura 3). Pela coloração a prata, notou-se os aspectos já descritos, sendo que a malha colagênica do tecido de granulação mostrava continuidade com o osso imaturo, neo-formado. Observou-se proliferação epitelial, com ligeiras expansões digitiformes.

#### 4.3.1.7 - Reparação alveolar 16 dias pós-extração

No corte histológico desta área, observou-se -

preenchimento quase total do alvéolo por osso imaturo, em cuja malha encontrou-se, esparsamente, tecido conjuntivo fibroblástico (Prancha 3, figura 1). Notaram-se também espaços medulares, o que denotou franca atividade osteoblástica (Prancha 3, figuras 2 e 3). O epitélio em proliferação, com papilas conjuntivas pouco profundas, aproximou-se da normalidade (Prancha 3, figura 4).

#### 4.3.1.8 - Reparação alveolar 22 dias pós-extração

Apresentou quadro histopatológico semelhante ao precedente (Prancha 4, figuras 1 e 2). O aspecto do quadro mostrou que o osso neo-formado, manteve continuidade com a cortical óssea remanescente.

#### 4.3.1.9 - Reparação alveolar 28 dias pós-extração

O alvéolo encontrou-se totalmente, preenchido por trabéculas de osso imaturo; os espaços intertrabeculares eram menores, com tecido conjuntivo rico em vasos dilatados. A proliferação fibroblástica já não era tão intensa (Prancha 4, figura 3). O epitélio apresentou-se com papilas normais.

#### 4.3.1.10 - Reparação alveolar 31 dias pós-extração

O alvéolo encontrou-se totalmente preenchido por osso imaturo, porém mais compacto; os espaços medulares foram menores, menos fibrosados e bem vascularizados (Prancha 4, figura 4). A proliferação fibroblástica mostrou-se diminuída, localizando-se em todo o alvéolo, e entre as trabéculas ósseas. O epitélio e o conjuntivo apresentaram-se com características perfeitamente normais.

#### 4.3.1.11 - Reparação alveolar 40 dias pós-extração

O osso apresentou-se com características normais, maduro, formando osteonas ou sistemas de Havers. Existiam, contudo, entremeio, trabéculas de osso imaturo (Prancha 5). Os espaços medulares estavam relativamente diminuídos, assemelhando-se mais ao

osso alveolar circunvizinho. Houve ausência de proliferação fibroblástica. O epitélio e o conjuntivo, bem espessos, apresentaram-se com características perfeitamente normais.

#### 4.3.2 - Resultados histopatológicos no Grupo II - Cães sob o efeito do Acetato de metilprednisolona

##### 4.3.2.1 - Cicatrização alveolar 1 dia pós-extração

O osso corou-se bem. As fibras periodontais remanescentes estavam presentes, desorganizadas e em diversos graus de degeneração. O coágulo exibiu quantidade menor de fibrina.

##### 4.3.2.2 - Reparação alveolar 5 dias pós-extração

A faixa proliferativa justa cortical não foi igual à dos cães normais nesta fase da cura, apresentando proliferação fibroblástica menos acentuada. As fibras de colágeno não se mostraram organizadas em feixes compactos, e não foi observada nenhuma atividade osteoblástica. O osso remanescente apresentou-se menos corado.

##### 4.3.2.3 - Reparação alveolar 7 dias pós-extração

Observou-se tecido de granulação com pequena proliferação fibroblástica apenas no fundo do alvéolo. O coágulo deintegrou-se na parte restante do alvéolo (não foi visto na lâmina). A parede óssea cortical desnuda, apresentou-se necrótica (Prancha 6 figura 1).

##### 4.3.2.4 - Reparação alveolar 11 dias pós-extração

Exibiu proliferação fibroblástica mais intensa. No fundo do alvéolo houve tentativa de neo-formação óssea (Prancha 6, figura 2). O epitélio apresentou-se fino e atrófico.

#### 4.3.2.5 - Reparação alveolar 16 dias pós-extração

O alvéolo apresentou-se aberto, com o osso alveolar totalmente exposto e necrótico; notou-se, ademais, pequena - proliferação fibroblástica e tentativa de ossificação, apenas, no fundo do alvéolo.

#### 4.3.2.6 - Reparação alveolar 22 dias pós-extração

O tecido de granulação alveolar pré-existente, - encontrou-se desorganizado e em necrose (Prancha 6, figura 3). Observou-se somente no fundo do alvéolo, uma fraca tentativa de osteogênese; notou-se, pela impregnação a prata, síntese diminuta de colágeno.

#### 4.3.2.7 - Reparação alveolar 28 dias pós-extração

No interior do alvéolo notou-se tentativa de neo-formação óssea, apesar de persistirem os fenômenos destrutivos. (Prancha 6, figura 4). O epitélio, fino e atrófico, apresentou invaginação, recobrando a ferida.

#### 4.3.2.8 - Reparação alveolar 40 dias pós-extração

O local da extração exibiu ulceração mais ou menos intensa, expondo osso necrótico. Não mais se observaram cavidades alveolares remanescentes, persistindo todavia certa depressão, cujos limites estavam constituídos de osso necrótico, envolvido por infiltrado inflamatório. Notou-se, nas trabéculas ósseas remanescentes, uma osteogênese generalizada. Este osso exibiu aspecto imaturo com disposição fibrosa anormal.

#### 4.3.3 - Resultados histopatológicos no Grupo III - Cães sob o efeito do Acetato de metilprednisolona + Acetato de 4-clorotestosterona

#### 4.3.3.1 - Reparação alveolar 11 dias pós-extração

A superfície da ferida recobriu-se por epitélio. Apresentou, ademais, zonas hemorrágicas e necróticas. O alvéolo encontrou-se preenchido por tecido de granulação, rico em fibroblastos, com vasos venulares não congestionados. Notou-se, em toda a massa alveolar, trabéculas finas, de osso imaturo (Prancha 7, figura 1).

#### 4.3.3.2 - Reparação alveolar 16 dias pós-extração

O epitélio mostrou-se normal, recobrindo a ferida (Prancha 7, figura 2). O tecido conjuntivo subjacente, também normal, era bastante compacto. O alvéolo apresentou-se cheio de tecido de granulação fibrosado, com zonas de calcificação distrófica. O osso depositado era imaturo.

#### 4.3.3.3 - Reparação alveolar 28 dias pós-extração

O alvéolo remanescente foi preenchido por tecido de granulação fibrosado, pouco vascularizado. Existiam algumas áreas de osteogênese, não havendo destruição óssea (Prancha 8). A altura da crista alveolar e do osso interradicular permaneceu inalterada, e o epitélio mostrou-se normal, recobrindo a ferida.

#### 4.3.3.4 - Reparação alveolar 40 dias pós-extração

Observou-se uma imagem clara da cavidade alveolar e do osso fasciculado (Prancha 7, figura 3). Notou-se, contudo, fibras colágenas que nele se inseriram e se dirigiram para o centro do tecido de granulação (Prancha 7, figura 4). Este tecido mostrou-se rico em pequenos vasos venulares, não congestionados. O tecido de granulação atingiu uma diferenciação fibroblástica razoável, formando malhas de fibras colágenas, que preencheram totalmente a cavidade alveolar. Não se observou atividade osteogênica intensa, detectando-se, apenas, esboços de osso imaturo, esparsamente situados no meio deste tecido. O epitélio, com córion normal, recobriu a ferida.



PRANCHA Nº 1

RESULTADOS HISTOPATOLÓGICOS NO GRUPO I - CONTRÔLE

- FIG. 1 - Reparação alveolar 1 dia pós-extração  
Alvéolo totalmente ocupado pelo coágulo sanguíneo, no qual aparece a malha de fibrina. HE (2,5 x 1,25 x 3,2).
- FIG. 2 - Reparação alveolar 3 dias pós-extração  
Alvéolo preenchido pelo coágulo sanguíneo, apresentando áreas de organização. Impregnação pela Prata (2,5 x 1,25 x 3,2).
- FIG. 3 - Reparação alveolar 3 dias pós-extração  
Proliferação fibroblástica intensa, a partir dos remanescentes da membrana periodontal. HE (6,3 x 1,25 x 3,2).
- FIG. 4 - Reparação alveolar 3 dias pós-extração  
Proliferação fibroblástica a partir dos remanescentes da membrana periodontal (fundo do alvéolo). HE (6,3 x 1,25 x 3,2).

PRANCHA 1

2

4

1

3

PRANCHA nº 2

RESULTADOS HISTOPATOLÓGICOS NO GRUPO I = CONTRÔLE

- FIG. 1 - Reparação alveolar 3 dias pós-extração  
Outra área de proliferação fibroblástica, a partir dos remanescentes da membrana periodontal, dirigindo-se para o centro do coágulo sanguíneo. HE (6,3 x 1,25 x 3,2).
- FIG. 2 - Reparação alveolar 11 dias pós-extração  
Atividade osteoblástica intensa, evidenciada pela presença de trabéculas de osso imaturo. HE - (6,3 x 1,25 x 3,2).
- FIG. 3 - Reparação alveolar 11 dias pós-extração  
Osso imaturo preenchendo o alvéolo. HE tricrômico - (2,5 x 1,25 x 3,2).
- FIG. 4 - Reparação alveolar 11 dias pós-extração  
Trabécula óssea intra-alveolar. Tricrômico (40 x 1,25 x 3,2).

PRANCHA 2

2

4

1

3

PRANCHA nº 3

RESULTADOS HISTOPATOLÓGICOS NO GRUPO I - CONTRÔLE

- FIG. 1 - Reparação alveolar 16 dias pós-extração  
O alvéolo encontra-se praticamente preenchido por osso imaturo. Tricrômico (2,5 x 1,25 x 3,2).
- FIG. 2 - Reparação alveolar 16 dias pós-extração  
Espaços medulares já delineados (franca atividade osteoblástica) HE. (2,5 x 1,25 x 3,2).
- FIG. 3 - Reparação alveolar 16 dias pós-extração  
Espaços medulares já delineados (franca atividade osteoblástica). Impregnação pela Prata - (2,5 x 1,25 x 3,2).
- FIG. 4 - Reparação alveolar 16 dias pós-extração  
Epitélio em proliferação com papilas conjuntivas profundas. HE - (2,5 x 1,25 x 3,2) pouco

PRANCHA 3

2

4

1

3

PRANCHA nº 4

RESULTADOS HISTOPATOLÓGICOS NO GRUPO I - CONTRÔLE

- FIG. 1 - Reparação alveolar 22 dias pós-extração  
Osso imaturo preenchendo o alvéolo e mantendo continuidade com a cortical óssea remanescente. HE - (6,3 x 1,25 x 3,2).
- FIG. 2 - Reparação alveolar 22 dias pós-extração  
Osso imaturo preenchendo o alvéolo. HE - (6,3 x 1,25 x 3,2).
- FIG. 3 - Reparação alveolar 28 dias pós-extração  
Alvéolo preenchido por trabéculas de osso imaturo, com espaços intertrabeculares largos e cheios de tecido conjuntivo frouxo. Impregnação pela Prata - (2,5 x 1,25 x 3,2).
- FIG. 4 - Reparação alveolar 31 dias pós-extração  
Osso imaturo já mais compacto, com os espaços medulares bem vascularizados. Impregnação pela Prata (2,5 x 1,25 x 3,2).

PRANCHA 4

2

4

1

3

PRANCHA nº 5

RESULTADO HISTOPATOLÓGICO NO GRUPO I - CONTRÔLE

Reparação alveolar 40 dias pós-extração

Alvéolo totalmente preenchido por osso maduro, aparecendo as osteonas (Sistemas de Havers) e mostrando, ainda, trabéculas de osso imaturo. Impregnação pela Prata (2,5 x 1,25 x 3,2).

PRANCHA 5

PRANCHA nº 6

RESULTADOS HISTOPATOLÓGICOS NO GRUPO II - CÃES SOB O EFEITO DO  
ACETATO DE METILPREDNISOLONA

FIG. 1 - Reparação alveolar 7 dias pós-extração

Alvéolo em que não se nota a presença do coágulo sanguíneo, com paredes desnudas e necróticas. Tricrômico - (2,5 x 1,25 x 3,2).

FIG. 2 - Reparação alveolar 11 dias pós-extração

Presença de tecido de granulação no fundo do alvéolo, com vasos neo-formados e proliferação fibroblástica diminuta.- HE - (2,5 x 1,25 x 3,2).

FIG. 3 - Reparação alveolar 22 dias pós-extração

Tecido desorganizado e necrótico; fraca tentativa de osteogênese no fundo do alvéolo. Tricrômico - (6,3 x 1,25 x 3,2).

FIG. 4 - Reparação alveolar 28 dias pós-extração

Osso alveolar remanescente desnudo e necrótico. Impregnação pela Prata (2,5 x 1,25 x 3,2).

PRANCHA 6

2

4

1

3

PRANCHA Nº 7

RESULTADOS HISTOPATOLÓGICOS NO GRUPO III - CÃES SOB O EFEITO DO  
ACETATO DE METILPREDNISOLONA + ACETATO DE 4-CLORO-TESTOSTERONA.

FIG. 1 - Reparação alveolar 11 dias pós-extração

Alvéolo totalmente preenchido por tecido de granulação, rico em fibroblastos e trabéculas finas de osso imaturo. Tricrômico - (2,5 x 1,25 x 3,2).

FIG. 2 - Reparação alveolar 16 dias pós-extração

Epitélio recobrando a ferida e tecido de granulação fibrótico bem desenvolvido. Tricrômico (2,5 x 1,25 x 3,2).

FIG. 3 - Reparação alveolar 31 dias pós-extração

Imagem clara da cavidade alveolar, com coágulo organizado, e da cortical óssea remanescente. Tricrômico (2,5 x 1,25 x 3,2).

FIG. 4 - Reparação alveolar 40 dias pós-extração

Tecido de granulação fibrótico, preenchendo o alvéolo, com atividade osteogênica moderada. Tricrômico (2,5 x 1,25 x 3,2).

PRANCHA 7

2

4

1

3

PRANCHA Nº 8

RESULTADOS HISTOPATOLÓGICOS NO GRUPO III - CÃES SOB O EFEITO DO  
ACETATO DE METILPREDNISOLONA + ACETATO DE 4-CLORO-TESTOSTERONA

Reparação alveolar 28 dias pós extração

Alvéolo preenchido por tecido de granulação fibrótico, exibindo algumas áreas de osteogênese.

PRANCHA 8

## 5 - DISCUSSÃO

Esta pesquisa foi realizada em cães, uma vez que vários são os motivos que justificam a eleição desses animais. Poder-se-ia pensar que um trabalho experimental, utilizando-se ratos, poderia ser mais indicado, uma vez que o número de animais seria muito maior; além do mais, haveria também maior facilidade em se controlar peso, idade e raça, procedimento difícil de ser perfeitamente conduzido em cães.

É sabido, no entanto, que as estruturas periodontais do rato não correspondem, de nenhuma maneira, às estruturas periodontais humanas, pois o osso desses animais é imaturo, não apresentando, inclusive, os sistemas de Havers; a membrana periodontal do rato é mais celular que a humana, o que condiciona uma recuperação mais rápida dos tecidos. Além do mais, segundo os trabalhos de KEY e col. (1952) e SHAFER (1954), os ratos apresentam grande resistência aos efeitos da cortizona, principalmente no aspecto ósseo. Claro está que o animal ideal para esta pesquisa seria o macaco, Entretanto, a dificuldade em se conseguir esses animais, além do grande número que seria necessário, impediu que eles fossem utilizados. Acrescente-se, ainda, a falta de condições do Biotério para o alojamento e manutenção dos macacos.

Em vista disso, neste trabalho foram utilizados os cães, cuja estruturação periodontal é bastante semelhante ao periodonto humano, o que permite a extrapolação dos resultados,

### 1 - Discussão dos resultados clínicos

#### 1.1.1 - Grupo I - Contrôles

Os trabalhos constantes da literatura especializada praticamente não se referem a resultados de observações clínicas, concentrando-se mais nos aspectos histológicos, o que dificulta a discussão sobre este aspecto. Evidentemente, os resultados auferidos neste grupo são a base para que se possam interpretar os achados obtidos com os demais grupos, possibilitando a sua comparação. Pela observação clínica das feridas, pós-extração, neste grupo,

pode-se concluir que a evolução da cura processou-se normalmente. Ao terceiro dia, pós-extração, notou-se o desaparecimento da hiperemia e edema dos retalhos gengivais; tais fenômenos foram visíveis e ca racterísticos nos dois primeiros dias pós-extração; notou-se, ademais, início de proliferação tecidual, nas bordas das feridas, sôbre o coágulo presente. Aos sete dias pós-extração, a proliferação teci dual atingiu o máximo e, embora se consistisse de uma tênue camada, recobria todo o coágulo sanguíneo alveolar. Aos 11 dias pós- extração, pode-se constatar que a cura continuava em ritmo normal, pois a mucosa, antes tênue, desta feita se apresentava bem espessada, man tendo-se fina, apenas, ao redor dos dentes adjacentes. Aos 28 dias pós-extração, constatou-se espessamento da mucosa, na área da extração, inclusive ao redor dos dentes adjacentes, confundindo-se com o aspecto da mucosa oral circunvizinha.

#### 5.1.2 - Grupo II - Cães sob o efeito do Acetato de metilprednisolona

Com base nos resultados do grupo contrôle, tornou-se evidente que houve profunda alteração no ritmo normal da cura alveolar.

Ao 11º dia, foi observado que o grupo contrôle (normal) exibiu união das bordas da ferida, com leve espessamento das mesmas; o mesmo não sucedeu no grupo II, onde a união das bordas da ferida não se verificou. Além do mais, o edema da mucosa e a sua aparência hiperemiada, denotaram o sensível atraso no processo de cura, com a permanência dos fenômenos inflamatórios.

Aos 28 dias, o grupo contrôle exibiu aparência clínica de cura completa. Entretanto, o grupo II mostrou o processo de cura paralisado, inclusive exibindo a presença de áreas de necrose óssea, por falta de revestimento mucoso.

Tornou-se pois, bastante claro que a cura clínica, no grupo II, foi sensivelmente retardada e prejudicada pelo uso prolongado de acetato de metil-prednisolona.

### 5.1.3 - Resultados clínicos do Grupo III - Cães sob o efeito do Acetato de metilprednisolona mais acetato de 4-clorotestosterona

Aos 11 dias pós-extração, os resultados notados neste grupo se aproximaram razoavelmente àqueles obtidos no grupo controle, com uma proliferação tecidual (embora menos acentuada que no grupo controle) suficiente para provocar a união das bordas da ferida.

Aos 28 dias p.e., a semelhança foi ainda maior com o grupo controle, exceção feita à região ao redor dos dentes adjacentes, cuja mucosa era menos espessa. Dessa maneira, pode-se deduzir que os efeitos indesejáveis do acetato de metilprednisolona, foram, em grande parte, neutralizados pelo acetato de 4-clorotestosterona.

## 5.2 - Discussão dos resultados radiográficos

### 5.2.1 - Grupo I - Controle

O estudo radiográfico foi realizado com a finalidade de se estabelecer, na medida do possível, um padrão radiográfico da cura alveolar normal. Este padrão foi comparado com os resultados radiográficos dos efeitos do Acetato de metilprednisolona, isoladamente, e associado ao Acetato de 4-clorotestosterona.

Evidentemente, por mais completo que sejam os resultados radiográficos, são apenas e tão somente auxiliares de diagnóstico, visto que as radiografias estão sujeitas a dificuldades de técnica e interpretação que não permitem uma afirmação categórica dos resultados.

Dessa maneira, a discussão dos resultados radiológicos, foi conduzida no sentido de compará-los aos resultados histológicos, permitindo, assim, uma base mais segura de interpretação. Especial atenção, no exame radiográfico, foi dispensada à permanência da lâmina dura e à presença de radiopacidade intra-alveolar.

Radiograficamente, os alvéolos de 1, 2, 3 e 5

dias pós-extração, exibiram aspectos análogos entre si, ou seja, não evidenciaram as primeiras mudanças reparativas intra-alveolares. Estas observações estão de acordo com HUBBEL & AUSTIN (1941), em cujos estudos radiográficos, da cura alveolar, no cão, observaram - resultados negativos para os primeiros sinais de regeneração óssea. Os estudos histológicos desses autores mostraram que nos primeiros estágios da reparação óssea alveolar, o osso é imaturo; a ossificação não teria se desenvolvido suficientemente para ser evidenciada no roentgenograma.

Os alvéolos de 7 e 11 dias pós-extração, apresentaram sinais de radiopacidade intra-alveolar semelhante; esta radiopacidade atingiu de metade à  $2/3$  alveolares. Histologicamente observou-se que, nos alvéolos de 7 dias, a atividade osteoblástica se restringia ao fundo do alvéolo; Aos 11 dias ocupou a metade à  $2/3$  do alvéolo, com osso imaturo. A radiopacidade observada se deve, provavelmente, à projeção das lâminas bucal e lingual dos processos alveolares sobre as áreas desses alvéolos. Para este fato, CLAFLIN (1936), já chamou a atenção, afirmando que havia falta de correspondência entre os resultados radiográficos e histológicos, nas primeiras fases reparativas alveolares. HUEBSH e col. (1952), trabalhando com ratos, cujo osso é imaturo, e cuja ossificação se completa aos 25 dias pós-extração, verificaram que o processo de reparação óssea só é visível, radiograficamente, a partir do 16º dia, ou seja, apenas 9 dias antes da ossificação se completar. Ora, aos 16 dias, seus resultados histológicos mostraram grande quantidade de osso neo-formado no interior do alvéolo. Isto comprova que o osso imaturo é muito pouco visível radiograficamente, portanto, parece estar suportada a hipótese de que a radiopacidade verificada nos alvéolos de 7 e 11 dias, nesta pesquisa, se deve, mesmo, a figuras de projeção.

Os alvéolos de 16 e 22 dias pós-extração, apresentaram radiopacidade intra-alveolar até os  $2/3$  alveolares. Pode-se atribuir esta radiopacidade à neo-formação óssea intra-alveolar, pois histologicamente, observou-se, nessas fases, preenchimento quase total do alvéolo por osso imaturo, já razoavelmente mineralizado. A proliferação fibroblástica caracteriza-se por finas fibras de colágeno entre essas trabéculas.

O mesmo pode-se atribuir aos alvéolos de 28 e

31 dias pós-extração, cujos quadros histológicos mostraram os alvéolos quase totalmente preenchidos por trabéculas de osso imaturo, com proliferação fibroblástica bastante diminuída.

Aos 40 dias pós-extração notou-se preenchimento total do alvéolo, perfeita remodelação das cristas alveolares e desaparecimento total da lâmina dura. A radiopacidade do osso intra-alveolar não diferia da do osso maxilar adjacente. Esta radiopacidade alveolar reflete a cura óssea, pois histologicamente, nesta fase, esse alvéolo exibiu osso maduro, formando osteonas ou sistemas de Havers. AMLER e col. (1960), desenvolvendo estudos radiográficos, utilizando-se de material de necropsia humano, observou que a radiopacidade, intra-alveolar, aumentava gradativamente, pós-extração, até atingir o máximo, aos 100 dias. Confrontando os resultados da presente pesquisa com os de AMLER e col. (1960), pode-se deduzir - que, realmente, a cura alveolar, pós-extração, no cão, se processa mais rapidamente que no homem. Acrescenta-se que, para este fato já haviam chamado a atenção STEINHARDT (1932), CLAFLIN (1936) e CHRISTOPHER (1942).

No presente exame radiográfico da cura alveolar normal, observe-se que somente aos 40 dias pós-extração houve desaparecimento total da lâmina dura, o que se deve, provavelmente, à total remodelação óssea e, principalmente, devido à ausência do elemento dental.

#### 5.2.2 - Discussão dos resultados radiográficos do Grupo II - Cães sob o efeito do Acetato de metilprednisolona

No presente estudo, os alvéolos de 1, 5, 7, 11, 16, 22, 28 e 40 dias pós-extração foram comparados aos dos controles. Foram utilizadas, principalmente, as fases intermediárias e finais da cura alveolar, onde a ação do acetato de metilprednisolona, foi mais acentuada. Com base nos resultados do grupo controle, este exame veio confirmar os resultados clínicos, ou seja, houve profunda alteração no ritmo da neo-formação óssea intra-alveolar.

Com efeito, observou-se que nos primeiros dias pós-extração não houve alteração significativa. Os alvéolos de 1 e 5 dias pós-extração, como era de se esperar, radiograficamente exibiram aspectos semelhantes aos dos controles. Já os alvéolos de

7 e 11 dias pós-extração, mostraram diferenças apreciáveis, pois além da reabsorção acentuada das cristas alveolares e do osso interradicular; o alvéolo de 11 dias exibiu ausência de lâmina dura, inclusive nos dentes adjacentes. Segundo STAFNE & LOVSTEDT (1960), o hipercortisonismo, provoca osteoporose nos maxilares, com características "sui generis", ou seja, radiolucidez uniforme e ausência de lâmina dura em todos os dentes (não é discernível no roentgenograma). Acreditamos que isto ocorre em consequência de uma modificação do metabolismo geral e se manifesta, mais evidentemente, nas áreas submetidas à constantes esforços.

Nos alvéolos de 16 e 22 dias pós-extração, os efeitos indesejáveis do acetato de metilprednisolona, tornaram-se, ainda, mais evidentes. Ao contrário do grupo controle, onde a radiopacidade intra-alveolar era moderada até os 2/3 alveolares com integridade total da lâmina dura, estes exibiram radiopacidade mínima - no terço apical do alvéolo, com desaparecimento da lâmina dura desses alvéolos e também dos alvéolos dos dentes vizinhos. Acrescenta-se, ademais, reabsorção acentuada das cristas alveolares e dos ossos interradiculares nesses alvéolos experimentais.

No grupo controle, a radiografia de 28 dias pós-extração exibiu cura alveolar quase completa. Neste grupo, ao contrário, além de predominar a ausência de neo-formação óssea, intensificaram-se os fenômenos destrutivos. Notou-se acentuadíssima reabsorção das cristas alveolares e desaparecimento completo do osso interradicular. Acrescenta-se o desaparecimento total da lâmina dura inclusive a dos dentes contíguos, com intensa reabsorção da crista interdental dos mesmos, jamais observadas no grupo controle.

Aos 40 dias pós-extração a cura foi completa no grupo normal. No Grupo II, as radiografias de 40 e 28 dias pós-extração exibiram quadros análogos; a de 40 dias pós-extração diferiu, apenas, pela presença de uma tentativa de remodelação do contorno alveolar.

### 5.2.3 - Discussão dos resultados do Grupo III - Cães sob o efeito do Acetato de metilprednisolona + o Acetato de 4-clorotestosterona

Neste estudo os alvéolos de 11, 16, 28 e 40 dias

pós-extração foram comparados aos dos mesmos tempos pós-operatórios do Grupo II, pois neste último grupo, foi nessas fases que os efeitos indesejáveis do prolongado uso do acetado de metilprednisolona se evidenciaram mais acentuadamente.

A radiografia do alvéolo de 11 dias pós-extração, neste grupo, mostrou-se semelhante à de 11 dias pós extração do grupo controle, diferindo, apenas, por apresentar, à semelhança do grupo II, ausência de lâmina dura, somente nos dentes adjacentes. No alvéolo experimental, contudo, não foram observados os fenômenos destrutivos ou sejam, reabsorção acentuada das cristas alveolares e do osso interradicular, com desaparecimento da respectiva lâmina dura.

Os alvéolos de 16,28 e 40 dias, pós-extração - também exibiram aspectos radiográficos semelhantes aos do grupo controle. Diferiram, apenas, por apresentarem menor intensidade de radiopacidade intra-alveolar e, como no alvéolo de 11 dias pós-extração, mostraram ausência de lâmina dura, nos dentes vizinhos. Os fenômenos destrutivos descritos nas fases correspondentes do Grupo II, não foram, contudo, observados em nenhum desses alvéolos. Estas observações podem induzir que os defeitos indesejáveis do prolongado uso do acetato de metilprednisolona, na cura alveolar, foram, parcialmente, neutralizados pela associação do acetato de 4-clorotestosterona, a aquele composto.

### 5.3 - Discussão dos resultados histopatológicos

A discussão dos resultados histopatológicos desta pesquisa será feita à parte para cada grupo, reservando-se a interpretação conjunta para o final do capítulo.

#### 5.3.1 - Grupo I - Controle

As observações levadas a efeito nos alvéolos de 1 e 2 dpe mostraram apenas a evidência da formação do coágulo, e a retração superficial do mesmo após 2 dias. Estes fenômenos são apontados por CLAFLIN (1936) em cães, HUEBSCH e col. (1952) em ratos e AMLER (1969) em seres humanos, deixando patente que, neste período

inicial, ocorrem os mesmos fenômenos, independentemente do animal em estudo.

Um fator importante não ressaltado por outros autores, se prende à presença de remanescentes da membrana periodontal, de importância transcendental no processo de cura alveolar, conforme se verá durante o decorrer da discussão.

Ao terceiro dia, ocorre o início da proliferação fibroblástica, a partir dos remanescentes da membrana periodontal. CLAFLIN (1936) também se refere a este fato, embora não acuse a procedência da proliferação fibroblástica. Por outro lado, inicia-se a proliferação epitelial, também descrita por CLAFLIN (1936).

Do 5º ao 7º dia, as modificações de natureza proliferativa aumentam de intensidade, com aparecimento de fibras colágenas neo-formadas, e atividade osteoblástica. Em cães (CLAFLIN 1936); HUEBSCH & HANSEN (1969) e em ratos (HUEBSCH e col., 1952) - os fenômenos são semelhantes, embora SHAFER (1954) tenha observado, em ratos, sinais de formação óssea intra-alveolar a partir do 4º dia. Esta pequena diferença cronológica dos resultados de SHAFER, pode ser levada a conta da diferença de comportamento estrutural que parece existir entre o rato e os animais maiores, como o cão e o macaco. Esta diferença será ainda mais palpável quando forem discutidos os resultados dos dois grupos remanescentes.

Por volta dos 7 dias, a neo-formação óssea começa a se processar também no macaco (SIMPSON, 1960) e no homem (AMLER e col. 1960). Deixando-se de lado um critério cronológico rígido, pode-se afirmar que, excetuando-se os ratos, os demais animais até aqui estudados seguem um comportamento mais ou menos semelhante ao que tange aos processos reparativos, e perfeitamente concordes com os resultados da presente pesquisa.

A atividade proliferativa continuou a aumentar, até que ao 11º dia, a neo-formação óssea atingiu de metade a dois terços do alvéolo, enquanto o epitélio iniciou a formação papilar. Estes resultados são confirmados por CLAFLIN (1936), também em cães. No rato, entretanto, a situação se torna diferente. Por volta de 11 dias, nos alvéolos de ratos, segundo SHAFER (1954) existe completa neo-formação óssea e maturação do conjuntivo, tornando-se cada vez mais patente a maior rapidez do processo de cura nesses animais.

Por volta dos 16 dpe, com o preenchimento quase total do alvéolo, o trabeculado ósseo exibiu, como seria de se esperar, maior consistência; entretanto, o osso deve ser considerado ainda imaturo. Isto vai de encontro às afirmações de SCHRAM (1929), que, trabalhando com cães, encontrou neste estágio, a formação de osso esponjoso bem calcificado. Esta aparente contradição pode ser explicada, entretanto, quando se leva em conta que SCHRAM (1929) realizou as extrações através da técnica cirúrgica, retirando parte da tábua óssea vestibular e conservando o periósteeo. Nestas condições, a neo-formação se processaria, principalmente, através do periósteeo, aliada à atividade regenerativa dos remanescentes da membrana periodontal, sendo portanto mais rápida.

Os resultados de HUEBSCH & HANSEN (1969), em cães, são semelhantes aos da presente pesquisa. Já CLAFLIN (1936), embora relate os mesmos resultados referentes ao processo regenerativo, faz referência à presença de uma zona de coágulo sanguíneo original no centro do alvéolo, o que parece fora de cogitação nesta fase do processo de cura, não sendo evidenciado por nenhum outro autor, nem pelos resultados do presente trabalho. A presença de coágulo original após duas semanas de extração só poderia ser explicada por uma suspensão do processo reparativo, provocada por um fator estranho ao mecanismo de cura.

Em macacos, SIMPSON (1960 e 1961) relatou resultados similares aos da presente pesquisa, com exceção do processo de epitelização, que estava ainda aos 14 dias, em fase de espessamento, não havendo formação de papilas. Ao que tudo indica, quanto mais biologicamente evoluído o animal, maior lentidão se nota no processo de reparação. Os resultados citados na literatura, encontrados em ratos, reforçam esta afirmação.

Aos 22 dpe, o quadro histológico sofreu apenas o processo de evolução natural da cura, sendo portanto mais definido. Segundo CLAFLIN (1936), os alvéolos dos cães por êle estudados apresentavam ainda remanescentes do coágulo original em sua porção central.

No homem, os trabalhos de STEINHARDT (1932), ROBINSON (1962) e AMLER (1969) comprovam a evolução mais lenta do processo de cura, pois após 3 semanas, a neoformação óssea se

restringia à porção apical do alvéolo, sendo que o restante do alvéolo apresentava apenas tecido conjuntivo, sem presença de ossificação.

Aos 28 dias pe, deu-se a completa reconstituição do epitélio. O trabeculado ósseo estava bem definido, com conseqüente diminuição dos espaços medulares. A intensidade da proliferação fibroblástica diminuiu, denotando a aproximação do final do processo de recuperação. Isto está concorde com CLAFLIN (1936) e HUEBSCH & HANSEN (1969) que reportam, a este tempo, a cura quase completa dos alvéolos de cães, e com SIMPSON (1960) em macacos (neses animais, o epitélio apresentava-se mais fino que o normal).

Os alvéolos, após 31 dias, apresentaram aspecto ósseo maduro; os sistemas de Havers mostraram-se em fase de estruturação. Os espaços medulares aproximaram-se do tamanho normal, com diminuição acentuada da proliferação fibroblástica. Para CLAFLIN (1936), a este tempo, o alvéolo já se apresentava reparado, não obstante a lâmina dura permanecesse divisível. AMLER e col (1960) descreveu, no homem, a formação do trabeculado ósseo, mas apenas no fundo do alvéolo.

A cura alveolar consolidou-se aos 40 dias; o trabeculado ósseo sofreu mineralização, e os sistemas de Havers mostraram-se bem constituídos, sendo indistinto o limite alveolar, o que está de acordo com SCHRAM (1929), e HUEBSCH & HANSEN (1969). Para SIMPSON (1960) o alvéolo de macaco estava ainda em fase de complementação da cortical óssea.

### 5.3.2 - Grupo II - Cães sob o efeito do Acetato de Metilprednisolona

O alvéolo de um dia não mostrou diferença alguma com o do grupo controle. As diferenças morfológicas foram evidentes, entretanto, a partir do 5º dia, no que respeita à organização do coágulo, bem como na morfologia dos elementos estruturais, quais sejam: fibras colágenas mais finas e em menor quantidade, e ausência completa de atividade osteoblástica. A este tempo, SHAFER (1954) não indicava, em ratos, diferenças morfológicas entre o grupo controle e o grupo experimental.

Aos 7 dias, o efeito do acetato de metilprednisolona acentuou-se mais, tendo impedido a proliferação do tecido de granulação, que permaneceu apenas no fundo do alvéolo, ao mesmo tempo em que um novo elemento apareceu: a necrose. A cortical óssea, desprotegida pela ausência de proliferação do tecido de granulação, exibiu sinais de desorganização e reabsorção. Quanto ao epitélio, enquanto no grupo controle havia ativa proliferação epitelial, com união dos bordos da ferida, no grupo II a proliferação epitelial existiu, mas não houve união dos bordos da ferida, em virtude da ausência de tecido conjuntivo que funcionasse como suporte. Isto leva a pensar que o acetato de metilprednisolona não interferiu com a proliferação epitelial, que apenas não se completou em virtude de ausência de apoio conjuntivo. Trabalhando com ratos submetidos à ação da cortisona, SHAFER (1954) não constatou diferença com o grupo controle. Isto pode ser explicado, ao se levar em conta a afirmação de KEY e col. (1952), cujos trabalhos mostraram ser os ratos resistentes, relativamente, à ação da cortisona.

No 11º dia, as diferenças do grupo II com o grupo controle acentuaram-se ainda mais, sendo que o processo de proliferação, que no grupo controle atingiu de metade a dois terços do alvéolo, no grupo II não passou do fundo do alvéolo. A necrose da cortical óssea substituiu, promovendo reabsorção continuada das cristas alveolares, enquanto a proliferação epitelial, como é óbvio, não se completou. Foi somente nesta fase pós-operatória que SHAFER (1954) começou a constatar alterações nos alvéolos de ratos tratados com cortisona.

Aos 16 dias, enquanto os alvéolos do grupo controle se mostraram totalmente preenchidos, com trabéculas ósseas de lineadas e epitélio já em fase de diferenciação de papilas, os alvéolos do grupo II, totalmente vazios (a não ser a fraca proliferação na porção apical) e inclusive apresentando necrose óssea, mostravam a total parada na síntese dos elementos reparadores do tecido conjuntivo, impedidos pela ação do acetato de metilprednisolona. Os ratos tratados com cortisona por SHAFER (1954) mostraram áreas de inflamação residual e ossificação bastante diminuída.

Os alvéolos de 22 dias não mostraram nenhum progresso do processo reparativo. Apenas aos 28 dias p.e., foi que se

pôde notar uma tentativa de néo-formação óssea. O epitélio invaginou-se e recobriu a ferida.

Aos 40 dias, os alvéolos do grupo controle estavam totalmente curados. No grupo II, a aparência alveolar denotou a ação totalmente inibitória da prednisolona ao processo de síntese e, conseqüentemente, à reparação alveolar.

### 5.3.3 - Grupo III - Cães sob o efeito do acetato de metilprednisolona mais o Acetato de 4-clorotestosterona.

Os animais que sofreram a ação combinada da prednisolona e clorotestosterona foram sacrificados aos 11, 16, 28 e 40 dias pós-extração. Isto foi feito tomando-se por base o momento (11 dpe) a partir de onde foram notadas maiores diferenças entre o grupo I e o grupo II.

Já foi relatado e discutido o aspecto histológico dos alvéolos de 11 dpe, nos grupos I e II, sendo sensível a diferença entre ambos. Os efeitos do acetato de metilprednisolona provocaram um atraso bastante grande no processo de reparação. No grupo III, entretanto, o alvéolo de 11 dpe apresentou aspectos bastante próximos ao grupo controle, diferindo apenas no grau de maturação do epitélio, das trabéculas ósseas e do tecido de granulação. Tornou-se assim evidente que, mesmo não atingindo a fase evolutiva apresentada pelo grupo I, os efeitos da prednisolona observados no grupo II foram parcialmente neutralizados pela ação do anabolizante, havendo uma fase de cura relativamente bem encaminhada.

Aos 16 dpe, os alvéolos do grupo III, embora estivessem bem mais organizados que os do grupo II, mostraram pouco progresso em relação aos alvéolos do grupo I. O tecido conjuntivo, ainda que organizado, mostrou poucas áreas de ossificação discreta, enquanto, em contrapartida, o epitélio caminhou para a sua reestruturação quase normalmente, o que vem reforçar a hipótese já sugerida que os efeitos do acetato de metilprednisolona parecem agir mais sobre os elementos do tecido conjuntivo, não tendo ação aparente sobre o tecido epitelial.

Os efeitos da prednisolona parecem se fazer sentir principalmente sobre o processo de osteogênese.

Aos 28 dias, o grupo III apresentou alvéolos to-  
talmente preenchidos, com epitelização normal, embora a osteogênese  
fosse ainda incipiente, quando comparada com o grupo I (ver as-  
pectos radiográficos e clínicos).

Doze dias mais tarde, 40 (dpe), enquanto o gru-  
po I se apresentou curado, tanto clínica como histologicamente, o  
grupo III ainda não havia alcançado a cura completa, havendo princi-  
palmente insuficiência na osteogênese. Entretanto, quando comparado  
com o grupo II, o grupo III apresentou-se muito mais evoluído no  
processo de cura alveolar, o que demonstra cabalmente que os efei-  
tos indesejáveis da prednisolona foram em grande parte neutraliza-  
dos pela ação anabolizante.

#### 5.4 - Mecanismo de ação do Acetato de Metilprednisolona e do Aceta- tato de 4-Clorotestosterona

Finalmente serão discutidos sob o ponto de vis-  
ta dinâmico-estrutural, os efeitos das drogas utilizadas nesta pes-  
quisa. Sabe-se que os glicocorticoides interferem no mecanismo de  
síntese proteica. Vários autores de trabalhos realizados com corti-  
costeroides foram bastante categóricos em confirmar este fato. Refe-  
rindo-se ao campo de reparação de fraturas, o efeito inibitório dos  
glicocorticoides foi relatado por STOREY (1960), enquanto que AL-  
BRIGHT & REIFENSTEIN (apud ANDERSON - 1958), SISSONS & HADFIELD -  
(1955) e HULTH & OLERUD (1963), relataram a ação inibitória dessas  
drogas na estruturação óssea de coelhos e ratos. O mesmo efeito ini-  
bitório foi relatado, em tecidos orais, por GOLDSMITH (1953), SHA-  
FER (1954), APPLEBAUM & SEELIG (1955), CADAVID e col. (1964), LABEL-  
LE & SCHAFER (1966), ANNEROTH & BLODM (1966) e JACOBS (1966); em te-  
cido de granulação por BOULAS (1959) e SANBERG (1963).

Os glicocorticoides agem decisivamente sobre as  
funções biológicas, mas, segundo ASBOE-HANSEN (1963), a natureza do  
estímulo ou da inibição é completamente desconhecida. ASBOE-HANSEN  
(1963) afirmou que os hormônios influenciam, de uma maneira direta  
ou indireta, sobre vários sistemas enzimáticos. A permeabilidade -  
das membranas celulares, nucleares, lisossômicas e mitocondriais é  
influenciada pelos glicocorticoides, havendo alteração da sua per--

meabilidade.

Ao nível tissular, parece provável que a cortisona e seus derivados impedem o processo de síntese de colágeno (PRIEST - 1961). A maneira pela qual isto ocorre é explicada por CHVAPIL (1967), que afirmou que os glicocorticoides exercem o seu efeito inibidor, através do decréscimo do número de fibroblastos, evidentemente provocado por alteração do processo de mitose. A diminuição da população fibroblástica redonda na deficiência de síntese de mucopolissacarídeos ácidos, principalmente condroitin-sulfato e ácido hialurônico. Esses fenômenos, ainda segundo CHVAPIL (1967), tem lugar, especialmente, durante o curso do processo inflamatório fibro-produtivo. Em trabalho recente, AMARAL e col. (1969) afirmaram que o glicocorticoide se liga a uma proteína plasmática, formando um complexo. Este complexo ligar-se-ia, no núcleo celular, à estrutura do DNA, provocando uma inibição da formação do RNA mensageiro, o que interferiria na síntese proteica, no caso presente, na síntese de colágeno.

Conforme se nota, os glicocorticoides, de uma maneira ou de outra interferem no processo de síntese das proteínas e dos mucopolissacarídeos, impedindo, evidentemente, a perfeita evolução do processo de reparação. Tal fato foi extensivamente comprovado pelos resultados desta pesquisa.

A ação anabolizante da testosterona e seus derivados é bastante conhecida. Assim SZIRMAI (1957) encontrou, em animais de laboratório, após a administração de testosterona, um aumento de material metacromático e de hexosamina. Isto parece comprovar que o referido hormônio tem ação decisiva na síntese de elementos da substância fundamental e das fibras colágenas. ASBOE-HANSEN (1963), descreveu que a castração previne a formação de substâncias mucinosas, ao passo que injeções de testosterona reativam a formação dessas substâncias; relatou, também, que a testosterona tem grande importância como estimulante na formação de tecido de granulação, nos processos inflamatórios. Outros autores confirmaram estas propriedades anabolizantes da testosterona e de seus derivados; MORISI e col. (1958), frizaram que a testosterona tem ação decisiva no processo de cura das fraturas, em coelhos, pela síntese proteica, concorrendo na formação da matriz orgânica do osso. Citam, também,-

que este hormônio tem ação virilizante e seus derivados são mais eficientes, destacando-se o acetato de 4-clorotestosterona (Steranabol) que possui evidente ação anabolizante e mínima ação virilizante. PETRUCCI & BELLELI (1958), utilizaram o acetato de 4-clorotestosterona (Steranabol) em pacientes cirúrgicos e obtiveram resultados surpreendentes, inclusive em um paciente portador de abscesso glúteo, com extensa infiltração fleimonosa até à raiz da coxa, agravado por tratamento prolongado com cortisona. WATTS e col. (1965), verificaram que a administração de "Decadurabolim" acelera o desenvolvimento de resistência à tensão, em feridas de pele de porcos; atribuíram este fenômeno a um aumento na formação de mucopolissacarídeos ao nível da ferida, quando medido por  $S^{35}$ . Pelo exposto, verifica-se que a testosterona e derivados, tem ação diversa e antagônica à dos corticosteroides, ou seja, estimula a síntese de proteína e dos elementos da substância fundamental, enquanto que os corticosteroides as inibem.

Com o propósito de não se abandonar o emprego dos corticosteroides, que possuem, inegavelmente, inúmeros efeitos terapêuticos vantajosos, autores como BARBERA e col. (1962) e MAURÍZIO e col. (1962), cujos resultados animadores foram descritos na introdução deste trabalho, ensaiaram a associação desses compostos com anabolizantes proteicos.

O mecanismo de ação da testosterona e seus derivados, no anabolismo proteico, porém, não é bem conhecido. KOCHAKIAN (apud SHKLAR e col. - 1967), sugere que a testosterona exerce esta ação influenciando enzimas de todos os tipos, incluindo os implicados na síntese de proteína. Esta ação androgênica, segundo o mesmo, pode ser mediada através de enzimas do tecido e não da glândula pituitária.

Pelos resultados desta pesquisa, a evolução do processo de cura, observada no Grupo III, quando comparada à do Grupo II, sugere que a ação secundária indesejável do acetato de metilprednisolona foi quase totalmente neutralizada pelo acetato de 4-clorotestosterona. No Grupo III, observou-se a organização do coágulo, o qual foi substituído por tecido conjuntivo fibrosado; apenas o processo osteogênico não se desenvolveu a contento, o que se evidenciou por atraso acentuado na mineralização desta matriz.

## 6 - CONCLUSÕES

1 - Clìnicamente, em condições normais, a cura alveolar pós-extração, no cão, tem início ao 3º dia; a união das bordas da ferida ao 7º dia e o espessamento completo da mucosa ao 28º dia.

2 - Em cães, os primeiros aspectos reparativos alveolares pós-extração em condições normais, não são discerníveis, radiograficamente, até os 11 dias. Aos 16 dias, a radiopacidade alveolar é bem evidente, concluindo-se que os primeiros aspectos da reparação alveolar podem ser vistos, radiograficamente, entre os 12 e os 15 dias.

3 - Histològicamente, a cura alveolar normal pós-extração, no cão, inicia-se ao 3º dia, a partir dos remanescentes da membrana periodontal. Aos 40 dias, a cura histològica está completa.

4 - A cura alveolar pós-extração em cães, sob o efeito do Acetato de metilprednisolona, foi sensivelmente retardada.

5 - O anabolizante proteico, Acetato de 4-cloro testosterona ("Steranabol") neutralizou, parcialmente, os efeitos indesejáveis do Acetato de metilprednisolona, conduzindo à cura clìnica também aos 28 dias. A cura alveolar, sob os aspectos radiográfico e histològico, não se completou aos 40 dias.

\*

\*           \*

- ALLING, C.C. & KERR, D.A. (1957) - Trauma as a factor causing delayed repair of dental extraction sites. J. Oral Surg., 15: 3-11.
- AMARAL, L., MORIBER, L.G. & HIMES, M. (1969) - The effect of cortisone on the volume and total protein content of mouse liver nuclei. J.cell.Biol., 42:835-837.
- AMLER, M.H., JOHNSON, P.L. & SALMAN, I. (1960) - Histological and histochemical investigation of human alveolar socket healing in undisturbed extraction wounds. J.Am.dent.Ass., 61: 32-44.
- AMLER, M.H. (1969) - The time sequence of tissue regeneration in human extraction wounds. Oral Surg., 27: 309-318.
- ANDERSON, J.T. (1958) - Cortisone effects on bone mineral metabolism. Nutr. Rev., 16: 247-248.
- ANNEROTH, G., & BLOOM, G. (1966) - Structural changes in the incisors of cortisone-treated rats. J.dent.Res., 45: 229-235.
- APPLEBAUM, E. & SEELIG, A. (1955) - Histologic changes in jaws and teeth of rats following nephritis, adrenalectomy and cortisone treatment. Oral Surg., 8: 881-891.
- ASBOE-HANSEN, G. (1963) - The hormonal control of connective tissue. In: International review of connective tissue research (D.A.Hall, ed), 1<sup>st</sup> ed., New York, Academic Press, vol. 1, p. 29-56.
- BALOGH, K. (1932) - Histologische untersuchungen über die heilung von extraktionswunden nach der chirurgischen entfernung der fazialen alveolar wand. Ztschr. f. Stomatol., 30: 281.
- BARBERA, V., POLLICÉ, L. & MAZZARELLA, L. (1962) - Effects of 4-hydroxy - 17 $\alpha$  - methyltestosterone and prednisolone on wound healing. Experientia, 18: 424-425.
- BAUD, C.A. & DUPONT, D.H. (1964) - Action des hormones sur le tissu osseux. Rev.fr.Etud.clin.biol., 9: 224-231.
- BOULAS, S.H. (1959) - Dissociation of granulation and epithelization\* in wounds of rabbits by means of topically applied hidro cortisone. J.invest.Derm., 32:75-85.

- BOYNE, P.J. (1964) - Regeneration of alveolar bone beneath cellulose acetate filter implants. J.dent.Res., 43: 827.
- CADAVID, N.G., LEIDERMAN, B. & MANCINI, R.E. (1964) - Action of glucocorticoids on dermal collagen fractions - from new-born to adult rats. Acta physiol. - latinsam, 14: 366-376.
- CALHDUM, N.R., GREEN, Jr., C.W. & BLAKLEDGE, G.T. (1964) - Plaster of Paris - A bone substitute in the dog. J.dent. Res., 43: 754.
- CHRISTOPHER, F.R. (1942) - A Histological study of bone healing in relation to extraction of teeth. N.West.Univ. - Bull dent.Res.Grad.Stud., 43: 5-11.
- CHVAPIL, M. (1967) - Mechanisms controlling of connective tissue. - In: Physiology of connective tissue. 1<sup>st</sup> ed., London, Butterworths, p. 302.
- CLAFLIN, R.S. (1936) - Healing of disturbed and undisturbed extraction wounds. J.Am.dent.Ass., 23: 945-959.
- DOOLEN, D.E. (1952) - Delayed healing due to cortisone therapy. - Dent.Dig., 58: 154-155.
- EULER, H. (1923) - Die heilung von extraktionswunden; Eine tierexperimentelle studie. Dt.Mschr.Zahneilk, 41: 687.
- GILBERTSON, B.A. & CLARK, Jr., H.B. (1959) - Effect of osteogen in extraction sockets of rats. J.dent.Res., 38: 697.
- GOLDSMITH, E.D. (1953) - Effects of long term cortisone treatment - on the supporting dental structures of the rat. J.dent.Res., 32: 699.
- HARRISON, J.A. (1943) - Healing of routine and of severely traumatized exodontic wounds. Bur., 43: 107-115.
- HOWES, E.L., PLOTZ, C.M., BLUNT, J.W. & RAGAN, C. (1950) - Retardation of wound healing by cortisone. Surgery, - St.Louis, 28: 177-180.
- HUBBEL, A.O. & MUSTIN, L.T. (1941) - Extraction wounds and therapeutic agents: An experimental study. J.Am.dent. Ass., 28-I: 251-258.
- HUEBSCH, R.F., COLEMAN, R.D., FRANDSON, M.M. & BECKS, H. (1952) - The healing process following molar extractions. Oral Surg., 5-B: 864-876.

- HULTH, A. & OLERUD, S. (1963) - The effect of cortisone on growing bone in the rat. Br.J.exp.Path., 44:491-496.
- JACOBS, R.M. (1966) - Effects of cortisone acetate upon hydration of embryonic palate in two inbred strains of mice. Anat.Rec. 156: 1-4.
- KEY, J.A., ODDEL, R.T. & TAYLOR, L.W. (1952) - Failure of cortisone to delay or to prevent the healing of fractures of rats. J.Bone Jt. Surg., 34-A: 665.
- KOWALEWSKI, K. (1966) - Effect of an anabolic steroid upon various fractions of tissue hydroxyproline in cortisone treated rats. Acta endocr., 53: 73-78.
- LABELLE, R.E. & SCHAFFER, E.M. (1966) - The effect of cortisone and induced local factors on the periodontium of the albino rats. J.Periodont., 37: 483-490.
- MANGOS, J.F. (1941) - The healing of extraction wounds. N.Z.dent.J. 37: 4.
- MAURIZIO, A., LAMI, V. & STRADA, R. (1962) - Effetto dell'associazione steroidea corticoide ed anabolizzante sul tessuto di granulazione del coniglio. Boll.Soc. ital.Sper., 33: 72-75.
- MEYER, W. (1924) - Die heilung von extraktionswunden unter abnormen verhältnissen. Wien.Z.Stomat., 22: 521.
- MORISI, M., SALVANESCHI, S., SCARDELLI, A. & TERRAGNI, R. (1958) - Efeitos dos esteroides anabolizantes de síntese na reparação das fraturas. Atti del XLIII Congresso della Società Italiana di Ortopedia e Traumatologia - (Padova) |STB nº 25-C, 1-4| Separata.
- PETRUCCI, D. & BELELLI, E. (1958) - D acetato de 4-clorotestosterona no tratamento complementar dos doentes cirurgicos. Archivio per lo Studio della Fisiopatologia e Clínica del Ricambio, XXII-3 |nº 25, 1-4| Separata.
- PRIEST, R.E. (1961) - Mahnemann symposium on inflammation and diseases of connective tissue. (L.C. Mills & J. H. Moyer, eds.), Philadelphia, Saunders, p. 44.
- RADDEN, H.G. (1959) - Local factors in healing of the alveolar tissues. Ann.R.Coll.Surg., 24: 366.

- ROBINSON, H.B.G. (1962) - The healing of wounds, especially those of the oral cavity. J.dent.Med., 17: 152-156.
- SANBERG, N. (1963) - Some aspects of the effect of cortisone on wound healing. Acta physiol.scand., 59: 140.
- SCRAM, W.A. (1929) - Histologic study of repair in maxillary bones following surgery. J.Am.dent.Ass., 16:1987-1997.
- SHAFER, W.G. (1954) - The effect of cortisone on the healing of the extraction wounds in the rat. J.dent.Res., 33: 4-11.
- SHKLAR, G., CHAUNCEY, H.H. & SHAPIRO, S. (1967) - The effect of testosterone on the periodontium of normal and hypofisectomized rats. J.Periodont., 38: 203-210.
- SIMPSON, H.E. (1958) - The healing of extraction wounds. Br.dent.J. 104: 99-100.
- SIMPSON, H.E. (1960) - Experimental investigation into the healing of extraction wounds in macacus rhesus monkeys. J.oral Surg.Anesth.Hosp.dent.Serv., 18:391-399.
- SIMPSON, H.E. (1961) - Healing of surgical extraction wounds in macacus rhesus monkeys. III-Effect of removal of alveolar crests after extraction of teeth by means of forceps. J.oral Surg.Anesth.Hosp.dent.Serv., 19: 227-231.
- SISSONS, H.A. & HADFIELD, G.J. (1955) - The influence of cortisone on the structure and growth of bone. J.Anat., - 89: 69-78.
- SMITH, R.L. (1958) - The role of epithelium in the healing of experimental extraction wounds. J.dent.Res., 37: 187-194.
- SOBEL, H. & MARMORSTON, J. (1954) - The effect of cortisone on the collagen and hexosamine content of the skin and femurs of one year old rats. Br.J.exp.Path., 55: 21-27.
- STAFNE, E.C. & LOVESTEDT, S.A. (1960) - Osteoporosis of the jaws associated with hypercortisonism. Oral Surg., - 13-B: 1445-1446.
- STEINHARDT, G. (1932) - Pathologisch-anatomische untersuchungen der heilung von Zahnextraktionswunden und ihrer komplikationen beim mensken. Paradentium, 4:122.

- STOREY, E. (1960) - The effect of cortisone on normal and fractured bone in the rat. Aust.N.Z.J.Surg., 30: 36-44.
- SZIRMAI, J.A. (1957) - Studies on the connective of the cock-comb.- III-Mast cells and the effect of testosterone.- Acta endocr., 25: 225-237.
- VERSNEL, J.C. (1953) - Healing of extraction wounds after introduction of hemostatics and antibiotics. J.Am.dent. Ass., 46: 146-153.
- WATTS, G.T., BADDELEY, R.M., WELLINGS, R. & EVANS, J. (1965) - The nature of wound healing: Experimental tensile - strenght studies with Deca Durabolin and S<sup>35</sup>. - Ann.Surg., 162: 109-112.

---

Segundo o P.N.B.-66 da Associação Brasileira de Normas Técnicas. Abreviaturas dos títulos e periódicos segundo World List of Scientific Periodicals 4 rd., London, Butterworths, 1963.

---