



UNICAMP

UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS

FACULDADE DE ODONTOLOGIA DE PIRACICABA



CURSO DE GRADUAÇÃO EM ODONTOLOGIA

Monografia de Final de Curso

Aluno: Bruno Ken iti Katsuragawa Kurita

Orientadora: Solange Maria de Almeida

Ano de Conclusão do Curso: 2006

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Solange Maria de Almeida'.

Assinatura da Orientadora
Solange Maria de Almeida

TCC 315

UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS
FACULDADE DE ODONTOLOGIA DE PIRACICABA
BIBLIOTECA

Bruno Ken iti Katsuragawa Kurita

**AVALIAÇÃO DO EFEITO RADIOPROTETOR DA VITAMINA “E” EM RATOS
SUBMETIDOS A ALTAS DOSES DE RADIAÇÃO X**

Monografia apresentada ao Curso
de Odontologia da Faculdade de
Odontologia de Piracicaba –
UNICAMP, para obtenção do
diploma de Cirurgião-Dentista.

Orientadora: Solange Maria de Almeida

Piracicaba

-2006-

Aos meus pais, **Massaki Kurita e Mary Yuko Katsuragawa Kurita**, pelo exemplo de vida, apoio, educação, alegria, paz, saúde, harmonia, felicidade e amor que me proporcionaram durante toda minha vida, inclusive durante minha formação acadêmica.

Ao meu irmão, **Renan Kendi Katsuragawa Kurita**, pelo apoio e companheirismo.

Aos meus amigos de República e de faculdade, que me ajudaram em diversos momentos.

A todos aqueles que me ajudaram e apoiaram durante a minha graduação.

Dedico este trabalho.

Sumário

	p.
Lista de Figuras e Tabelas.....	05
Resumo.....	06
Introdução e Revisão de Literatura.....	07
Materiais e Métodos.....	09
Discussão.....	15
Conclusão.....	19
Referências Bibliográficas.....	20

Lista de Figuras e Tabelas

Figura 1: Controle, 14 dias, observa-se coloração esverdeada correspondente à calceína indicando neoformação óssea no centro do alvéolo. (pág. 12)

Figura 2: Vitamina E/irradiado, 14 dias, indicando neoformação óssea no centro do alvéolo, sendo evidenciado pela marcação com calceína. (pág. 12)

Figura 3: Irradiado, 14 dias, mostrando a pouca formação de trabéculas ósseas no centro do alvéolo, indicando atraso na reparação óssea. (pág. 13)

Tabela 1: Valores das medianas correspondentes à quantidade de trabéculas ósseas neoformadas nos diversos grupos estudados. (pág. 11)

Tabela 2: Médias e desvios padrões dos valores de densidade óssea nos diversos grupos estudados (pág. 14)

Resumo

O objetivo desta pesquisa foi avaliar o efeito radioprotetor da Vitamina E no reparo de feridas exodônticas expostas à altas doses de radiação X. A amostra, constituída por 90 ratos machos, foi dividida em 6 Grupos experimentais: Grupo Controle, cujos animais não sofreram qualquer tipo de tratamento; Vitamina E, constituído por animais que foram submetidos à terapia medicamentosa de Vitamina E; Óleo, cujos animais foram submetidos à administração de óleo mineral, no qual a Vitamina E foi dissolvida; Irradiado, cujos animais foram submetidos à exposição única de 15 Gy de raios-X 72 horas após a cirurgia; Vitamina E/Irradiado, constituído por animais que receberam Vitamina E e foram submetidos ao mesmo procedimento de irradiação e o Grupo Óleo/Irradiado, constituído por animais que receberam óleo e também foram irradiados com dose única de 15Gy. Os animais foram submetidos ao procedimento cirúrgico, o qual constituiu-se de exodontia do incisivo superior esquerdo. Os animais pertencentes aos tempos de sacrifício de 14, 21 e 28 dias receberam duas doses de marcadores fluorescentes. O tempo de sacrifício foi de 4, 7, 14, 21 e 28 dias. A quantidade de osso neoformado depositado na ferida foi avaliada por meio da análise morfométrica, usando uma ocular reticulada (objetiva de 40 x, PK 8x, Reichert), em cortes preparados por desgaste no microscópio de fluorescência. Foi observada diferença estatisticamente significativa entre o Grupo Irradiado e os Grupos Controle, Óleo/Irradiado e Vitamina E/Irradiado aos 14 dias, e no tempo de 28 dias, apesar de uma maior quantidade de trabéculas ósseas observadas nos grupos Vitamina E/Irradiado e Óleo/Irradiado, estes não diferiram estatisticamente do Grupo Irradiado. Assim concluiu-se que a Vitamina E e o Óleo agiram como um eficaz radioprotetor no processo de reparação óssea alveolar aos 14 dias.

Palavras Chave: vitamina E, alvéolo, cicatrização de feridas

Introdução e Revisão de Literatura

A cirurgia combinada com a radioterapia tem sido uma das formas mais comuns de tratamento dos tumores malignos avançados de cabeça e pescoço. Essa modalidade terapêutica tem obtido altos índices de cura e maior sobrevida, porém os efeitos colaterais oriundos da radioterapia são graves. Algumas vezes os tecidos podem sofrer danos irreparáveis, uma vez que o tecido normal é incluso no campo de radiação¹.

Dentre as injúrias que ela pode causar estão a osteomielite e a osteorradionecrose². Estas apresentam como fator etiológico a combinação de irradiação trauma e infecção³, sendo observado uma diminuição dos componentes celulares no tecido de granulação, atraso na epitelialização, declínio na neoformação óssea e reabsorção óssea marcante⁴. Desta forma, quando as primeiras fases da reparação ocorrem em tecidos previamente danificados pela radiação, as deficiências em organização do coágulo e proliferação epitelial podem levar a um defeito persistente de superfície, facilitando o desenvolvimento de radio-osteomielite⁴.

O processo de reparo alveolar requer uma grande quantidade de vasos sanguíneos⁵. Levando-se em consideração que a irradiação acarreta em diminuição da resposta vascular, depressão fibroblástica e redução da diferenciação osteoblástica⁶, é esperado um atraso no processo de cicatrização alveolar em pacientes irradiados. Portanto, a exodontia durante ou após a exposição à radiação terapêutica dos maxilares, é bastante preocupante, uma vez que pode levar ao aparecimento da osteorradionecrose⁷.

Os danos observados neste processo de reparação alveolar vão depender da dosagem da radiação e do momento em que ela é empregada^{8, 9, 10}.

Várias técnicas têm sido empregadas na tentativa de reduzir o dano provocado pela radiação nos tecidos sadios. Um grande número de drogas anti-oxidantes, os agentes radioprotetores, têm sido utilizadas na tentativa de diminuir os efeitos colaterais causados

pela radioterapia na região de cabeça e pescoço. Dentre estas drogas radioprotetoras podemos citar a vitamina E, que é um componente natural das membranas celulares e que possui a propriedade de reagir com os radicais livres formados durante a radiação, protegendo o tecido do dano. Sua ação radioprotetora já foi demonstrada na preservação das criptas do intestino delgado¹¹, no aumento da taxa do processo de reparo do DNA¹² e na hipofunção salivar¹³.

Diante do fato de que a exodontia durante ou após a exposição à radiação terapêutica dos maxilares pode acarretar danos irreparáveis e que a vitamina E apresenta uma ação antioxidante, tivemos como objetivo neste trabalho avaliar se uma suplementação com vitamina E poderia proteger o processo de reparação óssea alveolar de ratos irradiados.

Material e métodos

Para isto foram utilizados 90 ratos (*Rattus norvegicus albinus wistar*) machos, com aproximadamente 90 dias de idade que foram divididos aleatoriamente em 6 grupos experimentais e mantidos durante o período experimental com 20 gramas de ração previamente triturada e água "ad libitum" diariamente. Grupo controle, no qual os animais não sofreram qualquer tipo de tratamento; Grupo vitamina E, que corresponde ao grupo em que os animais receberam tratamento prévio com 360 mg/kg de acetato de alfa tocoferol (vitamina E); Grupo irradiado, grupo no qual os animais receberam uma dose única de 15Gy de radiação X na região de cabeça e pescoço, 72 horas após a exodontia; Grupo vitamina E/irradiado, que corresponde ao grupo de animais que receberam tratamento prévio de 360 mg/kg de acetato de alfa tocoferol (vitamina E) e foram irradiados com dose única de 15 Gy na região de cabeça e pescoço. Pelo fato da vitamina E ser lipossolúvel, esta foi diluída em óleo mineral e, portanto mais dois grupos experimentais foram avaliados, Grupo óleo, no qual os animais receberam apenas o óleo mineral (4ml/kg) e o Grupo óleo irradiado, no qual os animais receberam o óleo mineral (4ml/kg) e foram irradiados com dose única de 15 Gy de radiação X na região de cabeça e pescoço.

A administração da Vitamina E para os grupos Vitamina E e Vitamina E/Irradiado foi realizada em três doses com intervalo de 24 horas, sendo mantido o intervalo de 12 horas entre a última dose de Vitamina E e o procedimento de irradiação. Este mesmo procedimento se repetiu para os animais dos grupos Óleo e Óleo/Irradiado. A administração da vitamina e óleo foi realizada por via enteral, através da intubação com um tubo plástico tipo cateter adaptado, conectado a uma seringa de 3 ml, através da qual os materiais foram administrados. Dessa forma, as soluções foram depositadas diretamente no estômago dos animais.

Todos os animais foram submetidos à extração dentária do incisivo superior do lado

esquerdo três dias antes da irradiação. Previamente à irradiação, todos os animais foram anestesiados, via intramuscular, com cloridrato de ketamina (Dopalen[®]) com dose de 80 mg/kg e xylasina com dose de 8 mg/kg, inclusive aqueles pertencentes aos grupos Controle, Vitamina E e Óleo Mineral para que os animais fossem submetidos aos mesmos estímulos e situações de estresse. A irradiação foi realizada por um acelerador linear, da marca Varian, modelo Clinic 6/100, distância alvo-fonte de 100 cm e campo de 15x30 cm, de modo que permitiu a irradiação de 8 animais ao mesmo tempo.

Para a avaliação da reparação do alvéolo, os animais pertencentes aos tempos de 14, 21 e 28 dias receberam duas doses de marcadores fluorescentes, a primeira de tetraciclina (15 mg/kg, Sigma, USA) e a segunda calceína (15 mg/kg, Sigma, USA). A primeira dose foi administrada após cinco dias da extração dentária e a segunda 3 dias antes do sacrifício para cada grupo nos respectivos tempos. Os animais pertencentes aos tempos de 4 e 7 dias não receberam doses de marcadores fluorescentes, pois o tempo de sacrifício era menor do que o tempo preconizado para administração dos marcadores. Nestes dois grupos, a quantidade de tecido ósseo neoformado foi determinada pela deposição do mesmo no centro do alvéolo. Os animais foram sacrificados nos tempos de 4, 7, 14, 21 e 28 dias com três ratos por grupo, sendo sacrificado a cada tempo de estudo.

As peças contendo o alvéolo dental foram removidas e imediatamente radiografadas para realização da fotodensidade do alvéolo utilizando para isto um aparelho de raios X da marca GE 1000, 10mA e 70kVp, e filmes Kodak de sensibilidade EF. Os dados obtidos foram encaminhados à análise estatística de variância (ANOVA) e teste de Tukey, com nível de significância de 0,05. Após, as peças foram fixadas em formol tamponado 10% durante 72 horas e incluídas em tubo de ensaio em metacrilato 0,5%. Cortes transversais foram obtidos tomando por base a porção mais superior do alvéolo usando um disco de diamante montado em serra de baixa velocidade (South Bay Technology, USA), colados

em lâminas de vidro e desgastados para uma espessura de 50-100 µm. Após a montagem com Entellan® (Merck, Alemanha) as lâminas foram analisadas morfometricamente em microscópio de fluorescência (Leica DMLP, Alemanha), através da contagem de pontos com o uso de uma ocular reticulada (objetiva 40x, PK 8x, Reichert) em cortes preparados por desgaste, e em seguida fotografadas. Os dados obtidos foram submetidos à análise estatística de Mann Whitney com nível de significância de 0,05.

Resultados

No tempo de 4 dias a formação de trabéculas ósseas era bastante incipiente, porém foi possível observar que os Grupos Óleo, Vitamina E e Controle apresentaram maiores quantidades de trabéculas ósseas, não diferindo estatisticamente entre si. O grupo que foi apenas irradiado, apesar de apresentar uma quantidade baixa de osso neoformado, não diferiu estatisticamente do Grupo Controle. Os Grupos Vitamina E/Irradiado e Óleo/Irradiado foram os que apresentaram menores quantidades de trabéculas, não diferindo entre si (tabela 1).

Tabela 1

Grupo	Tempo									
	4 dias		7 dias		14 dias		21 dias		28 dias	
Controle	4,4	AB c	13,6	A b	34	AB a	48,3	A a	50,5	AB a
Óleo	5,6	A c	5,1	B c	26,8	AB b	30	B b	47,7	B a
Óleo Irradiado	0	C c	6,6	AB b	17	B a	10	C a	48,8	B a
Irradiado	1,8	B c	10,3	AB a	4	C b	12,5	C a	14,9	B a
Vitamina E	4	AB c	4	B c	36	A b	50,7	A ab	62,2	A a
Vitamina E irradiado	0	C b	6,8	AB ab	13	B a	18,3	BC a	17,2	B a

No tempo de 7 dias observou-se que o Grupo Controle apresentou a maior

quantidade de trabéculas, não diferindo estatisticamente dos Grupos Óleo/Irradiado, Irradiado e Vitamina E/Irradiado. Os Grupos Vitamina E e Óleo não apresentaram diferença estatisticamente significativa entre si, porém encontraram-se com valores mais baixos que o Grupo Controle (tabela 1).

Em 14 dias foi possível observar que o Grupo Vitamina E apresentou o maior valor de mediana, portanto possuía uma maior quantidade de trabéculas ósseas neoformadas. Os Grupos Controle (Figura 1) e Óleo apresentaram quantidades semelhantes de osso neoformado e não diferiram estatisticamente entre si e em relação aos Grupos Óleo/Irradiado e Vitamina E/Irradiado (Figura 2). Os grupos Óleo/irradiado e Vitamina E/Irradiado não diferiram estatisticamente entre si. O Grupo Irradiado (Figura 3) apresentou um baixo número de mediana, ou seja, de trabéculas ósseas, diferindo estatisticamente dos demais grupos, sugerindo que a radiação interferiu no processo de reparo alveolar e que a Vitamina E e o Óleo apresentaram proteção (tabela 1).



Figura 1



Figura 2



Figura 3

No tempo de 21 dias, os Grupos Controle e Vitamina E apresentaram as maiores quantidades de trabéculas ósseas não diferindo estatisticamente entre si. O Grupo Óleo/Irradiado apresentou diferença estatisticamente significativa do Grupo Óleo, apresentando menor valor de mediana, ou seja, pouca quantidade de trabeculado ósseo. Quando comparado com o Grupo Irradiado, observou-se que estes não diferiram entre si e foram os Grupos que apresentaram a menor quantidade de trabéculas, confirmando a ação deletéria da radiação. O Grupo Vitamina E/Irradiado apesar de não diferir estatisticamente do Grupo Irradiado, apresentou uma maior quantidade de trabéculas ósseas neoformadas e em relação aos Grupos Controle e Vitamina E, o Grupo Vitamina E/Irradiado apresentou menor número de osso neoformado diferindo estatisticamente destes (tabela 1).

No tempo de 28 dias foi possível observar que o Grupo Vitamina E apresentou uma maior quantidade de trabéculas não diferindo estatisticamente do Grupo Controle. O Grupo Controle possui o maior número de osso neoformado em relação aos Grupos Óleo, Óleo/Irradiado, Irradiado e Vitamina E/Irradiado, porém não difere estatisticamente destes.

Quando se avaliou o comportamento de cada grupo em função do tempo observou-se que os grupos apresentaram valores baixos de mediana, ou seja, quantidade

baixa de trabéculas ósseas neo- formadas nos tempos iniciais, sendo estes valores aumentados gradativamente à medida que o tempo de avaliação era aumentado.

Pela análise da densidade do alvéolo pode se observar que os grupos não diferiram entre si nos tempos de 7, 14, 21 e 28 dias (tabela 2). No tempo de 4 dias os grupos Vitamina E e Óleo apresentaram menores valores de densidade, diferindo significativamente dos demais grupos (tabela 2).

Tabela 2

	Controle	Óleo	Vitamina E	Irradiado	O Irradiado	Vit E/Irradiado
4 dias	0,96 (0,04) A	0,76 (0,05) B	0,82 (0,04) B	1,00 (0,06) A	1,02 (0,07) A	1,02 (0,06) A
7 dias	0,83 (0,06) A	0,79 (0,06) A	0,89 (0,04) A	0,84 (0,05) A	0,88 (0,05) A	0,86 (0,04) A
14 dias	0,85 (0,04) A	0,85 (0,06) A	0,92 (0,06) A	0,98 (0,06) A	1,00 (0,06) A	0,96 (0,05) A
21 dias	0,94 (0,05) A	0,96 (0,04) A	0,96 (0,06) A	0,98 (0,07) A	0,93 (0,05) A	0,97 (0,06) A
28 dias	0,93 (0,06) A	0,92 (0,05) A	0,86 (0,05) A	0,93 (0,06) A	0,91 (0,06) A	0,92 (0,04) A

Discussão

De acordo com Raveli et al ^{10,14} e Kurihashi et al ² três dias após a exodontia, o alvéolo encontra-se preenchido por coágulo sanguíneo, com numerosos macrófagos e células inflamatórias crônicas. Já aos 4 dias, Horn et al ¹⁵ observaram formação moderada de trabéculas ósseas. Enquanto que Okamoto e Russo ¹⁶ relataram que aos 4 dias, ao nível do terço apical, foi notada pouca quantidade de osso neoformado. Em nosso estudo, no tempo de 4 dias, todos os grupos apresentaram pouca quantidade de trabéculas ósseas estando semelhante com os achados de Horn et al ¹⁵ e Okamoto e Russo ¹⁶. Em nosso estudo, aos 4 dias, todos os grupos que foram irradiados, independente de tratados ou não, foram os que apresentaram maior atraso no processo de reparo, confirmando o efeito deletério da radiação no organismo.

Huebsch et al. ¹⁷ salientaram que o início da organização do coágulo pode dar-se entre 12 e 23 horas após a cirurgia. A progressão da mineralização tem seu início após o 3º dia de pós-operatório em ratos, ocorrendo a partir das paredes e “fundus” alveolar em direção ao centro¹⁸.

Aos 7 dias, pode-se observar uma evolução no processo de reparo para todos os grupos avaliados. De acordo com Astrand e Carlsson¹⁹ e Sela e Jaffe ²⁰ o padrão normal do reparo alveolar em ratos, uma semana depois da extração, é caracterizado por uma completa desintegração do coágulo sanguíneo primário e sua substituição por elementos do tecido conectivo jovem e grande quantidade de osteoblastos. Raveli et al ¹⁴ relataram que o grupo controle apresentava delicadas espículas ósseas neoformadas rodeadas por numerosos osteoblastos preenchendo os três terços alveolares, enquanto que o grupo irradiado com dose de 1.25Sv apresentava este mesmo padrão ósseo apenas nos terços médio e apical. Em nosso estudo o Grupo Controle também apresentou uma maior quantidade de trabéculas ósseas em relação ao Grupo Irradiado, porém esta diferença não foi significativa. Nos tempos de 4 e 7 dias não foi evidenciado um efeito protetor da

Vitamina E.

De acordo com Lamano Carvalho, Bombonato e Breteganí²¹ aos 14 dias o alvéolo encontra-se igualmente ocupado com tecido conectivo maduro e trabeculado ósseo e nas 3^o e 6^o semanas após o alvéolo estava inteiramente preenchido por osso trabecular espesso.

Os resultados encontrados no tempo de 14 dias para o nosso estudo estão de acordo com os observados por Cordeiro et al²², no qual no grupo Controle evidenciou-se trabéculas ósseas neoformadas espessas, diferentemente do grupo irradiado que apresentou trabéculas esparsas, irregulares e com número reduzido de osteoblastos. Kurihashi et al², também relataram que o Grupo Irradiado apresentava reduzida quantidade de trabéculas em relação ao Controle e que os efeitos da radiação são mais prejudiciais quando a exodontia é realizada algum tempo após à exposição aos raios X. Porém, para Raveli et al¹⁴ o período seguinte ao pós-operatório é um dos mais críticos dentre as fases do processo de reparo, podendo a radiação provocar alterações profundas do ligamento periodontal e de sua capacidade de resposta ao trauma, com reflexos nas demais fases de reparação alveolar. Isto pode ser observado no nosso trabalho, em que os animais pertencentes aos grupos irradiados receberam radiação três dias após a cirurgia.

Comparando com a prática clínica em seres humanos, existe bastante controvérsia a respeito do intervalo de tempo entre a exodontia e a irradiação²³. A extração previamente à radiação é indicada em muitos casos como forma de prevenção da Osteorradionecrose^{24,25,26}. William²⁷ sugeriu um período de espera de 3 a 15 dias para doses de 10 a 20 Gy e 5 a 7 semanas para doses de 50 a 60 Gy. Daly e Drane²⁸ relataram 72 casos de necrose em 304 pacientes, 22 destes casos foram atribuídos à irradiação pré-extração. Assim como na pesquisa de Fujishita⁷ em que a osteíte da radiação ocorreu mais freqüentemente no grupo em que a cirurgia foi realizada após a

irradiação do que no grupo pré-irradiação.

No nosso trabalho a diferença entre o grupo Controle e Irradiado foi significativa, estando o grupo controle com o processo de reparo alveolar bastante avançado. É interessante notar que os grupos Vitamina E/irradiado e Óleo/irradiado apresentaram processo de reparo ósseo alveolar semelhante ao do grupo controle. Neste tempo podemos sugerir um efeito radioprotetor conferido pelo óleo e pela Vitamina E.

Neste estudo o composto de alfa-tocoferol (Vitamina E) foi utilizado devido a sua alta atividade biológica e propriedades antioxidantes. Sua principal função é reagir com os radicais livres peróxido formados em decorrência da radiação, interrompendo a reação em cadeia da peroxidação lipídica que irá promover a morte celular¹³. Portanto, a vitamina E e o óleo administrados oralmente antes da irradiação, foram eficazes para proteção do alvéolo irradiado.

De acordo com Haddad et al ²⁹, Okamoto e Russo ¹⁶ e Magalhães et al ³⁰ a conclusão do reparo ósseo acontece por volta de 21 dias. Diferentemente, Cordeiro et al ²² observaram que aos 28 dias o processo de reparo não havia sido completado, e que o alvéolo encontrava-se parcialmente ocupado por trabéculas ósseas neoformadas. De acordo com Pietrokovski e Massler ³¹ a reparação alveolar é considerada completa quando o alvéolo se encontra preenchido por tecido ósseo neoformado e a crista alveolar remodelada, existindo portanto, um equilíbrio dinâmico osteoblástico-osteoclástico.

No nosso trabalho, no tempo de 21 dias, o processo de reparação óssea alveolar não estava completo, estando os grupos irradiados atrasados em relação aos grupos não irradiados. O grupo Óleo/irradiado apresentou valores semelhantes ao do grupo Irradiado, não diferindo estatisticamente entre si. Já o grupo Vitamina E/irradiado apesar de apresentar uma maior quantidade de trabéculas quando comparado ao grupo irradiado, também não apresentou diferença significativa. No tempo de 28 dias os grupos Vitamina E/irradiado, Óleo/irradiado e Irradiado não diferiram estatisticamente entre si. Nestes

tempos a vitamina E e o óleo não foram eficazes como radioprotetor quanto no tempo de 14 dias. Este fato pode ser devido à eliminação destas substâncias do organismo do animal.

Na densidade radiográfica os grupos não diferiram entre si nos tempos de 7, 14, 21 e 28 dias provavelmente devido à sobreposição de estruturas ósseas na região mensurada e também pelo fato de que o osso, apesar de formado em alguns grupos, não se encontrava totalmente maduro, sendo assim incapaz de absorver radiação X. A diferença por nós encontrada no tempo de 4 dias para o grupo Vitamina E e Óleo pode ser explicada pela ação antioxidante destes compostos neste tempo, pois o ato cirúrgico apenas é capaz de promover a formação de radicais livres.

Conclusão

A partir dos resultados obtidos pode-se concluir que:

- Foi possível observar proteção no processo de reparação óssea alveolar 14 dias após a radiação no grupo irradiado e pré-tratado com Vitamina E e Óleo.

Referências Bibliográficas

1. Chow H, Theodore LP. Oral cavity cancer. In: Steven AL, Theodore LP, editors. Textbook of radiation oncology. Philadelphia: Saunders; 1998; 457-96.
2. Kurihashi T, Iwata H, Nasu M, Yosue T. Experimental study on wound healing of alveolar bone sockets in the rat maxilla after X-ray irradiation. *Odontology*. 2002; 90: 35-42.
3. Daly TE, Drane JB, MacComb WF. Management of problems of the teeth and the jaw in patients undergoing irradiation. *Am J Surg*. 1972; 124: 539-42.
4. Frandsen AM. Effects of roentgen irradiation of the jaws on socket healing in young rats. *Acta Odontol. Scand*. 1962; 20: 307-34.
5. Dotto CA, Mayo J, Cabrini RL, Itoiz ME, Carranza FA Jr. Quantitative study of vascular response in irradiated wounds. *Surg Gynecol Obstet*. 1970; 130: 875-78.
6. Guglielmotti M, Ubios A, Cabrini R. Alveolar wound healing after X-irradiation: a histologic, radiographic, and histometric study. *J Oral Maxillofac Surg*. 1986; 44: 972-76.
7. Fujishita M. Studies on the radiation injury of jaw bone following radiotherapy. *Dent Radiol (Japanese)*. 1980; 20: 237-61.
8. Zach L, Cohen G, Scopp I, Kaplan G. Experimental radio-osteonecrosis in rhesus macaque jaws: therapeutic irradiation dose effect on dental extraction wound healing. *Am. J. Phys. Anthropol*. 1973; 38: 325-30.
9. Sela J, Deutsch D, Bodner L, Bab I, Waschler Z, Muhlrad A. Effect of X-ray irradiation on primary mineralization in rat alveolar bone. *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol*. 1982; 398: 11-18.
10. Raveli D, Martins J, Okamoto T, Chiavani P, Carvalho D. Estudo histomorfológico da cronologia do processo de reparo em feridas de extração dental de ratos expostos à radiação X 24 horas antes do ato cirúrgico. *Jornal Brasileiro de Ortodontia e Ortopedia Maxilar*. 1996; 1: 35-45.
11. Felemovicius I, Bonsack ME, Baptista ML, Delaney JP. Intestinal radioprotection by vitamine E (Alpha-tocopherol). *Ann Surg*. 1995; 222: 504-10.
12. Konopacka M, Widel M, Rzeszowska-Wolny J. Modifying effect of vitamine C, E and beta carotene against gamma-ray-induced DNA damage in mouse cells. *Mutat Res*. 1998; 417: 85-94.
13. Ramos FM, Pontual ML, de Almeida SM, Bóscolo FN, Tabchoury CP, Novaes PD. Evaluation of radioprotective effect of vitamine E in salivary dysfunction in irradiated rats. *Arch Oral Biol*. 2006; 51: 96-101.
14. Raveli D, Ferreira B, Cordeiro R, Okamoto T, Gabrielli M. Influência da radiação X na cronologia do processo de reparo em feridas de extração dental. Estudo histomorfológico em ratos. *Rev Odont USP*. 1990; 4: 119-25.
15. Horn Y, Sela M, Shlomi B, Ulmansky M, Sela J. Effect of irradiation-timing on the initial

- socket healing in rats. *Int J Oral Surg.* 1979; 8: 457-61.
16. Okamoto T, Russo MC. Wound healing following tooth extraction: histochemical study in rats. *Rev Facul Odontol Araçatuba.* 1973; 2:153-69.
 17. Huebsch R, Coleman R, Frandsen A, Becks H. The healing process following molar extraction. I. Normal male rats. *Oral Surg.* 1952; 5: 864-76.
 18. Santos-Pinto R. Mineralização no processo de reparo em feridas de extração dental em cães. Estudo radiográfico e microscópico. Araçatuba, 1964 (Tese - Livre Docência – Faculdade de Odontologia – UNESP).
 19. Astrand P, Carlsson G. Changes in the alveolar process after extraction in the white rat. A histologic fluorescence microscopic study. *Acta Odontol Scand.* 1969; 27: 113-27.
 20. Sela J, Jaffe J. The role of bone remodeling in the healing of extraction socket in rats. *Acta Anat.* 1977; 97: 241-47.
 21. Lamano Carvalho T, Bombonato K, Brentegani L. Histometric Analysis of rat alveolar wound healing. *Braz Dent J.* 1997; 8: 9-12.
 22. Cordeiro R, Ferreira B, Raveli D, Okamoto T. Estudo Histomorfológico da cronologia do processo de reparo em feridas de extração dental de ratos expostos à radiação X no corpo todo. *Rev Odont USP.* 1992; 6: 13-8.
 23. Beumer J, Brady F. Dental management of the irradiated patient. *Int J Oral Surg.* 1978; 7: 208-20.
 24. Starcke E, Shannon I. How critical is the interval between extractions and irradiation in patients with head and neck malignancy? *Oral Surg.* 1977; 43: 333-37.
 25. Cook T. Late radiation necrosis of the jaw bones. *Oral Surg.* 1952; 10: 118-37.
 26. Conn J, Fain W, Farrell G, Sloan R. The prevention of radio-osteomyelitis in the mandible and maxilla. *Surg Gynec Obster.* 1966; 123: 114-16.
 27. William TM. Principles of combining radiation therapy and surgery. In: William TM, James DC, editors. *Radiation oncology.* St Louis: Mosby; 1994; 67-78.
 28. Daly T, Drane J. Prevention and management of dental problems in irradiated patients. *J Am Soc Prev Dent.* 1976; 6: 21-5.
 29. Haddad A, Hetem S, Brandão H, Santos-Pinto R. A tetraciclina no processo de reparo de feridas de extração dental em ratos. *Rev Fac Odontol Araçatuba.* 1965; 1:33-40.
 30. Magalhães A, Okamoto T, Barroso J. Influência da fratura da crista óssea alveolar no processo de reparo, em feridas de extração dental: estudo histológico em ratos. *Rev Assoc Paul Cir Dent.* 1982; 36: 203-12.
 31. Pietrokovski J, Massler M. Residual ridge remodeling after tooth extraction in monkeys. *J Prosthet Dent.* 1971; 26: 119-29