ANÁLISE MICROSCÓPICA E HISTOMÉTRICA COMPARATIVA DA APLICAÇÃO DE UMA PASTA À BASE DE METRONIDAZOL E DA IRRIGAÇÃO COM IODETO DE SÓDIO E PERÓXIDO DE HIDROGÊNIO PARA O TRATAMENTO DE ALVÉOLOS DENTÁRIOS INFECTADOS DE RATOS

MOACYR TADEU VICENTE RODRIGUES

Dissertação apresentada à Faculdade de Odontologia de Bauru da Universidade de São Paulo, como parte dos requisitos para a obtenção do título de Mestre em Odontologia, área de concentração em Estomatologia.

Bauru
2007

ANÁLISE MICROSCÓPICA E HISTOMÉTRICA COMPARATIVA DA APLICAÇÃO DE UMA PASTA À BASE DE METRONIDAZOL E DA IRRIGAÇÃO COM IODETO DE SÓDIO E PERÓXIDO DE HIDROGÊNIO PARA O TRATAMENTO DE ALVÉOLOS DENTÁRIOS INFECTADOS DE RATOS

MOACYR TADEU VICENTE RODRIGUES

Dissertação apresentada à Faculdade de Odontologia de Bauru da Universidade de São Paulo, como parte dos requisitos para a obtenção do título de Mestre em Odontologia, área de concentração em Estomatologia.

Orientador: Prof. Dr. Osny Ferreira Júnior

Bauru
2007

Ficha Técnica:

Moacyr Tadeu Vicente Rodrigues: Concepção, execução, texto, análise estatística.
Prof. Dr. Osny Ferreira Júnior: Concepção, orientação, revisão final.
Prof. Dr. Paulo S. Perri de Carvalho: Concepção, bibliografia, orientação experimental.
Prof. Dr. Gustavo P. Garlet: Consultoria e orientação processamento histológico, morfometria e biologia molecular.
Prof. Dr. Magda Feres (UNG): Identificação microbiológica por DNA-DNA Cheekerboard.
Prof. Dr. Elerson Gaetti Jardim Júnior (FOA-UNESP): Fornecimento do material de inoculação.
Letícia Nery, Renata Teixeira, Danielle Albuquerque, Etiene Munhoz, Camila Cardoso: Auxílio laboratorial e experimental.
Marcus e Ana Amélia Thame: Impressão e encadernação.
Bruno Viscelli, André L. da Silva, Daniele Ceolin e Tânia Cestari: Auxílio técnico-laboratorial e fotomicrografias.

Rodrigues, Moacyr Tadeu Vicente

R618a Análise microscópica e histométrica comparativa da aplicação de uma pasta à base de metronidazol e da irrigação com iodeto de sódio e peróxido de hidrogênio para o tratamento de alvéolos dentários infectados de ratos/ Moacyr Tadeu Vicente Rodrigues. - Bauru, 2007

194p ; il. ; 30cm.

Dissertação (Mestrado)- Faculdade de Odontologia de Bauru-USP

Orientador: Prof. Dr. Osny Ferreira Júnior

Autorizo, exclusivamente, para fins acadêmicos e científicos, a reprodução total ou parcial desta dissertação, por processos fotocopiadores e outros meios eletrônicos.

Assinatura:
Bauru, julho de 2007.

Projeto de Pesquisa aprovado pelo Comitê de Ética em pesquisa em animais da FOB-USP em 29 de outubro de 2004, processo número 23/2004

MOACYR TADEU VICENTE RODRIGUES

22 de junho de 1981	Nascimento em Macatuba-SP
Filiação	Moacyr Vicente Rodrigues Maria de Fátima Duarte Rodrigues
2000-2003	Graduação em Odontologia pela Faculdade de Odontologia de Bauru, Universidade de São Paulo
2002-2003	Bolsista de Iniciação Científica (FAPESP), sob orientação do Prof. Dr. Alberto Consolaro (Patologia), Faculdade de Odontologia de Bauru, Universidade de São Paulo
2004	Prática Profissionalizante junto à Disciplina de Cirurgia da Faculdade de Odontologia de Bauru, Universidade de São Paulo
2005-2007	Curso de Mestrado em Odontologia, Área de Concentração em Estomatologia, Faculdade de Odontologia de Bauru, Universidade de São Paulo

DEDICATÓRIA

A **DEUS**, a força maior do Universo.

Ao meu **PAI Moacyr**, exemplo de caráter, honestidade e superação. Os momentos que passamos nos últimos anos mostrou-nos o quanto temos forças para superar os momentos difíceis e juntos..... sempre venceremos. Amo você, PAI.

À minha **MÃE Fátima**, exemplo de carinho e renúncia a favor dos filhos. A ternura do teu sorriso e a tua disposição sempre me contagiaram. Incansável em contribuir para consolidação dos nossos sonhos. Amo você, MÃE.

Aos meus **IRMÃOS Osmar, Renato e Simone**, exemplos de dignidade e dedicação. Desde pequeno, vocês sempre foram meus grandes ídolos, continuam sendo e sempre serão. Amo vocês!.

À **LIDI**, cujo amor incondicional me cativou desde o início e ao longo dos anos cada vez mais. É este amor que me torna mais forte. Minhas grandes conquistas foram e sempre serão ao teu lado. Você me dá sorte, meu amor! Amo você!

Ao meu **CUNHADO Silvano**, meu quarto irmão. O que fez e faz pela nossa família é imponderável. Tua amizade e confiança são preciosas pra mim.

Aos meus **AVÓS Ana e João (in Memoriam)**, exemplos de luta e honestidade. Estar com você é contagiante, “Madrinha”. Minha maior frustração é não ter tido a honra e o prazer de conviver contigo, mas sei que sempre está comigo, “Padrinho”.

Aos meus **AVÓS Maximina (in Memoriam) e Manoel (in Memoriam)**, onde quer que estejam, sei que zelam por mim.

Aos meus **TIOS Irineu e Nando,** pessoas incríveis, que sabem colocar um sorriso no rosto de alguém. Muito aprendi e aprendo com vocês.

Aos meus Sobrinhos Sarah, Samuel, João e Rafael. Peço desculpas pela falta de tempo.

Ao Sr. Osvaldemir, D. Marilene, Júnior e Poly, sempre presentes em minha vida, agora mais do que nunca. O que fizeram e fazem por mim, jamais esquecerei.

AGRADECIMENTOS ESPECIAIS

Ao meu grande Amigo e Orientador Prof. Dr. Osny Jr., exemplo de seriedade e responsabilidade. Pela amizade, confiança e ensinamentos, o meu muito obrigado!

Ao Prof. Dr. Gustavo Garlet, que além de Professor, tornou-se um grande amigo. Tua participação foi imprescindível para realização deste trabalho. Muito obrigado!

Ao Prof. Dr. Paulo S. P. de Carvalho pela enorme colaboração na orientação deste trabalho, muito obrigado!

Aos Professores das Disciplinas de Cirurgia e Estomatologia: Prof. Eduardo. Prof. Júlio, Prof. Damante, Prof. Chinellato, Prof. Ana Lúcia, Prof. Izabel, muito obrigado por tudo!

À Tânia Cestari, pelas fotomicrografias. Sua paciência e perfeccionismo são exemplares, muito obrigado!

Aos Professores e colaboradores da Biologia Oral: Prof. Carlos, Prof. Gerson, Prof. Rumio, Prof. Flávio, Dani, André, Bruno, muito obrigado!

Ao meu grande "amigo-irmão" Gabriel Ferreira e família. Minha família de "Bauru". Ter vossa amizade sincera é um privilégio. Meu carinho e gratidão à vocês são imensuráveis. Muito Obrigado!

Aos meus amigos do Mestrado em Estomatologia: Letícia, Danielle, Renata, Marta, Gustavo. Saibam que me orgulho muito de fazer parte desta turma. A amizade construída será eterna, estejam certos disso!

Aos colegas do Doutorado em Estomatologia: Fernando, Luis Fernando, Eduardo, Flávio, Cássia, Cláudio, Etiene, "Augusto", Carla, Marcelo Zanda, Melissa, Josiane e Renato.

Aos colegas da prática profissionalizante em Cirurgia: Murilo, Renan, Tânia, Edson, Camila, Manuela, Gabriel Bernini e Marcelo.

Aos amigos dos demais cursos de Pós-Graduação desta Faculdade.

AGRADECIMENTOS

À Faculdade de Odontologia de Bauru, na pessoa do Diretor Prof. Dr. Luiz Fernando Pegoraro.

Aos funcionários da Estomatologia e Cirurgia, Josi, Patrícia, Luciana, Roque, Reinaldo, Fernanda, Roberto e Elza pelo auxílio em todos os momentos.

Aos colegas e funcionários do Serviço de Urgência Odontológica, Mauro, Érika, D. Ana, D. Alice, D. Maria, Regina, Sr. Luis.

Aos demais funcionários desta maravilhosa casa, que durante a minha jornada por estes corredores fizeram algo por mim ou pelos meus pacientes.

Ao Professor Elerson Jardim Júnior, da FOA-UNESP, pela imensa colaboração na realização deste estudo.

À Professora Magda Feres, da UNG, que gentilmente nos auxiliou na detecção dos microrganismos inoculados.

À todos os meus Professores, pois sem eles jamais teria chegado até aqui.

Aos funcionários da Biblioteca pelo auxílio sempre cordial e eficiente.

Aos amigos da XXXIX turma de Odontologia desta casa.

À CAPES, pelo auxílio financeiro.

Aos meus queridos pacientes, motivo maior para minha incansável dedicação à Odontologia. Muito Obrigado!

"O valor das coisas não está no tempo que elas duram, mas na intensidade com que acontecem. Por isso, existem momentos inesquecíveis, coisas inexplicáveis e pessoas incomparáveis"

(Fernando Pessoa)

Metade

Que a força do medo que tenho
não me impeça de ver o que anseio
que a morte de tudo em que acredito
não me tape os ouvidos e a boca
pois metade de mim é o que eu grito
mas a outra metade é silêncio.
Que a música que ouço ao longe
seja linda ainda que tristeza
que a mulher que eu amo seja pra sempre amada
mesmo que distante
porque metade de mim é partida
mas a outra metade é saudade.
Que as palavras que falo
não sejam ouvidas como prece nem repetidas com fervor
apenas respeitadas como a única coisa
que resta a um homem inundado de sentimento
porque metade de mim é o que ouço
mas a outra metade é o que calo
Que essa minha vontade de ir embora
se transforme na calma e na paz que eu mereço
que essa tensão que me corrói por dentro
seja um dia recompensada
porque metade de mim é o que penso
e a outra metade um vulcão.
Que o medo da solidão se afaste
que o convívio comigo mesmo se torne ao menos suportável
que o espelho reflita em meu rosto um doce sorriso
que me lembro ter dado na infância
porque metade de mim é a lembrança do que fui
e a outra metade não sei
Que não seja preciso mais que uma simples alegria
pra me fazer aquietar o espírito
e que o teu silêncio me fale cada vez mais
porque metade de mim é abrigo
mas a outra metade é cansaço
Que a arte nos aponte uma resposta
mesmo que ela não saiba
e que ninguém a tente complicar
porque é preciso simplicidade pra fazê-la florescer
porque metade de mim é platéia
e a outra metade é a canção
E que a minha loucura seja perdoada
porque metade de mim é amor
e a outra metade também.

Oswaldo Montenegro

SUMÁRIO

LISTA DE FIGURAS xv

LISTA DE TABELAS xvii

RESUMO xix

1 INTRODUÇÃO 01

2 REVISÃO E ANÁLISE CRÍTICA DA LITERATURA 05

2.1 Definições, Classificações, Características Clínicas e Microscópicas 07
2.2 Etiopatogenia e Fatores Predisponentes 09
2.3 Prevenção 15
2.4 Tratamento 22

3 PROPOSIÇÃO 33

4 MATERIAL E MÉTODOS 37

4.1 Alveolite Experimental e Tratamentos 39
4.2 Coleta, Processamento e Análise das Amostras 41
4.3 Análise Estatística 42

5 RESULTADOS 57

5.1 Análise Qualitativa 59
5.2 Análise Quantitativa 119
5.2.1 Variável Tecido Ósseo 120
5.2.2 Variável Tecido Conjuntivo 123
5.2.3 Variável Infiltrado Inflamatório 125
5.2.4 Variável Coágulo Sanguíneo 128
5.2.5 Variável Espaços Vazios 129

6 DISCUSSÃO 133

6.1 Da Metodologia 135
6.2 Dos Resultados 140
6.2.1 Variável Tecido Ósseo 140
6.2.2 Variável Tecido Conjuntivo 143
6.2.3 Variável Infiltrado Inflamatório 145
6.2.4 Variável Coágulo Sanguíneo 146
6.2.5 Variável Espaços Vazios 148
6.3 Da Literatura 149

7 CONCLUSÕES 155

ANEXOS 159
REFERÊNCIAS 173
ABSTRACT 191

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Luxação do incisivo superior direito, com sindesmótomo adaptado 45
Figura 2 - Luxação e extração do incisivo superior direito, com pinça (fórceps) adaptada . 45
Figura 3 - Isquemia, com aplicação de solução de adrenalina 1:1000, por 1 minuto 47
Figura 4 - Aspecto do alvéolo após isquemia 47
Figura 5 - Contaminação com secreção purulenta 49
Figura 6 - Aspecto do alvéolo após a contaminação 49
Figura 7 - Presença de pus na entrada do alvéolo, 3 dias após a infecção 51
Figura 8 - Irrigação com iodeto de sódio e peróxido de hidrogênio 51
Figura 9 - Curetagem do alvéolo, com cureta para dentina adaptada 53
Figura 10 - Irrigação com soro fisiológico 53
Figura 11 - Inserção da pasta 55
Figura 12 - Peça obtida para processamento histológico 55
Figuras 13 e 14 - Imagens de cortes histológicos longitudinais do alvéolo de ratos do Grupo I no período de 6 dias pós-exodontia 59, 61
Figuras 15 e 16 - Imagens de cortes histológicos longitudinais do alvéolo de ratos do Grupo I no período de 15 dias pós-exodontia 63, 65
Figuras 17 e 18 - Imagens de cortes histológicos longitudinais do alvéolo de ratos do Grupo I no período de 28 dias pós-exodontia 67, 69
Figuras 19 e 20 - Imagens de cortes histológicos longitudinais do alvéolo de ratos do Grupo II no período de 6 dias pós-exodontia 71, 73
Figuras 21 e 22 - Imagens de cortes histológicos longitudinais do alvéolo de ratos do Grupo II no período de 15 dias pós-exodontia 75, 77
Figuras 23 e 24 - Imagens de cortes histológicos longitudinais do alvéolo de ratos do Grupo II no período de 28 dias pós-exodontia 79, 81
Figuras 24 e 26 - Imagens de cortes histológicos longitudinais do alvéolo de ratos do Grupo III no período de 6 dias pós-exodontia 83, 85
Figuras 27 e 28 - Imagens de cortes histológicos longitudinais do alvéolo de ratos do Grupo III no período de 15 dias pós-exodontia 87, 89
Figuras 29 e 30 - Imagens de cortes histológicos longitudinais do alvéolo de ratos do Grupo III no período de 28 dias pós-exodontia 91, 93
Figuras 31 e 32 - Imagens de cortes histológicos longitudinais do alvéolo de ratos do Grupo IV no período de 6 dias pós-exodontia 95, 97
Figuras 33 e 34 - Imagens de cortes histológicos longitudinais do alvéolo de ratos do Grupo IV no período de 15 dias pós-exodontia 99, 101
Figuras 35 e 36 - Imagens de cortes histológicos longitudinais do alvéolo de ratos do Grupo IV no período de 28 dias pós-exodontia 103, 105

Figuras 37 e 38 - Imagens de cortes histológicos longitudinais do alvéolo de ratos do Grupo V no período de 6 dias pós-exodontia 107, 109
Figuras 39 e 40 - Imagens de cortes histológicos longitudinais do alvéolo de ratos do Grupo V no período de 15 dias pós-exodontia 111, 113
Figuras 41 e 42 - Imagens de cortes histológicos longitudinais do alvéolo de ratos do Grupo V no período de 28 dias pós-exodontia 115, 117

LISTA DE TABELAS

Tabela 1- Média, desvio padrão e mediana da densidade óssea por grupo, em cada período estudado 120
Tabela 2- Diferenças entre grupos, fornecidas pelo teste de Dunn, aos 6 dias 120
Tabela 3- Diferenças entre grupos, fornecidas pelo teste de Tukey, aos 15 dias 121
Tabela 4- Diferenças entre grupos, fornecidas pelo teste de Tukey, aos 28 dias 121
Tabela 5- Diferença entre períodos, fornecidas pelo teste de Tukey, no Grupo I 121
Tabela 6- Diferença entre períodos, fornecidas pelo teste de Tukey, no Grupo II 122
Tabela 7- Diferença entre períodos, fornecidas pelo teste de Dunn, no Grupo III 122
Tabela 8- Diferença entre períodos, fornecidas pelo teste de Tukey, no Grupo IV..... 122
Tabela 9- Diferença entre períodos, fornecidas pelo teste de Tukey, no Grupo V..... 122
Tabela 10- Média, desvio padrão e mediana da densidade de tecido conjuntivo, por grupo, em cada período estudado 123
Tabela 11- Diferença entre grupos, fornecidas pelo teste de Dunn, aos 28 dias 123
Tabela 12- Diferença entre períodos, fornecidas pelo teste de Tukey, no Grupo I 124
Tabela 13- Diferença entre períodos, fornecidas pelo teste de Tukey, no Grupo II 124
Tabela 14- Diferença entre períodos, fornecidas pelo teste de Tukey, no Grupo IV 124
Tabela 15- Média, desvio padrão e mediana da densidade de infiltrado inflamatório, por grupo, em cada período estudado 125
Tabela 16- Diferença entre grupos, fornecidas pelo teste de Dunn, aos 6 dias 125
Tabela 17- Diferença entre grupos, fornecidas pelo teste de Dunn, aos 15 dias 126
Tabela 18- Diferença entre grupos, fornecidas pelo teste de Dunn, aos 28 dias 126
Tabela 19- Diferença entre períodos, fornecidas pelo teste de Dunn, no Grupo III 126
Tabela 20- Diferença entre períodos, fornecidas pelo teste de Dunn, no Grupo IV 127
Tabela 21- Diferença entre períodos, fornecidas pelo teste de Dunn, no Grupo V 127
Tabela 22- Média, desvio padrão e mediana da densidade de coágulo, por grupo, em cada período estudado 128
Tabela 23- Diferença entre períodos, fornecidas pelo teste de Tukey, no Grupo I 128
Tabela 24- Diferença entre períodos, fornecidas pelo teste de Tukey, no Grupo IV 128
Tabela 25- Diferença entre períodos, fornecidas pelo teste de Tukey, no Grupo V 129
Tabela 26- Média, desvio padrão e mediana da densidade de espaços vazios por grupo, em cada período estudado 129
Tabela 27- Diferença entre períodos, fornecidas pelo teste de Tukey, no Grupo III 129
Tabela 28- Resultados do teste de correlação de Spearman (r_s) e o valor de p entre as variáveis analisadas no Grupo I 130
Tabela 29- Resultados do teste de correlação de Spearman (r_s) e o valor de p entre as variáveis analisadas no Grupo II 130

Tabela 30- Resultados do teste de correlação de Spearman (r_s) e o valor de p entre as variáveis analisadas no Grupo III 131
Tabela 31- Resultados do teste de correlação de Spearman (r_s) e o valor de p entre as variáveis analisadas no Grupo IV 131
Tabela 32- Resultados do teste de correlação de Spearman (r_s) e o valor de p entre as variáveis analisadas no Grupo V 131
Tabela 33- Microrganismos identificáveis pelo método Checkerboard DNA-DNA (SOCRANSKY et al.[165], 1994) 138

RESUMO

RESUMO

O processo de reparo em alvéolo infectado de ratos foi avaliado após a utilização de três tipos de tratamento: (1) curetagem e irrigação com soro fisiológico seguida do preenchimento com uma pasta à base de metronidazol a 10%, lidocaína a 2%, menta e carboximetilcelulose, (2) irrigação única com solução de iodeto de sódio a 2% e peróxido de hidrogênio a 3% na proporção 1:1 e (3) irrigação diária, por 3 dias, com solução de iodeto sódio a 2% e peróxido de hidrogênio a 3% na proporção 1:1. Foram utilizados 75 ratos que constituíram os seguintes grupos: Grupo I: alvéolo não infectado (grupo controle positivo); Grupo II: alvéolo infectado sem nenhum tratamento; Grupo III: alvéolo infectado tratado com irrigação única de solução de iodeto de sódio a 2 % e peróxido de hidrogênio a 3% na proporção 1:1; Grupo IV: alvéolo infectado tratado com irrigação diária, por 3 dias, de solução de iodeto de sódio a 2 % e peróxido de hidrogênio a 3% na proporção 1:1; Grupo V: alvéolo infectado submetido à curetagem, irrigação com soro fisiológico e preenchimento com pasta à base de metronidazol a 10% e lidocaína a 2%, carboximetilcelulose e menta. Os animais, em número de 5 em cada grupo foram sacrificados aos 6, 15 e 28 dias após a exodontia do incisivo superior e as peças obtidas analisadas em microscopia óptica. Os resultados foram submetidos à análise qualitativa e quantitativa e evidenciaram melhor reparo nos grupos tratados em relação ao grupo sem tratamento. Com base nos resultados foi possível concluir que: os grupos III, IV e V apresentaram melhores condições de reparo frente ao grupo II, porém diferentes significantemente ao grupo I; o grupo V apresentou os melhores resultados quanto à neoformação óssea nos períodos de 15 e 28 dias, sendo uma opção interessante a ser considerada para o tratamento da alveolite.

Palavras-chave: Alvéolo seco, Metronidazol, Iodeto de sódio, Peróxido de hidrogênio, Cirurgia bucal.

INTRODUÇÃO

1 INTRODUÇÃO

Uma das complicações mais comumente presentes após a extração de dentes permanentes é conhecida como alveolite. O termo “dry socket” (alvéolo seco) foi utilizado por CRAWFORD[1],1896, primeiro autor a descrever a doença. Desde então, as peculiaridades desta doença ainda suscitam o interesse de muitos pesquisadores, a começar pelo fato do alvéolo dentário se diferenciar de outras cavidades ósseas (CARVALHO; OKAMOTO[2], 1978). O alvéolo é uma cavidade virtual, forrada por tecido conjuntivo periodontal, gerando respostas desfavoráveis quando em contato com certos materiais, não observadas em outras regiões, como apontam estudos realizados por SAAD NETO et al.[3], 1975, CARVALHO[4], 1977.

São vários os termos utilizados na literatura para nominar esta complicação: “alveolite”, “alvéolo seco”, “osteíte alveolar”, “osteíte localizada”, “alveolalgia”, “alveolite seca dolorosa”, “alvéolo séptico”, “alvéolo necrótico”, “osteomielite localizada”, “alveolite fibrinolítica” e outras denominações (BLUM[5], 2002). BLUM[5], 2002, utiliza o termo “osteíte alveolar” em seu artigo de revisão, mostrando que não há concordância na terminologia utilizada pelos pesquisadores. Na maioria dos casos, o termo empregado é “alvéolo seco” (dry socket). BIRN[6], 1973, utiliza o termo “alveolite fibrinolítica”, que talvez seja o mais adequado, por exprimir uma característica marcante na etiopatogenia da doença (TORRES-LAGARES et al.[7], 2005).

A alveolite é considerada uma complicação pós-exodôntica, que geralmente se instala 3 a 4 dias após a cirurgia. Clinicamente, o alvéolo apresenta-se vazio ou com restos necróticos, com odor desagradável e com sintomas incontroláveis com analgésicos. A incidência das alveolites varia de 2 a 4% das exodontias, porém especificamente nas extrações de dentes semi-irrompidos com história pregressa de pericoronarite, este número chega a 25% CARVALHO; POI[8], 1989. Outros estudos relatam entre 3 a 4% nos casos de extrações de dentes irrompidos, podendo variar de 1 a 45% após a exodontia de terceiros molares inferiores (ROOD; MURGATROYD[9],1979, BARCLAY[10], 1987, FRIDRICH; OLSON[11], 1990, ROZANIS; SCHOFIELD; WARREN[12],1977, LILLY et al.[13], 1974, SCHOW[14], 1974).

Até os dias atuais, a alveolite ainda gera muita discussão quanto a sua etiopatogenia, ainda não totalmente conhecida, mas a literatura atribui sua ocorrência a certos fatores, entre o quais podemos citar: infecções periodontais, periapicais e principalmente as pericoronárias pré-existentes (NITZAN[15],1983); contaminação intensa da boca (MACGREGOR; HART[16], 1970, BORTHEN et al.[17],1987); suprimento sanguíneo reduzido no alvéolo; aumento da atividade fibrinolítica no coágulo; trauma alveolar intenso durante a exodontia; idade avançada e enfermidades sistêmicas debilitantes (BIRN[6], 1973, KRUGER[18],1984). Outros fatores são considerados predisponentes tais como o uso de contraceptivos e fumo (LILLY et al.[13], 1974, CATELLANI et al.[19], 1980, SWEET; BUTLER[20],1979). A faixa etária mais acometida está entre 30 e 40 anos, especialmente entre as mulheres (MACGREGOR[21],1968, JENSEN[22], 1978).

Mesmo com os procedimentos preventivos, ainda existem casos de alveolite em pacientes com ausência de sinais que possam predispor ou causar a doença, o que faz autores até questionarem um possível envolvimento de fatores genéticos com a doença (BLUM[5], 2002). Já os tratamentos curativos das alveolites têm sido considerados procedimentos empíricos, baseados em experiências pessoais, provavelmente devido à própria complexidade da etiopatogenia desta doença (SUMMERS; MATZ[23], 1976).

Apesar de conhecida há muito tempo, a alveolite ainda merece estudos profundos sob vários aspectos e, apesar de rara, talvez nunca consiga ser completamente eliminada (HERRMANN; BAEZA[24], 1984). Diante desta realidade, a análise criteriosa dos tratamentos tópicos torna-se necessária, buscando um protocolo que surta melhor efetividade para o tratamento de nossos pacientes.

REVISÃO E ANÁLISE CRÍTICA DA LITERATURA

2 REVISÃO E ANÁLISE CRÍTICA DA LITERATURA

2.1 Definições, Classificações, Características Clínicas e Microscópicas

CRAWFORD[1], 1896, descreveu pela primeira vez uma complicação pós-exodôntica que ele chamou de "alvéolo seco", caracterizada por uma desintegração do coágulo sanguíneo intra-alveolar 2 a 3 dias após a exodontia. O alvéolo, vazio, apresentava as paredes ósseas desnudas e sensíveis, recoberto por uma camada amarelo-acinzentada constituída por tecido necrótico e indutos. A dor intensa, por vezes era irradiada da maxila para as regiões orbitária e frontal e dos alvéolos mandibulares para a região temporal. Halitose, linfadenopatia regional, hipertermia local e astenia também foram descritas.

Alguns autores, observando diferenças peculiares em quadros de alveolite, dividiram esta doença em tipos. VIANA[25], 1958 classifica a alveolite em dois tipos: alveolite supurada ou hiperplásica e alveolite seca. A alveolite supurada é caracterizada pela presença de tecido de granulação hipertrófico, com pus em pequena quantidade, dor pouco pronunciada e mau hálito. A propriamente dita ou alvéolo seco, caracteriza-se por um alvéolo não preenchido por coágulo, com paredes ósseas expostas 2 a 3 dias após a exodontia e restos necróticos presentes originam odor desagradável. HANSEN[26], 1960 descreve um terceiro tipo, a "alveolitis simplex", caracterizada por perda acidental do coágulo e ausência de dor, além dos tipos "alveolite seca dolorosa" e "alveolite granulomatosa" compatíveis, respectivamente, com os tipos alveolite seca e hiperplásica descritas por VIANA[25], 1958. GONÇALVES[27], 1970, classifica a alveolite em três tipos: "alveolite marginal superficial"; "alveolite supurativa ou purulenta" e "alveolite seca", classificação também utilizada por HERMESCH et al.[28], 1998. Na alveolite marginal, a mucosa peri-alveolar apresenta-se inflamada e recoberta parcialmente por tecido de granulação e dolorosa à mastigação. Na alveolite supurativa, o coágulo está infectado e recoberto por uma membrana verde-acinzentada, podendo ainda conter fragmentos dentários ou seqüestros ósseos. A dor parece ser de intensidade média, e febre pode também estar presente. Na alveolite seca, as paredes ósseas alveolares estão expostas, ressecadas, com

perda total ou parcial do coágulo, de cor escurecida e de odor fétido. A dor é intensa, lancinante, quase sempre irradiada e contínua, que não cessa com uso de analgésicos. Hipertermia local e enfartamento ganglionar também podem ser encontrados neste tipo de alveolite.

De maneira semelhante, HERRMANN; BAEZA[24], 1984, também classificam a alveolite em dois tipos: alveolite seca e alveolite úmida, compatíveis com os quadros de alveolite seca e purulenta, respectivamente, descritas por GONÇALVES[27], 1970.

OIKARINEN[29], 1989, classificou a doença em alveolite verdadeira e alveolite não específica. A alveolite verdadeira apresenta sintomas típicos da alveolite seca, com necessidade de acompanhamento profissional. Já na alveolite não específica, mais comumente obeservada, a dor é um sintoma presente entre o terceiro e quarto dia pós-exodontia, mas sem necessidade de cuidados profissionais.

BLUM[5], 2002, TORRES-LAGARES et al.[7], 2005, em trabalhos de revisão, sugerem uma definição para alveolite*: **"dor pós-operatória e ao redor do alvéolo, que aumenta em severidade em algum período entre 1 e 3 dias após a extração, acompanhada pela perda parcial ou total do coágulo no interior do alvéolo, com ou sem halitose"***.

SASAKI; OKAMOTO[30], 1968, afirmam que o sintoma mais importante da alveolite é a dor, variando de freqüência e intensidade, podendo estar acompanhada de outros sintomas como cefaléia, insônia e vertigens. CALHOUN[31], 1971, acrescenta ainda o trismo como sintoma freqüente, involuindo de 10 a 40 dias, se não houver propagação da infecção (osteomielite).

CAFLIN[32], 1936, VIANA[25],1958 caracterizam a alveolite como um quadro inflamatório que retarda o processo normal de reparo alveolar. FAILLO[33], 1948, relata microscopicamente a presença de um infiltrado celular fagocitário, células inflamatórias, células gigantes, bactérias e necrose óssea, na qual os fragmentos ósseos podem ser expelidos, sob a forma de seqüestros ou fagocitados por células gigantes. BIRN[6], 1973, observou quadro microscópico semelhante, além de necrose da lâmina dura, com processo inflamatório estendendo-se para espaços medulares e por vezes ao periósteo, com inflamação do tecido conjuntivo da mucosa adjacente, representando,

dessa forma, um quadro microscópico típico de osteomielite. AMLER[34], 1973, ao examinar biópsias de quadros de alveolite em humanos, observou degradação do coágulo, com dissolução de eritrócitos e fibrinólise. Depósitos de hemossiderina podem também foram vistos nos estádios iniciais, assim como ausência de tecido de granulação organizado.

Infelizmente, a literatura é repleta de denominações, classificações e descrições para a alveolite, podendo levar inclusive à inconsistência quanto aos critérios de diagnóstico. Esta falta de padronização dificulta não somente os modelos de estudo, como também estudos do tipo revisão sistemática, pela impossibilidade de se estabelecer comparações entre os estudos (BLUM[5], 2002).

2.2 Etiopatogenia e Fatores Predisponentes

A alveolite verdadeira é caracterizada pela perda prematura parcial ou total do coágulo formado no interior do alvéolo pós-extração, a qual deve ser distinguida de outras condições: hipovascularização do osso alveolar, causada por distúrbios vasculares; distúrbios hematológicos; osteonecrose induzida por radioterapia; osteopetrose; doença de Paget; displasia cemento-óssea ou outros quadros em que não há formação de coágulo no interior do alvéolo (BLUM[5], 2002, VEZEAU[35], 2000).

Estudos clínicos e experimentais têm observado o aumento na atividade fibrinolítica local como principal fator na etiopatogenia da alveolite (BIRN[36], 1970, BIRN[37], 1972, BIRN; MYHRE-JENSEN[38], 1972, BIRN[6], 1973).

BIRN[6], 1973, defende que a lise parcial ou total e destruição do coágulo é causada por mediadores liberados durante a inflamação por uma ativação direta ou indireta do plasminogênio no sangue. Quando mediadores são liberados pelas células do osso alveolar após o trauma, o plasminogênio (depositado na rede de fibrina assim que esta é formada) é convertido em plasmina, resultando na quebra do coágulo por desintegração da fibrina. Esta conversão é consumada na presença de pró-ativadores celulares ou plasmáticos e outros ativadores. Estes ativadores têm sido classificados recentemente como diretos (fisiológicos) e indiretos (não fisiológicos) e ainda sub-classificados de acordo com suas origens como ativadores intrínsecos ou

extrínsecos (VEZEAU[35], 2000). Os ativadores intrínsecos são originados dos componentes do plasma, enquanto os extrínsecos originados fora do plasma. Os ativadores intrínsecos diretos incluem o ativador Fator XII-dependente ou Fator Hageman-dependente e a Uroquinase, que são mediados por leucócitos. Os ativadores extrínsecos diretos incluem ativadores de plasminogênio tissulares e ativadores de plasminogênio endoteliais. Os ativadores de plasminogênio tissulares são encontrados na maior parte dos tecidos, inclusive o osso alveolar (BIRN[6], 1973). Os ativadores indiretos incluem substâncias tais como estreptoquinase e estafiloquinase, que são produzidas pelas bactérias e ligam-se ao plasminogênio para formar um complexo ativador que depois transforma outras moléculas de plaminogênio em plasmina. Isto fortalece a teoria do envolvimento dos microorganismos no desenvolvimento da alveolite. SERRATI et al.[39], 2006, estudaram os ativadores e inibidores de plasminogênio, após biópsias em pacientes com alveolite. Os autores propõem que fragmentos ósseos, dentários ou contaminação bacteriana no interior do alvéolo estimulam monócitos e macrófagos. Em seguida, há a liberação de citocinas (TNF-α, IL-1) que irão aumentar ação do uPA (ativador de plasminogênio tipo uroquinase) e do PAI-1 (inibidor da ativação de plasminogênio tipo 1). Com isso, haverá lise do coágulo pela ativação de plasminogênio uPA-dependente e pelo deslocamento da vitronectina PAI-1-dependente do seu receptor de uPA, que enfraquece a interação entre macrófagos e a matriz provisional, imprescindível para a organização inicial do tecido de granulação dentro do alvéolo.

Já a dor é atribuída à formação de cininas localmente no alvéolo. Tem-se mostrado que as cininas ativam as terminações nervosas aferentes primárias, as quais já poderiam ter sido sensibilizadas previamente por outros mediadores inflamatórios e outras substâncias algógenas, e, em concentrações de 1 ng/ml elas já produzem dor intensa (BIRN[6], 1973, BLUM[5], 2002). A plasmina também está envolvida na conversão das calicreínas em cininas na medula óssea alveolar. Assim, a presença da plasmina pode dar uma possível explicação para os dois traços significativos da alveolite, chamados dor nevrálgica e desintegração do coágulo. BIRN[6], 1973, verificou um aumento na atividade fibrinolítica em alvéolos com alveolite quando comparado com alvéolos normais. Ele postulou que: “A alveolite fibrinolítica acontece quando a

fibrinólise ou outra atividade proteolítica dentro e ao redor do alvéolo for capaz de desorganizar o coágulo".

Embora todas as teorias descritas sobre a etiopatogenia das alveolites ainda precisem ser firmemente estabelecidas, evidências sugerem que existe uma interação complexa entre trauma local excessivo e invasão bacteriana. Essa associação culmina com a formação da plasmina e consequentemente com a fibrinólise no interior do alvéolo (CARVALHO et al.[40],1982, BLUM[5], 2002). CATELLANI[41], 1979, postulou que os pirógenos secretados pelas bactérias são ativadores indiretos da fibrinólise *in vivo*. Este autor estudou a eficácia destes pirógenos no tratamento de doença tromboembólica, injetando estes produtos por via intravenosa. Fato interessante é que a alveolite não se instala antes do primeiro dia pós-operatório. A explicação é que o coágulo sanguíneo contém anti-plasmina que deve ser consumida pela plasmina antes que a desorganização do coágulo ocorra (BLUM[5], 2002).

As extrações cirúrgicas que envolvem confecção de retalho e odontossecção com algum grau de osteotomia também têm sido referidas como fatores predisponentes da alveolite (LILLY et al.[13], 1974). BIRN[6], 1973, considera que o trauma durante a extração, assim como a curetagem enérgica danifica as células do osso alveolar, causando inflamação da medula óssea alveolar e conseqüente liberação de mediadores celulares para o alvéolo, onde podem desencadear atividade fibrinolítica, aumentando-se as chances da instalação de uma alveolite. Tal fato é evidenciado por estudos em que cirurgiões menos experientes obtêm maior incidência de complicações após exodontia de terceiros molares não irrompidos em relação aos cirurgiões mais experientes, sendo a alveolite a complicação mais comumente observada nestes estudos (SISK et al.[42], 1986, LARSEN[43],1992, JERJES et al.[44], 2006). Outro fato interessante foi observado por AL-KHATEEB et al.[45], 1991, os quais verificaram relação entre o motivo da extração e a incidência de alveolite. Encontraram 21,9% de incidência de alveolite nos casos em que a exodontia era considerada terapêutica (presença de infecções e cáries) frente à 7,1% nas exodontias profiláticas (assintomáticas).

A presença de restos dentários e ósseos no interior do alvéolo também foi levantada como sendo uma possível causa da alveolite (BIRN[6], 1973, SERRATI et al.[39], 2006). SIMPSON[46], 1969, demonstrou em estudo histológico em macacos que tais fragmentos são comumente observados em qualquer exodontia e que não necessariamente causam complicações, muito embora promovam inflamação e um atraso na cronologia do reparo alveolar.

KRUGER[18], 1984, associava o pobre suprimento sanguíneo local com o aumento da incidência de alveolite nas extrações de molares inferiores. Porém esta informação é incompatível com os resultados de BIRN[6], 1973, que demonstrou que a região de molares inferiores é uma das mais ricamente vascularizadas da mandíbula. Já os vasoconstrictores, presentes nos anestésicos locais, também foram considerados como fatores alternativos na etiopatogenia da alveolite. Esta afirmação também foi refutada, pois extrações realizadas sob anestesia geral sem infiltração local, também desenvolveram alveolite (BLUM[5], 2002). SAAD NETO et al.[47], 1982, ao estudarem a influência da irrigação do alvéolo de ratos com soluções anestésicas encontradas no mercado, observaram que estes compostos não induziam alveolite, mas causavam atraso na cronologia de reparo. TISIRLIS; LAKOVIDIS; PARISSIS[48], 1992, também constataram que pacientes que recebiam anestesia intraligamentar não apresentaram maior incidência de alveolite em relação aos pacientes anestesiados exclusivamente por bloqueio regional.

A qualidade da higiene bucal e conseqüente contaminação alveolar também é um fator considerado importante para a formação de um quadro de alveolite. Esta relação foi suportada por relatos desta doença em pacientes com pobre higiene bucal, infecção local pré-existente como pericoronarite e doença periodontal avançada (PENARROCHA et al.[49], 2001, RUD[50], 1970).

BROWN; MERRILL; ALLEN[51], 1970, verificaram a presença de *Streptococcus α e β-hemolíticus* em material coletado de alvéolos dentários humanos. VIDEAU; BLANCHARD; SEBALD[52], 1973, encontraram 70% de microrganismos aeróbios e 30% de anaeróbios estritos compondo a flora bucal. Em contrapartida, INGHAM et al.[53], 1977 observaram que os anaeróbios estritos excederam os aeróbios, correspondendo à 72% do total isolado em diversas regiões da boca. ROZANIS; SCHOFIELD; KOGON[54], 1976, observaram atraso na cronologia de reparo alveolar em alvéolos de animais

inoculados com a associação entre *Actinomyces viscosus* e *Streptococcus mutans*.

NITZAN; SPERRY; WILKINS[55], 1978 mostrou uma possível relação entre microrganismos anaeróbios (predominantes na pericoronarite) com a etiologia da alveolite. Este autor também observou uma alta atividade fibrinolítica nas culturas do anaeróbio *Treponema denticola*, que também é encontrado na doença periodontal. Além disso, a alveolite quase não ocorre durante a infância, um período em que este microrganismo ainda não colonizou a boca. D'ANTONIO[56], 1984, isolou microrganismos gram negativos anaeróbios estritos, como o *Bacterioides fragilis*, presentes em 100 % dos alvéolos infectados de ratos. Destacou ainda que as bactérias anaeróbias periodontopatógenas são microrganismos potencialmente desencadantes da alveolite. MITCHELL[57], 1986, identificou algumas bactérias periodontopatógenas produtoras de enzimas com atividade fibrinolítica como o *Porphyromonas gingivalis*, e o *Fusobacterium nucleatum.* Apesar de concordar com o papel das bactérias anaeróbias na alveolite, AWANG[58], 1989, achou inconsistente a relação entre os sinais clínicos da doença e o padrão de atividade típico destes microrganismos como vermelhidão, edema, febre e formação de pus. Acredita ainda que as características clínicas das alveolites mais comumente observadas seja resultado de uma ação indireta de tais bactérias.

MELO JÚNIOR et al.[59], 2002, para estudar o efeito antimicrobiano de alguns fitoterápicos para o tratamento da alveolite, em modelo experimental de alvéolos infectados de ratos, detectaram: *Enterococos, Streptococcus viridans* entre outros *Streptococcus, Bacillus corineforme, Proteus vulgaris, Pseudomonas aeruginosa, Citrobacter freundii e E. coli* proveniente do material biológico intra-alveolar.

Os estrógenos, assim como os agentes pirógenos e certas drogas ativam indiretamente o sistema fibrinolítico, e por isso acredita-se que estes hormônios contribuam para a ocorrência da alveolite por potencializar a lise do coágulo sanguíneo (CATELLANI et al.[19], 1980). Estes autores também relataram que a atividade fibrinolítica parece ser mais baixa nos dias 23 a 28 do ciclo menstrual. Porém, em mulheres que não faziam uso de contraceptivos orais, não houve constatação que diferentes fases do ciclo menstrual tivessem

relação com maior ou menor predisposição à alveolite (BLUM[5], 2002). Já o uso de contraceptivos orais tem mostrado relação direta com a incidência de alveolite, a começar pela observação da incidência entre homens e mulheres em trabalhos conduzidos antes da década de 1960 e em estudos realizados após a década de 1970. Após 1970, houve popularização do uso de contraceptivos orais, e a partir desta data, observou-se maior incidência de alveolite entre as mulheres (COHEN; SIMECEK[60], 1995, SCHOW[14], 1974, SWEET; BUTLER[61], 1977, SWEET; BUTLER[62], 1978). CARVALHO; OKAMOTO[63], 1981, em estudo experimental em ratas observaram que o medicamento interferia na organização do coágulo e na fase de proliferação celular, com reabsorção da cortical óssea alveolar. Um interessante estudo prospectivo, controlado e randomizado mostrou incidência mais alta de alveolite entre as mulheres fazendo uso de anticoncepcionais em relação aos homens (CHAPNICK; DIAMOND[64], 1992). GARCIA et al.[65], 2003, observaram em extrações de terceiros molares inferiores de mulheres entre17 e 45 anos, 11 % de alveolite em usuárias e 4 % em não usuárias de contraceptivos orais.

Outro estudo observou um aumento de alguns fatores da coagulação, dentre eles, os fatores II, VII, VIII e X e ainda o plasminogênio em mulheres usuárias de contraceptivos orais (YGGE et al.[66],1969).

O fumo também é um fator considerado predisponente à instalação da alveolite. SWEET; BUTLER[20], 1979, mostraram que em um total de 400 terceiros molares extraídos, aqueles pacientes que fumavam 10 cigarros por dia tiveram 4 a 5 vezes mais chance de apresentar alveolite se comparados aos não fumantes (12% contra 2,6%). Esta incidência aumenta para mais 20% caso fume 20 cigarros por dia e mais 40% para aqueles pacientes que fumaram no dia da cirurgia, ou no primeiro dia pós-operatório.

MONACO et al.[67], 1999, verificaram em seu estudo que havia diferença estatisticamente significante entre hábitos nocivos como fumo e álcool e complicações pós-operatórias como dor e febre. Além disso, constataram maior incidência de alveolite em pacientes com idade igual ou superior a 18 anos, considerando o avanço da idade como um fator predisponente, fato também observado por CHIAPASCO; CRESCENTINI; ROMANONI[68], 1994.

O ato de fumar contribui para a introdução de substâncias estranhas que podem agir como contaminantes na ferida cirúrgica. A nicotina, cotinina, monóxido de carbono, entre outras, são citotóxicas à varias linhagens de células e consequentemente inibem o processo de reparo (GROSSI et al.[69], 1997). A nicotina, droga ativa no fumo aumenta a adesividade plaquetária, aumentando o risco de trombose microvascular e isquemia periférica conforme observaram SILVERSTEIN[70], 1992, além de inibir proliferação de fibroblastos e macrófagos. O monóxido de carbono forma carboxi-hemoglobina no sangue, resultando em decréscimo no transporte de oxigênio e alterações no endotélio vascular, provocando endarterites obliterantes (LAWRENCE et al.[71], 1984). Há também a liberação de catecolaminas endógenas, levando à diminuição na perfusão aos tecidos (CRYER et al.[72], 1976).

Já o calor gerado pela queima do tabaco também não parece ser um fator significante na etiopatogenia da alveolite. Usuários de Narguilé, tipo de cachimbo em que a fumaça é resfriada ao passar pela água ou líquidos próprios antes de ser aspirada, não apresentaram diferenças significantes em relação à incidência de alveolite quando comparados à usuários de cigarros. Acredita-se que a quantidade de contaminantes, variáveis de acordo com o tipo de tabaco, o tipo da fonte de chama, a sucção e as substâncias inaladas, sejam os fatores mais importantes na manifestação da alveolite nos afeiçoados por este hábito (AL-BELASY[73], 2004). Para este autor, as alterações sistêmicas do uso do tabaco são os pontos mais significativos para explicar a maior incidência de alveolite nos pacientes fumantes, assim como observaram SILVERSTEIN[70], 1992, LAWRENCE et al.[71], 1984, CRYER et al.[72], 1976.

2.3 Prevenção

Para a prevenção de uma doença, especialmente quando se trata de uma seqüela pós-operatória, princípios básicos precisam ser considerados. O levantamento da história médica e odontológica do paciente, exame físico e exames laboratoriais pertinentes são considerados premissas básicas para a eleição de uma cirurgia. Os achados que indiquem riscos maiores em manifestar doenças ou complicações devem ser ponderados. A manutenção de uma cadeia asséptica durante o procedimento, indicação correta da técnica

cirúrgica e correta execução da técnica são princípios que devem ser respeitados para evitar complicações. BLUM[5], 2002, sugere alguns fatores inerentes ao paciente considerados de risco para o desenvolvimento da alveolite: experiência anterior da doença; impacções ósseas profundas em terceiros molares inferiores; pobre higiene oral; histórico recente de pericoronarite, gengivite ulcerativa ou doença ativa associada ao dente a ser extraído; fumo (especialmente acima de 20 cigarros ao dia); uso de contraceptivos orais e pacientes imunocomprometidos.

Para a prevenção da alveolite, têm-se estudado basicamente agentes antifibrinolíticos, antibióticos, analgésicos, antissépticos, ou associações destes compostos. O uso de antifibrinolíticos visa evitar a lise do coágulo sanguíneo. O ácido tranexâmico oral em forma tópica (0,5 mg), agente antifibrinolítico local, não reduziu a incidência de alveolite (23% no grupo controle frente a 22% no grupo experimental), mas este fracasso não foi verificado com outro antifibrinolítico, o PEPH (éster propílico do ácido para-hidroxibenzóico). Para este composto, obteve-se uma porcentagem de 24 % no grupo controle frente a 0% no grupo experimental, porém com significativos efeitos secundários (GARCÍA MURCIA; PENARROCHA DIAGO[74], 1994).

A utilização de agentes de suporte ao coágulo, como o ácido polilático, dificultam sobremaneira a lise, indicando o seu uso na prevenção de quadros de alveolite. Nos estudos iniciais encontrou-se uma taxa de alveolite de 2% no grupo experimental contra 18,1% do grupo controle. Em estudos posteriores, associou-se o ácido polilático à clorexidina, levando curiosamente a uma taxa de 23,6% no grupo experimental frente à 13,6 no grupo controle (BLUM[5], 2002, HOOLEY; GOLDEN[75], 1995).

Em irrigações pós-exodontia, utilizando-se diferentes quantidades de soro fisiológico, notou-se que quanto maior a quantidade de soro utilizada (25 ml, 175 ml e 350 ml), menores as taxas de alveolite (10,9%, 5,7% e 3,2%), respectivamente; sendo que de 175 para 350 ml a diferença não foi considerada significante (SWEET; BUTLER; DRAGER[76], 1976, BUTLER; SWEET[77], 1977). A utilização de curativos analgésicos também tem sido aplicada com sucesso na redução dos casos de alveolite. Porém uma boa parte destes agentes apresenta eugenol em sua composição, o que leva a um atraso no processo de reparo (BLOOMER[78], 2000).

O uso de antibióticos na prevenção da alveolite também tem sido fonte de muitos estudos. ARCHER[79], 1939, buscou reduzir a incidência de alveolite após 773 exodontias de molares e pré-molares inferiores, aplicando tabletes compostos de sulfanilamida e sulfatiazol, conseguindo resultados favoráveis. HUEBSCH[80], 1958, sugeriu a produção de pequenas perfurações nas paredes alveolares, objetivando redução na incidência de alveolite. SWANSON[81], 1966, com a intenção de reduzir a incidência de alveolite, estudou a utilização intra-alveolar de esponjas de gelatina embebidas em tetraciclina, neomicina e bacitracina pós-exodontia de terceiros molares inferiores. Ao comparar com o grupo controle (sem tratamento), observou uma redução na ocorrência de alveolite de 37,5 para 3 %.

Com o objetivo de prevenir a instalação do problema, GONÇALVES[27], 1970, aconselha: evitar intervenções em pacientes debilitados; ser rigoroso quanto à esterilização e desinfecção; evitar extrações em pacientes com lesões gengivais agudas; utilizar anestesia por bloqueio regional; executar extrações rápidas evitando uso demasiado de brocas; evitar projeção de corpos estranhos no interior do alvéolo; e curetagem de lesões periapicais.

Um estudo duplo cego utilizando cloridrato de tetraciclina (Acromicina) e placebo foi desenvolvido por HALL; BILDMAN; HAND[82], 1971, aplicando a droga impregnada em Gelfoam em um lado e placebo no outro, após exodontias de terceiros molares inferiores simetricamente posicionados. A incidência de alveolite foi de 7% no grupo tratado e 19% no grupo controle. Já GOLDMAN et al.[83], 1973, utilizaram com metodologia semelhante a lincomicina impregnada em Gelfoam. Os resultados mostraram incidência de 1,1% no grupo tratado e 7,8% no grupo controle, mostrando superioridade na eficácia em relação a outros agentes empregados na época.

Pesquisando a ação da sulfanilamida e sulfatiazol num estudo duplo cego MACGREGOR; HUTCHINSON[84], 1975, encontraram melhores resultados nos grupos tratados em relação ao controle, mas, segundo os autores não foram efetivos na redução do edema e da dor após a remoção de terceiros molares.

DAVIS; BUCHS; DAVIS[85], 1981, aplicaram tetraciclina associada à gelatina granular, após 860 exodontias de terceiros molares inferiores. Destes, apenas 23 (2,67%) desencadearam alveolite.

JULIUS et al.[86], 1982, utilizaram Gelfoam saturada com Terra-Cortril (solução oftálmica composta por terramicina, oxitetraciclina HCL, Cortril e acetato de hidrocortisona) após exodontia de terceiros molares inferiores, atingindo incidência de alveolite de 6,6% no grupo em que o medicamento foi empregado e de 28,8% no grupo controle. RUTLEDGE; MARCOOT[87], 1984, fez um estudo com metodologia semelhante, no qual conseguiu 1% de incidência de alveolite, quando da aplicação deste mesmo medicamento.

OKAMOTO; SOLER; BARROSO[88],1983, avaliou o processo de reparo em álveolos dentários de ratos na presença de uma esponja de polivinil álcool, associada a antibióticos e hemostáticos. Após análise microscópica, observaram inflamação aguda, e que o material permitia o desenvolvimento de tecido ósseo em seus poros, indicando seu uso em cirurgia bucal, apenas com indicação para hemostasia intra-óssea.

FRIDRICH; OLSON[11], 1990, compararam a aplicação de lincomicina hidroclorídrica (Lincocin) e Gelfoam, oxitetraciclina associada ao Terra-Cortril e Gelfoam e, Gelfoam e solução salina, após exodontia de terceiros molares inferiores. Os autores observaram menor incidência de alveolite nos grupos tratados, sendo 11,4% no grupo lincomicina, 12,9% no grupo tetraciclina e 16,4% no grupo controle.

TRIEGER; SCHLAGEL[89], 1991, avaliou clinicamente o uso de Gelfoam saturado em clindamicina tópica logo após a exodontia, obtendo resultados que, somados àqueles encontrados em outros relatos, reforçam o papel de bactérias anaeróbias como fator etiológico e a clindamicina, por ter ação antianaeróbio, pode reduzir sua incidência.

ROOD; MURGATROYD[9], 1979, utilizaram o metronidazol como agente antimicrobiano sistêmico para a avleolite e concluíram que o uso profilático desta droga demonstrou ser um método simples e efetivo para sua prevenção. Dos 555 pacientes que receberam 200 mg de metronidazol, apens 6 (1%) apresentaram alveolite e nos 541 indivíduos cuja prescrição foi apenas o placebo 23 (4,2%) desenvolveram alveolite. Sob o ponto de vista de redução da dor e agilização no processo de reparo, os melhores resultados foram

obtidos por TURNER[90], 1982, GRANDINI; D'AVENIA; BORGIOLI[91], 1984, com metodologia cirúrgica de rebatimento de retalho, remoção de tecido necrótico e restos de coágulo do interior do alvéolo.

Estudo realizado por BARCLAY[10], 1987, em pacientes com risco de pericoronarite não mostrou efeito significante quanto ao uso do metronidazol comparado ao placebo na prevenção de dor e alveolite. Diferentes resultados podem ser vistos em um estudo clínico randomizado, duplo-cego realizado por MITCHELL[57], 1986, no qual o tinidazol foi comparado com um grupo controle na prevenção de infecção pós-operatória. Foi observada uma redução significante de infecção no grupo em que o tinidazol foi utilizado. O autor ainda preconiza o uso deste antibiótico no pós-operatório de casos de impacção óssea. A prescrição de metronidazol 400mg duas ou três vezes ao dia, por 5 dias, como profilaxia de infecções pós-operatórias foi analisada por LLOYD; EARL[92], 1994. Após exodontias de terceiros molares inferiores, os autores não observaram diferença estatisticamente significantes entre os grupos. Em contrapartida, PIECUCH; ARZADON; LIEBLICH[93], 1995, verificaram redução significante nos índices de infecção após exodontias de terceiros molares com impacção óssea quando os pacientes receberam profilaxia antibiótica pré-operatória, embora não obtivessem o mesmo resultado em dentes com impacção de tecido mole apenas.

MONACO et al.[67], 1999, verificaram que a prescrição de amoxicilina no pós-operatório não desempenhou um papel significante na prevenção da alveolite. POESCHL; ECKEL; POESCHL[94], 2004, também não verificou resultados favoráveis na prevenção de alveolite ao utilizar amoxicilina associada ao ácido clavulânico ou clindamicina no pós-operatório de terceiros molares inferiores.

Já a associação da penicilina com o clavulonato somado à bochechos com clorexidina 0,12% no pré, trans e pós-operatório mostraram resultados favoráveis na redução da incidência de alveolite (20,9 % no grupo com clorexidina; 8,9 % no grupo clorexidina associado ao antibiótico e 23,7% no grupo controle com irrigação com soro fisiológico (DELILBASI; SARACOGLU; KESKIN[95], 2002).

Algumas combinações de drogas, de utilização tópica também têm sido estudadas com proposta de prevenir a instalação de alveolites.

CARVALHO; OKAMOTO; SANCHES[96], 1975, avaliaram o processo de reparo em alvéolos dentários de ratos, infectados ou não, após aplicação de cones de Apernyl (ácido acetilsalicílico, éster propílico de ácido p-hidroxibenzóico e excipiente). Após análise microscópica, concluíram que este material provocou retardo na cronologia do reparo alveolar, além de não combater efetivamente à infecção alveolar, portanto, os autores não indicaram tal material para a profilaxia da alveolite. BIRN[37], 1972, havia observado, em contrapartida, bons resultados clínicos contra dor e fibrinólise utilizando este composto.

SYRJÄNEN; SYRJÄNEN[97], 1981, utilizaram profilaticamente o tri-iodometano após exodontias em humanos, verificando diminuição de complicações pós-operatórias, inclusive alveolite, além de ser compatível com o processo normal de reparo, conforme constatado microscopicamente. Estes autores, no mesmo ano, publicaram um estudo histológico em humanos no qual comparavam o Alvogyl à uma nova droga combinada (ácido propil-hidroxibenzóico, iodofórmio, cincaína, ácido tranexâmico, óleo de menta e excipiente) embebida em Gelfoam, em relação ao processo de reparo alveolar. No grupo tratado com Alvogyl foi observado deficiência na formação de tecido conjuntivo e persistência de tecido de granulação, fibrina e células gigantes. Já o grupo com a nova composição teve características bastante aceitáveis e similares ao grupo controle (SYRJÄNEN; SYRJÄNEN[98], 1981).

CARVALHO; POI; GARCIA JÚNIOR[99], 1992, ao compararem o Alveoliten e Alveosan como proposta de aplicação pós-exodontia para os casos de alto risco, observaram que o Alveoliten mostrou discreta melhora em relação ao processo de reparo quando comparado ao Alveosan e com o grupo controle (alvéolos infectados de ratos sem tratamento).

PANKHURST; LEWIS; CLARK[100], 1994 estudaram a aplicação profilática de um curativo intra-alveolar para reduzir complicações pós-operatórias em pacientes HIV soro-positivos. O curativo era composto de clortetraciclina, aspirina e anestésico local e aplicado imediatamente após a exodontia em 25 dos 50 pacientes estudados. Não houve alterações no grupo tratado, enquanto 7 dos 25 pacientes do grupo controle apresentaram complicações, dentre elas, 4 foram alveolite. Os pacientes que apresentaram complicações passaram por exame bacteriológico, irrigação do alvéolo com clorexidina 0,2% e terapêutica via oral com 600 mg de metronidazol/dia por 3

dias, reforçando a importância do emprego profilático de curativos nestes pacientes, apontando a necessidade de estudos na tentativa de se estabelecer um curativo genérico para a prevenção da alveolite.

Um antisséptico que têm mostrado eficácia na prevenção da alveolite é o colutório à base de digluconato de clorexidina a 0,12%. Alguns estudos mostraram importante redução na incidência de alveolite após exodontia de terceiros molares inferiores (LARSEN[101], 1991, RAGNO; SZKUTNIK[102], 1991). Apesar de em alguns estudos verificarem uma eliminação de quase 95% das bactérias salivares por parte deste antisséptico, demonstrou-se também que os 5% restantes ainda são capazes de produzir uma infecção (SCHIOTT et al.[103], 1970).

Todavia, BERWICK; LESSIN[104], 1990, testando o efeito da clorexidina 0,12% como bochecho pré-operatório e como irrigação imediata pós-extração, não encontraram vantagens em relação ao grupo controle com soro fisiológico. Trabalho este, contestado por LARSEN[105], 1990, afirmando que o controle foi inadequado e que as conclusões não foram válidas, além de discutir a confiabilidade da metodologia. Um estudo de revisão meta-analítico sobre o emprego da clorexidina na prevenção de alveolite após exodontia de terceiros molares inferiores, realizado por CASO; HUNG; BEIRNE[106], 2005, mostraram que bochecho único, feito apenas antes da cirurgia não reduziu significantemente a incidência de alveolite. Já a utilização pré-operatória no dia da cirurgia e por vários dias no pós-operatório reduziu significantemente a incidência de alveolite.

TORRES-LAGARES et al.[107], 2006, realizaram um estudo randomizado, duplo-cego, no qual analisou a efetividade da aplicação intra-alveolar de um gel bioadesivo à base de clorexidina 0,2 %, após a exodontia de terceiros molares não irrompidos, comparado a um gel placebo. Os resultados mostraram incidência de alveolite de 11% no grupo experimental e 30% no grupo controle, sendo esta redução estatisticamente significante.

RODRIGUES et al.[108], 2006, em estudo microscópico em ratos, mostraram redução na incidência de alveolite em alvéolos dentários de ratos previamente isquemiados com solução de adrenalina 1:1000 por 1 minuto, após o uso de pasta à base de metronidazol 10% e lidocaína 2%, lanolina

como veículo e menta como aromatizante, sugerindo o seu emprego profilático em casos de alto risco.

HEDSTRÖM; SJÖGREN[109], 2007, fizeram um estudo de revisão sistemática sobre métodos preventivos para alveolite. Os resultados mostraram que existe uma grande variação nos modelos e na qualidade dos estudos randomizados envolvendo prevenção de alveolites. Para a maioria dos métodos preventivos, as evidências inexistiram ou foram inconclusivas. Apenas o tratamento local com tetraciclina e bochechos com clorexidina 0,12% no pré e no pós-operatório por 7 dias obtiveram relevância clinicamente significante após exodontia de terceiros molares inferiores. Contudo os autores também sugerem o uso cuidadoso da tetraciclina, pois existem relatos de hipersensibilidade e toxicidade sistêmica em alguns estudos (ALEXANDER[110], 2000, HEDSTRÖM; SJÖGREN[109], 2007).

2.4- Tratamento

Muitos foram os materiais e técnicas desenvolvidos para o tratamento da alveolite ao longo dos anos. SCHROFF; BARTELS[111], 1929, utilizavam irrigação com solução salina aquecida, perborato de sódio em pó, gaze com iodofórmio, prescrição de codeína e irrigação com solução concentrada de perborato de sódio. Já a utilização de uma pasta para aplicação intra-alveolar com o auxílio de gaze, foi preconizada por PELL[112], 1934, composta de ácido acetil salicílico, bálsamo do Peru, eugenol, benzoato de sódio e lanolina como veículo.

Para alveolite hiperplásica, VIANA[25], 1958, indica a remoção de resíduos intra-alveolares por curetagem, seguida de sutura para proteção do coágulo, tratamento que por sua vez também foi preconizado por JENSEN[22], 1978. Já para o alvéolo seco, o autor recomenda o uso de guaiacol ou eugenol glicerinado, ou ainda, pastas destes compostos associados ao óxido de zinco e introduzidas no alvéolo com o auxílio de gaze, com objetivo único de aliviar a dor. O autor também aconselha o uso da terramicina em pó, após a limpeza do alvéolo e irrigação com solução fisiológica a 37°C. VERRI; CAMPOS; SANTINI[113], 1978, sugerem o tratamento cirúrgico como de eleição para a

alveolite granulomatosa, estando contra-indicado na alveolite seca, para não estender a infecção ao osso alveolar.

Para SCHOFIELD; WARREN; ROZANIS[114], 1980, o tratamento sugerido era simples e paliativo. Consistia no debridamento, lavagem com solução salina seguida de curativo com gaze impregnada com iodofórmio a 5% e eugenol.

MACGREGOR[115], 1967, entrevistou 127 clínicos, questionando-os sobre a terapêutica empregada nos casos de alveolite. A maioria destes clínicos fazia uso de antibioticoterapia sistêmica (67 deles com penicilina) e utilizavam curativos com oxido de zinco e eugenol, neomicina, entre outros produtos. MAINOUS[116], 1974, relatou um caso clínico com uma tardia e severa reação tipo corpo estranho em decorrência da aplicação de pasta de óxido de zinco e eugenol para tratamento da alveolite.

Devido sua etiopatogenia não totalmente conhecida até o momento, um tratamento específico e eficiente também ainda não foi apresentado (BLUM[5], 2002). O combate à ação de microorganismos tem sido o caminho mais considerado pelos pesquisadores, e, dentre estes, os anaeróbios ocupam um lugar de destaque (NITZAN; SPERRY; WILKINS[55], 1978, BERWICK; LESSIN[104], 1990, LARSEN[101], 1991, BONINE[117], 1995, KUPFER[118], 1995).

A microflora bacteriana normal da boca compreende especialmente bactérias anaeróbias, explicando assim a maior prevalência destes microrganismos nas infecções odontogênicas, dentre eles *Streptococcus* facultativos*, Porphyromonas* e *Prevotella* (bacilos gram negativos anaeróbios estritos), *Peptostreptococos* (cocos gram positivos aneróbios estritos) e *Fusobacterium* (bacilos gram negativos anaeróbios estritos), segundo NEWMAN[119], 1984, BRESCO-SALINAS et al.[120], 2006.

O metronidazol (2-metil-5-nitroimidazol-1-etanol) é um nitroimidazol, atuante na inibição da síntese e na degradação do DNA microbiano foi primeiramente utilizado para o tratamento de infecções causadas por *Trichomonas vaginalis* e no tratamento de infecções por *Entamoeba histolytica* e *Giardia lamblia* (INGHAM; SELKON; HALE[121], 1975). SHINN[122],1962, relatou a recuperação de uma paciente com gengivite ulcerativa, portadora de tricomoníase vaginal, tratada com metronidazol.

O metronidazol foi preconizado por ser um medicamento cujas propriedades vêm ao encontro das medidas necessárias para o controle da microbiota anaeróbia presente na alveolite (BIRN[6], 1973, ROOD; MURGATROYD[9], 1979).

GOLOMB et al.[123], 1984, propuseram-se a desenvolver um sistema de liberação controlada de metronidazol no interior de bolsas periodontais, com avaliação *in vitro* e *in vivo*. Os resultados mostraram que embebido em etilcelulose, o metronidazol é liberado com ação comprovada no interior da bolsa periodontal por 3 dias.

KAZIRO[124], 1984, em seu experimento duplo cego, analisou o efeito do metronidazol, da arnica montana e de um placebo, na prevenção das complicações pós-cirúrgicas. Os resultados mostraram maior efetividade do metronidazol no controle da infecção e consequentemente da dor, na prevenção do edema e na promoção do reparo. O antibiótico era administrado por via oral, na dosagem de 400 mg, duas vezes ao dia.

MITCHELL[125], 1984, investigou a eficácia de uma pasta à base de metronidazol a 10% aplicada topicamente, para o tratamento da alveolite. Utilizou a carboximetilcelulose como veículo, também sendo usada como placebo, ambos aromatizados com menta. Foram avaliados 55 pacientes, sendo 26 tratados e 29 controles. Cura mais rápida foi verificada quando da utilização da pasta em relação ao controle.

Dois anos após, MITCHELL[57], 1986, definiu as propriedades do curativo ideal para a alveolite, tendo as seguintes características: (1) promover um rápido e efetivo alívio da dor; (2) não ser irritante aos tecidos vizinhos; ser absorvível ou incorporado; (4) permitir íntimo contato com o tecido ósseo; (5) ser antisséptico; (6) ser estável aos fluídos bucais; (7) não deve sofrer alterações de volume em contato com o sangue e saliva; (8) ser de fácil aplicação; (9) o tratamento deve ser realizado em uma única visita preferencialmente; e (10) apresentar baixo custo. Ainda neste trabalho, o autor investigou o tratamento da alveolite em 151 pacientes com o uso de uma pasta de colágeno (fórmula K), aplicada após a irrigação com soro fisiológico. Dos 151 pacientes, 100 receberam a pasta de colágeno e os demais receberam o tratamento com pasta de óxido de zinco e eugenol. Os resultados mostraram um resultado favorável para o uso da pasta de colágeno e redução da dor no

período de 1 a 4 dias. MITCHELL[126], 1988, sugeriu o uso de nitroimidazoles no tratamento e prevenção da alveolite, em virtude do evidente envolvimento das bactérias anaeróbias estritas na etiologia da doença. Sugeriu ainda a utilização desta droga na forma de pó, fazendo referência à aplicação da tetraciclina em pó, embora MOORE; BREKKE[127], 1990, encontraram reação tipo corpo estranho ao utilizar a tetraciclina em pó associada ao ácido polilático e atribuiram tal achado às micropartículas insolúveis do medicamento, além das características hidrofóbicas do polímero. Com isso, previnem quanto a utilização de antibióticos na forma de pó em extrações recentes.

BOYES-VARLEY; CLEATON-JONES; LOWNIE[128], 1988, pesquisaram o efeito de uma combinação de drogas para aplicação tópica após exodontia em macacos, bem como seu comportamento no processo de reparo alveolar. Esta composição era formada por dois agentes antifibrinolíticos (ácido propil-hidroxibenzóico e ácido tranexâmico), um anti-séptico local (tri-iodo metano), um anestésico local (cincaína clorídrica), um antibacteriano (metronidazol) e excipiente. Os resultados mostraram que esta combinação aplicada topicamente nos alvéolos dos macacos, agiu de forma compatível com o processo normal de reparo alveolar.

CARVALHO[129], 1989, observou em alguns espécimes, restos de material nas proximidades do epitélio e células gigantes ao utilizar o Alveosan® (ácido acetil salicílico, bálsamo do Peru, eugenol e lanolina como veículo) para tratar alvéolos infectados de ratos. Na presença de Alveoliten® (óxido de zinco, iodofórmio, paramonoclorofenol, resina branca e excipiente) foi relatada a presença de infiltrado inflamatório agudo no tecido conjuntivo circunjacente (CARVALHO; ARAÚJO; POI[130], 1990, CARVALHO; POI; GARCIA JÚNIOR[99], 1992).

MARIANO[131], 1991, analisou o efeito da Rifocina “M” associada ou não ao Gelfoam sobre o processo de reparo em alvéolos infectados de ratos, concluindo que o grupo tratado apenas com o medicamento apresentou reparação acelerada em comparação com os demais produtos experimentados, também apresentando resultados clinicos interessantes (MARIANO; OLIVEIRA FILHO; COSTA[132],1994).

MEIRA[133], 1993, estudou a eficácia da aplicação tópica de associações entre triancinolona e antimicrobianos em alvéolos infectados de ratos. Os resultados mostraram-se melhores no grupo em que apenas a limpeza cirúrgica e irrigação com soro fisiológico foi empregada, pois o grupo tratado mostrou deficiência na formação óssea e retardo significativo na cronologia de reparo alveolar.

Tanto o uso sistêmico quanto tópico de antibióticos para o tratamento da alveolite também têm sido descritos. ROOD; DANDFORD[134], 1981, empregaram o metronidazol na dosagem de 400 mg ao dia por 5 dias para o tratatamento da alveolite, obtendo bons resultados, inclusive em relação ao alívio da dor. PANKHURST; LEWIS; CLARK[100], 1994, prescreveram o metronidazol na dosagem de 200mg 3 vezes ao dia, por 3 dias para o tratamento de pacientes HIV soropositivos acometidos pela alveolite.

POI[135], 1994, analisaram a pasta utilizada em humanos por MITCHELL[125], 1984, após aplicação em tecido subcutâneo de ratos. Neste ensaio, a composição estudada foi metronidazol a 10%, lidocaína a 2%, carboximetilcelulose como veículo e menta como aromatizante. Concluiu-se que a pasta apresentava características que indicam sua utilização tópica.

De acordo com BETTS et al.[136], 1995, o curativo ideal para o preenchimento do alvéolo deveria ser: bactericida, antifibrinolítico, analgésico e contribuir para a reparação alveolar. Um fator relevante para os autores é a manipulação durante o tratamento, pois a limpeza e o próprio curativo inevitavelmente intensificam a dor. Os autores comentam a necessidade de técnicas para instrumentação destas lojas ósseas com o mínimo de desconforto, acompanhada por um imediato e duradouro alívio da dor. Desse modo, os autores acreditam que um gel de lidocaína a 2% seja útil nestas situações, promovendo analgesia rápida nas terminações nervosas logo após a instrumentação, sem efeitos colaterais, conforme mostrado em seus resultados.

POI et al.[137], 1998 estudaram a influência da pasta à base de metronidazol e lidocaína no processo de reparo em alvéolos infectados de ratos. Neste estudo, foram analisados quatro grupos: I- Alvéolo não infectado; II- Alvéolo infectado sem tratamento; III- Alvéolo tratado por limpeza cirúrgica com cureta e irrigação com soro fisiológico; IV- Limpeza cirúrgica com cureta,

irrigação com soro fisiológico e preenchimento do alvéolo com pasta à base de metronidazol 10% e lidocaína 2%, utilizando lanolina como veículo e menta; V- Limpeza cirúrgica com cureta, irrigação com soro fisiológico e preenchimento do alvéolo com pasta à base de metronidazol 10% e lidocaína 2%, utilizando carboximetilcelulose como veículo e menta. A partir da análise dos resultados do Grupo I, foram observadas as mesmas características já descritas por OKAMOTO; RUSSO[138], 1973, CARVALHO; OKAMOTO[139], 1987, ou seja, a presença de tecido conjuntivo neoformado rico em fibroblastos e bastante vascularizado nas proximidades das paredes alveolares dos terços alveolares estudados (apical, médio e cervical), logo aos 6 dias pós-operatórios. Em contrapartida, um elevado número de polimorfonucleares neutrófilos foi notado no grupo II (alveolite sem tratamento), além de as paredes ósseas sofrerem intensa reabsorção, com presença de células multinucleadas, fatos relatados em outras pesquisas (CURY et al.[140], 1983, CARVALHO; ARAÚJO; POI[130], 1990). Já os achados do GRUPO III (curetagem + soro) são concordantes com os de CARVALHO[129], 1989, MARIANO[131], 1991. O tratamento empregado neste grupo (Grupo III) pouco favorece o processo de reparo ao ser comparado a outros métodos, talvez, segundo ele, por necessitar a alveolite de uma terapêutica medicamentosa local que impeça a proliferação bacteriana e proteja as paredes alveolares, fato anteriormente observado por ERICKSON; WAITE; WILKISON[141], 1960. BRESCO-SALINAS et al.[120], 2006, em sua recente revisão sobre infecções odontogênicas, acredita que sempre que existir contaminação, a limpeza cirúrgica e a antibioticoterapia são mandatórias. Porém, a limpeza cirúrgica é contra-indicada por alguns autores, do ponto de vista clínico, pela possibilidade de exacerbar o processo infeccioso (ABRÃO[142], 1981, KRUGER[18], 1984).

Para o tratamento com pastas, a curetagem e irrigação são consideradas indispensáveis, pois remove os restos necróticos do alvéolo para permitir adequada proteção das paredes alveolares com os medicamentos específicos (CARVALHO; OKAMOTO; BARBOSA[143], 1991). É importante destacar que não foi observada, nos dois grupos em que as pastas curativas foram utilizadas (Grupos IV e V), a presença de intenso infiltrado inflamatório junto ao material no interior do alvéolo, ao contrário do relatado por CURY et al.[140], 1983, CARVALHO; ARAÚJO; POI[130], 1990, além de apresentarem um

reparo mais adiantado, sobretudo no Grupo V. O mesmo Grupo V (pasta "B", com carboximetilcelulose como veículo), apresentou em alguns casos tecido conjuntivo neoformado pouco organizado com moderado número de linfócitos e macrófagos. Nos terços médio e apical dos espécimes do grupo V (carboximetilcelulose), o tecido conjuntivo neoformado exibiu trabéculas ósseas delgadas intercaladas por outras espessas. Esta mesma pasta empregada no grupo IV foi estudada clinicamente por SILVA et al.[144], 2006, mostrando também bons resultados para o tratamento da alveolite, incluindo redução significativa da dor e ausência de efeito adverso local e/ou sistêmico.

POI at al.[145], 2000, estudaram novamente a pasta à base de metronidazol, lidocaína 2%, carboximetilcelulose e menta associados ao ascorbosilane C (Ascorbyl methylsilanol pectinate) a 5%, tendo como propriedades principais: redutor de radicais livres; protetor da membrana celular e regenerador dos tecidos cutâneos, além de favorecer a síntese de colágeno e elastina. Com base nos resultados, foi possível concluir que a pasta foi eficaz no tratamento da infecção e não interferiu na cronologia normal do processo de reparo, em modelo experimental de alvéolos dentários infectados de ratos.

Em virtude dos experimentos demonstrando o papel das bactérias anaeróbias nas infecções bucais, entre elas a alveolite, algumas combinações anti-septicas tópicas capazes de liberar grande quantidade de oxigênio nascente, parece ser eficaz no combate a tais microrganismos. Um exemplo destas combinações é o iodeto de sódio e o peróxido de hidrogênio. O peróxido de hidrogênio é um composto instável que se dissocia facilmente em oxigênio molecular e água. A solução utilizada terapeuticamente é a solução de peróxido de hidrogênio a 3%. Ao entrar em contato com o tecido, o oxigênio é liberado e a ação germicida ocorre. É este mecanismo de efervescência que promove a limpeza das feridas, removendo detritos (GOODMAN; GILMAN[146], 1973). SASAKI; OKAMOTO[30], 1968, utilizaram para o tratamento dos alvéolos infectados de ratos: Alveolex; cânfora e peróxido de hidrogênio; sulfa-antibiótico; e curetagem seguida de sutura, encontrando resultados melhores com a curetagem e sutura em relação ao reparo alveolar, embora a associação sulfa-antibiótico foi mais eficaz no combate à infecção. O grupo tratado pela

cânfora e água oxigenada apresentou resultados intermediários, apresentando uma intensa reação tipo corpo estranho.

Um tratamento utilizado experimentalmente em cães por ZHANG et al.[147], 1983, foi a limpeza do alvéolo com algodão embebido em peróxido de hidrogênio a 3%, introdução de gaze iodoformada acrescida de uma pasta produzida pela dissolução de benzocaína em óleo de cravo e pó de sulfatiazol, por 4 dias. Após análise histológica, concluíram que esta pasta provocava um acentuado retardo no reparo e que a sulfa em pó originava reação de corpo estranho.

Apesar de reais as controvérsias na literatura sobre o efeito bactericida do peróxido de hidrogênio, mas diferentes autores vêm utilizando esse anti-séptico para o controle de gengivites e periodontites. SCHNEIDER; FRANKE[148], 1989, realizaram testes clínicos aplicando peróxido de hidrogênio 3% para tratar gengivites e periodontites, verificando bons resultados nas gengivites.

Os efeitos do peróxido de hidrogênio sobre a bacteremia após extrações dentárias foram avaliados por YAMALIK; YUCETAS; ABBASOGLU[149], 1992, que encontraram redução nos níveis sanguíneos de microrganismos, especialmente anaeróbios. Estes autores também encontraram bons resultados quando da utilização de PVP-I.

Um estudo *in vitro* sobre a susceptibilidade a agentes antimicrobianos das cepas de *Pseudomonas e Staphylococcus* isolados de feridas, foi realizado por CAUFIELD; ALLEN; CHILDERS[150], 1986, evidenciando que a solução de peróxido de hidrogênio a 1% foi eficaz contra estes microrganismos.

MRZLIKAR[151], 1990, atendendo 122 pacientes com dor pós-extração, tratou seus alvéolos com peróxido de hidrogênio a 6 %, conseguindo alívio da dor em todos os pacientes, necessitando de 1 a 8 sessões de irrigação.

Devem ser consideradas as alterações causadas pelo peróxido de hidrogênio quando aplicado sobre as mucosas, segundo ROTSTEIN et al., 1993 e sobre tecido ósseo (RAMP et al.[152], 1987). Para RAMP et al.[152], 1987, o peróxido de hidrogênio apresenta efeitos danosos sobre o osso, inibindo metabolismo de glicose e síntese de colágeno no osso. Os autores discutem a

necessidade de outros estudos analisando concentrações e tempos de exposição diferentes, além de investigações especificamente na região bucal.

ZIED et al.[153], 2005, avaliaram microscopicamente o processo de reparo alaveolar em ratos após tamponamento com gaze embebida em peróxido de hidrogênio a 3% por 2 minutos, seguido de sutura. Os autores concluiram que este composto foi um fator complicador do processo de reparo alveolar.

Já os compostos à base de iodo provavelmente ainda são os anti-sépticos mais eficazes em utilização. Seu espectro germicida inclui todas as formas de patógenos vegetativos, bactérias, vírus, fungos e protozoários. Até mesmo os esporos são eliminados quando da longa exposição ao iodo. O elemento iodo é viável (como sais de sódio ou potássio para aumentar solubilidade) em soluções aquosas ou como tintura (com etanol 50%). Os iodetos, em geral, não são inibidos pela presença de matéria orgânica, não são corrosivos e têm toxicidade muito baixa em comparação ao seu poder germicida. Reações alérgicas são pouco encontradas (GOODMAN; GILMAN[146], 1973, NEIDLE; YAGIELA[154], 1989).

O iodeto de sódio é um agente germicida, com atividade anti-séptica longa em feridas contaminadas e, dependendo da sua concentração e pH, as soluções tornam-se mais ou menos bactericidas (RODEHEAVER et al.[155],1976). A concentração do iodeto regula o equilíbrio do iodo dissolvido entre sua forma livre e complexada. Aumentando a concentração de iodeto, há diminuição da quantidade de iodo livre na solução, sendo que o nível de iodo livre é que determina sua atividade anti-séptica.

A combinação de substâncias à base de iodo com peróxido de hidrogênio pode trazer algumas vantagens. MARUNIAK, et al.[156], 1992, avaliaram o efeito de três soluções para bochechos sobre o desenvolvimento de placa e gengivite, dentre elas uma solução contendo peróxido de hidrogênio e PVP-I. Seus resultados clínicos mostraram que a combinação dos compostos apresentaram diferentes efeitos dos exibidos por cada um dos compostos separadamente. Confirmando os achados de SABATH[157], 1968, CAUFIELD; ALLEN; CHILDERS[150], 1986, CLARK et al.[158], 1989, a combinação PVP-I e peróxido de hidrogênio exerceram efeitos bactericidas sinergísticos contra bactérias periodontopatógenas, permitindo que MARUNIAK et al.[156], 1992,

concluíssem que existe um efeito de redução marcante da placa dentária e gengivite com o uso da combinação iodo-peróxido de hidrogênio.

TOY[159], 1980 avaliou a eficiência de um composto protetor alveolar à base de iodeto e timol associado ao "Dentalone®". Composto com propriedades germicida e anestésica, foi considerado efetivo sobre *staphylococcus aureus*. O autor sugere o uso desta pasta, descreve a forma de utilização, mas não apresenta resultados que demonstrem sua efetividade.

Embora a maioria dos autores concorde que é melhor prevenir a alveolite que tratá-la, até o momento nenhum método isolado de prevenção ou tratamento alcançou sucesso ou aceitação plena, embora a maioria dos clínicos continue a utilizar "métodos próprios", muitas vezes na forma de antimicrobianos tópicos, utilizados em outras infecções bucomaxilofaciais, comumente sem quaisquer estudo científico que comprove tal eficácia para o tratamento da alveolite (BLUM[5], 2002). Um exemplo seria a utilização da irrigação utilizando-se iodeto de sódio a 2% associado com peróxido de hidrogênio a 3%, utilizado no tratamento de pacientes hospitalizados com osteorradionecrose, devido a radioterapia, apresentando os melhores resultados clínicos frente à outros tratamentos, inclusive o debridamento cirúrgico (SOUZA; BARBOSA[160], 1991, BIAZOLLA; CASTRO; PINTO[161], 1996). Esta associação, por sua propriedade anti-anaeróbio, mostrou-se eficaz em áreas infectadas por estes microrganismos (WENSTROM; LINDHE[162], 1979). Também tem ação física, na remoção de detritos e restos necróticos, podendo eliminar a necessidade da limpeza cirúrgica da área (BIAZOLLA; CASTRO; PINTO[161], 1996).

A escassez de estudos sobre esta solução irrigadora associada aos resultados contraditórios dos estudos, inviabiliza o estabelecimento de uma opinião concreta sobre a real efetividade deste composto (SOUZA; BARBOSA[160], 1991, MARIANO[163], 1995, BIAZOLLA; CASTRO; PINTO[161], 1996). Isso reflete a necessidade de maiores investigações experimentais e clínicas sobre o seu uso.

A importância da análise de métodos que permitam o tratamento da alveolite é de fundamental importância, especialmente naquelas situações em que as medidas preventivas não surtam o desejado efeito.

PROPOSIÇÃO

3 PROPOSIÇÃO

O propósito deste estudo é avaliar qualitativa e quantitativamente, o processo de reparo de alvéolos infectados de ratos quando submetidos a diferentes formas de tratamento:

1- Curetagem, irrigação com solução fisiológica e preenchimento com pasta à base de metronidazol a 10% e lidocaína a 2%, carboximetilcelulose e menta;

2- Irrigação única com solução de iodeto de sódio a 2% e peróxido de hidrogênio a 3% na proporção de 1:1;

3- Irrigação diária, por 3 dias, com solução de iodeto de sódio a 2% e peróxido de hidrogênio a 3% na proporção de 1:1.

MATERIAL E MÉTODOS

4 MATERIAL E MÉTODOS

4.1 Alveolite Experimental e Tratamentos

Foram utilizados neste experimento 75 ratos (*Rattus norvegicus, albinus*, Wistar) machos, com peso entre 250 e 300 gramas. Somente ratos machos foram selecionados para evitar influência das variações hormonais sobre o processo de reparo alveolar. Foi realizado exame coproparasitológico de todos os animais pelo método da flutuação e sedimentação (FOREYT[164], 2005), no qual se observou apenas a presença do parasita comensal e não patogênico *Entamoeba muris*. Os ratos foram alimentados com ração sólida (Ração Ativada Produtor- Anderson & Clayton S.A.) e água *ad libitum*, com exceção das primeiras 24 horas pós-exodontia, em que essa alimentação foi triturada. Os animais foram acondicionados em caixas individuais, previamente descontaminadas por ação de detergente enzimático (Detergerm Enzimático-Johnson Diversey), desinfetadas por fricção de álcool 70% por 3 vezes, aguardando a secagem entre uma aplicação e outra, e finalmente forradas com maravalha estéril, evitando ao máximo qualquer interferência externa na infecção induzida.

Para a realização dos procedimentos cirúrgicos, os animais receberam uma medicação pré-anestésica à base de cloridrato de xilazina (15 mg/kg), via intramuscular. Em seguida foram anestesiados com uma combinação de cloridrato de ketamina (25 mg/Kg) e cloridrato de xilazina (10 mg/kg), via intramuscular. Após antissepsia da área cirúrgica com Dermoidine (Gessy Lever Industrial Ltda.), o incisivo superior direito de cada animal foi extraído (OKAMOTO; RUSSO[138], 1973). Apenas com este procedimento, 15 animais constituiram o Grupo I (controle positivo): Alvéolo não infectado (Figuras 1 e 2).

Em seguida, foi provocada isquemia alveolar pela introdução, durante 1 minuto, de um cone de papel absorvente (Sybon-Kerr, segunda série) embebido em Adrenalina a 1:1000 (Ariston Indústria Química Farmacêutica Ltda.). Após a retirada do cone, os animais permaneceram em observação por 60 a 90 segundos, com o objetivo de se comprovar a ausência de coágulo sanguíneo no interior dos alvéolos (Figuras 3 e 4).

Posteriormente, os alvéolos foram contaminados com uma suspensão homogênea de secreção purulenta, utilizando cones de papel absorvente mantidos no interior do alvéolo por 1 minuto[20] (Figuras 5 e 6). A suspensão homogênea de secreção purulenta utilizada foi obtida de um grupo de 8 ratos com infecção alveolar previamente induzida. Esta indução é produzida a partir da aplicação de cone de papel absorvente embebido em Adrenalina a 1: 1000 (Ariston Indústria Química Farmacêutica Ltda.), no interior do alvéolo por 1 minuto, após a extração do incisivo superior direito, que permanece exposto ao meio bucal por 3 dias. Após este período, os animais já exibem secreção purulenta na entrada do alvéolo. A secreção é coletada introduzindo-se cones de papel absorvente no interior do alvéolo por 1 minuto. Os cones são removidos e transferidos para um pequeno frasco contendo meio de transporte com substâncias redutoras (MRT) e pérolas de vidro. Em seguida, o frasco é agitado por 30 segundos para homogeneização. O conteúdo é fracionado e conservado em nitrogênio líquido à temperatura de -196 °C (D'ANTONIO[56], 1984). A suspensão utilizada neste estudo foi fornecida pela Disciplina de Microbiologia da FOA-UNESP, contendo *C. ochracea, F. nucleatum ss nucleatum, P. melaninogenica, S. anginosus, T. socranskii* e *S. sanguis.* Estes microrganismos foram identificados pela técnica de hibridização tipo Checkerboard DNA-DNA, dentre 39 espécies conhecidas de microrganismos periodontopatógenos (SOCRANSKY et al.[165], 1994), embora possam existir outros microrganismos periodontopatógenos e não-periodontopatógenos, não detectáveis por este método. A identificação dos microrganismos periodontopatógenos da suspensão foi realizada na UNG (Universidade de Guarulhos) sob a supervisão da Prof. Dra. Magda Feres.

Os animais infectados foram examinados clinicamente ao terceiro dia pós-operatório para confirmação da infecção induzida, a partir da observação de um botão de pus na entrada do alvéolo (Figura 7). A dosagem da Proteína C reativa (CRP) no soro também foi realizada para confirmação da infecção, pois a exacerbação de uma infecção implica em aumento nos níveis da CRP, sendo esta um importante marcador de infecções disseminadas (YLIJOKI et al.[166], 2001, GARLET et al.[167], 2007). Foram utilizadas amostras de sangue (0,3 ml) a partir da veia caudal, das quais o soro foi separado, provenientes de 5 animais com infecção induzida e de 5 animais não

infectados, selecionados aleatoriamente, coletadas nos tempos de 0, 3, 6, 15 e 28 dias, e analisadas em 3 experimentos independentes.

Os grupos experimentais, em número de quatro, foram constituídos ao terceiro dia pós-operatório, com 15 animais em cada, seguinte maneira:

Grupo II: Alvéolo infectado sem nenhum outro procedimento;

Grupo III: Alvéolo infectado tratado com irrigação única com 1,5 ml de solução de iodeto de sódio a 2 % e (Laboratório de Bioquímica da FOB-USP) e peróxido de hidrogênio 3% (Indústria Farmacêutica Rioquímica Ltda.) na proporção 1:1 (Figura 8);

Grupo IV: Alvéolo infectado tratado com irrigação diária, durante 3 dias, de 1,5 ml de solução de iodeto de sódio a 2 % e peróxido de hidrogênio 3% na proporção 1:1;

Grupo V: Alvéolo infectado tratado por curetagem, irrigação com 1,5 ml de soro fisiológico (Figuras 9 e 10) e preenchimento do alvéolo com uma pasta à base de metronidazol a 10% (Flagyl, Rhodia Pharma S. A.) e lidocaína a 2% (Merrel-Lepetit, Indústrias farmacêuticas), utilizando carboximetilcelulose (Pharmácia Específica) como veículo e menta (Pharmácia Específica) como aromatizante (Figura 11).

A pasta utilizada nos animais do grupo V foi aplicada no interior dos alvéolos com o auxílio de seringa descartável (Becton Dickinson Indústrias Cirúrgicas Ltda), com agulhas hipodérmicas (25x8) previamente preparadas para melhor adaptação ao formato alveolar, ou seja, pré-curvadas e sem bisel. Em seguida, os excessos foram removidos com gaze estéril. Para as irrigações também foram utilizadas as mesmas seringas e agulhas adaptadas utilizadas para o grupo V e os excessos também foram removidos com gaze estéril (Figuras 8, 10 e 11).

4.2 Coleta, Processamento e Análise das Amostras

Decorridos 6, 15 e 28 dias após as extrações dentárias, cinco animais de cada grupo foram sacrificados por injeção intramuscular de dose excessiva de anestésico. Com o auxílio de lâminas para micrótomo, as maxilas foram separadas na rafe palatina, seccionadas à distal do terceiro molar e os tecidos em excesso removidos com o auxílio de uma lâmina de bisturi número

15 (Figura 12). As peças obtidas foram fixadas em formalina a 10% e desmineralizadas em solução de EDTA 4,7% em pH 7,0 por 35 dias, sendo a solução renovada a cada 7 dias. Em seguida, foram incluídas em parafina e obtidos cortes longitudinais semi-seriados com 5 micrometros de espessura e, posteriormente, corados pela hematoxilina e eosina (HE).

Para análise descritiva (qualitativa), foi utilizado um microscópio óptico (OLYMPUS, modelo CH-2), com objetiva de aumento de até 40x.

Para a análise quantitativa, utilizou-se uma ocular Zeiss Kpl de 8x (Carl Zeiss MicroImaging Inc.), contendo uma grade ou retículo de integração Zeiss II, constituída por 10 linhas paralelas com 100 pontos simetricamente distribuídos dentro desta área quadrangular. Em cada alvéolo foram observados 45 campos microscópicos distintos com aumento de 40x, 15 em cada terço do alvéolo (apical, médio e cervical), após randomização ou amostragem sistemática, na qual os campos foram escolhidos a intervalos regulares em cada corte, de maneira a se obter uma amostra representativa de toda área do corte (WEIBEL[168], 1969). As estruturas histológicas quantificadas pela análise histométrica do reparo alveolar foram: tecido ósseo, tecido conjuntivo, infiltrado inflamatório, coágulo sanguíneo e espaços vazios.

4.3 Análise Estatística

Para a comparação entre os resultados encontrados nos grupos, períodos e variáveis histológicas analisadas foram realizados os testes estatísticos de Kruskal-Wallis e Análise de Variância a um critério. Quando os dados não apresentavam distribuição normal, analisados pelo teste de normalidade de Kolmogorov-Smirnov e pelo teste de Igualdade de Variâncias, o teste empregado foi o teste de Kruskal-Wallis. A Análise de Variância a um critério (ANOVA) foi o teste escolhido quando os dados apresentavam distribuição normal pelo teste de Kolmogorov-Smirnov e Igualdade de Variância. Testes de comparações múltiplas quando da observação de diferença estatisticamente também foram realizados, sendo empregado o teste de Dunn, para os casos não paramétricos e teste de Tukey para os casos paraméticos. A análise de possíveis correlações entre as variáveis tecido ósseo, tecido conjuntivo, infiltrado inflamatório, coágulo sanguíneo e espaços

vazios foi investigada por grupo, pelo teste de correlação de Spearman. Os testes foram executados pelo software SigmaStat (versão 3.1, Systat Software, EUA).

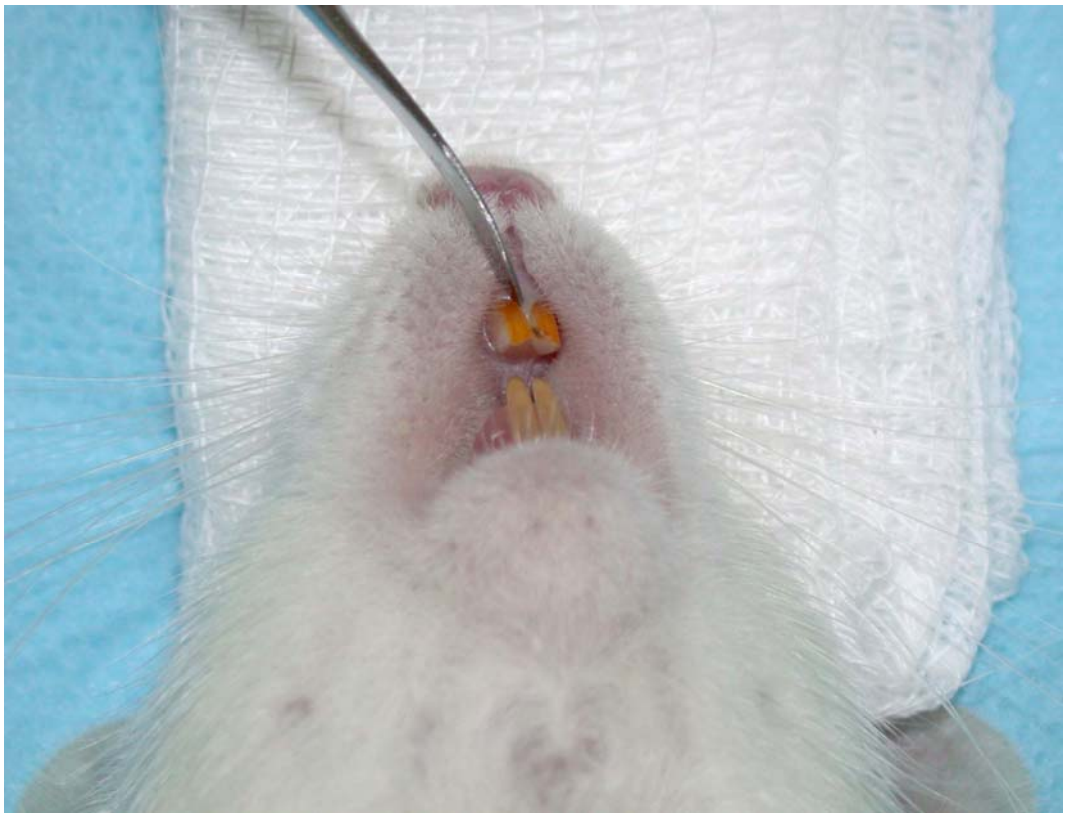


Figura 1 - Luxação do incisivo superior direito, com sindesmótomo adaptado

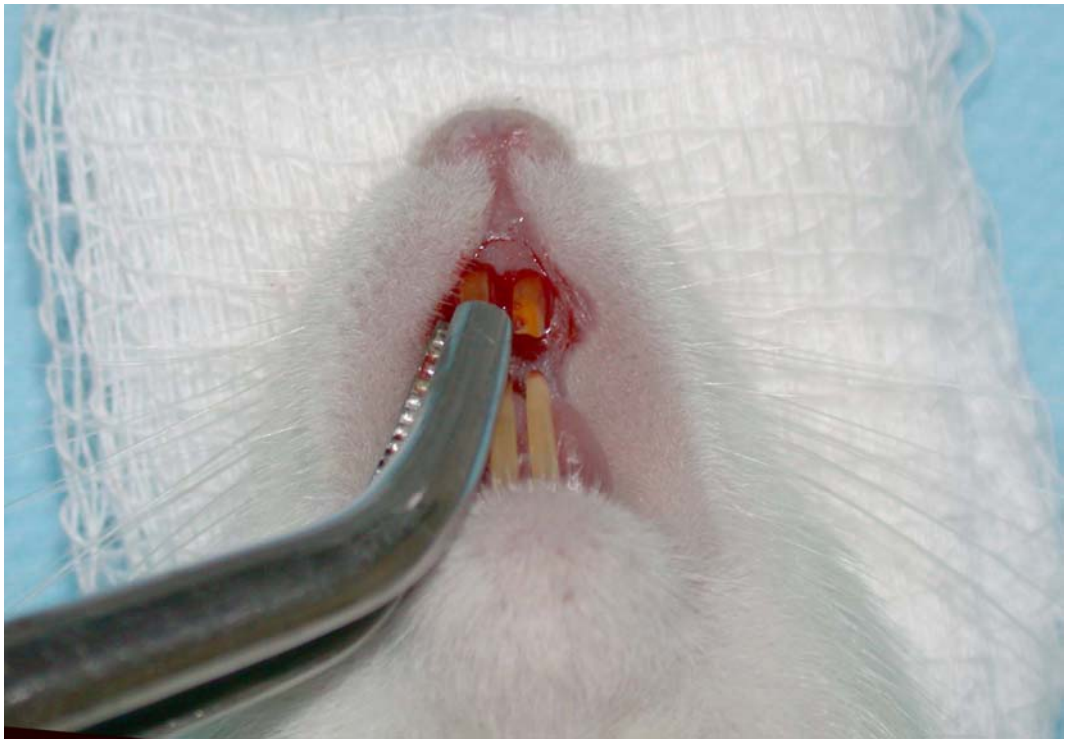


Figura 2 - Luxação e extração do incisivo superior direito, com pinça (fórceps) adaptada

Figura 3 - Isquemia, com aplicação de solução de adrenalina 1:1000, por 1 minuto

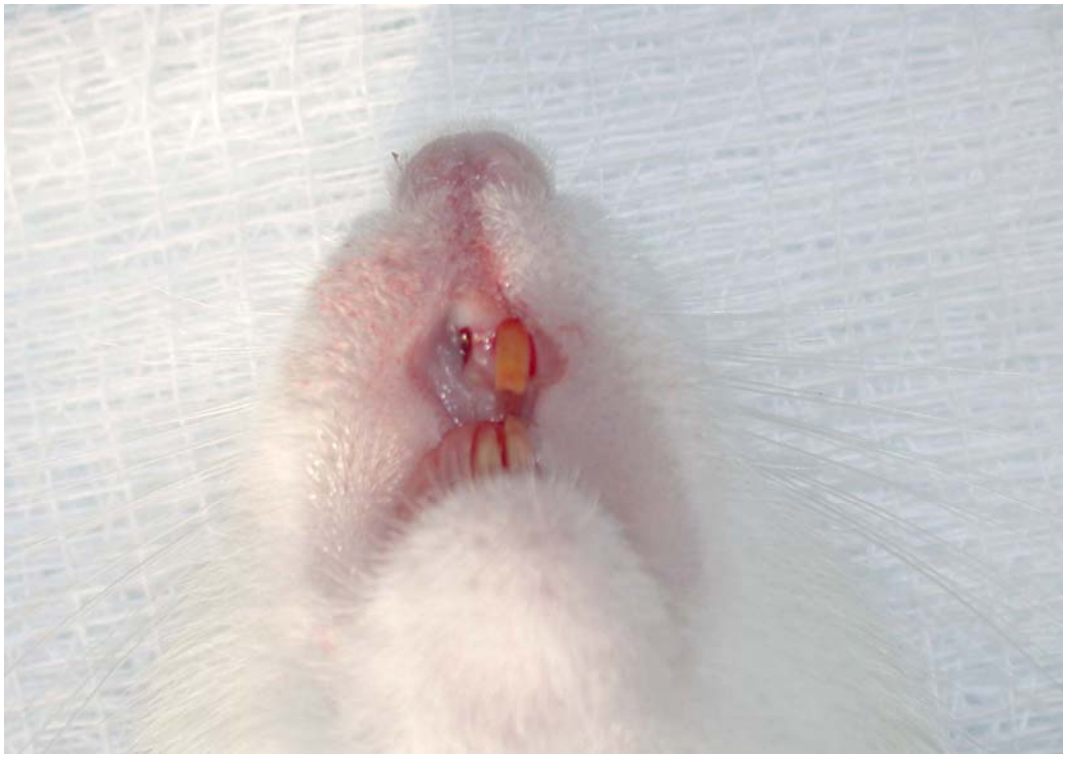


Figura 4 - Aspecto do alvéolo após isquemia

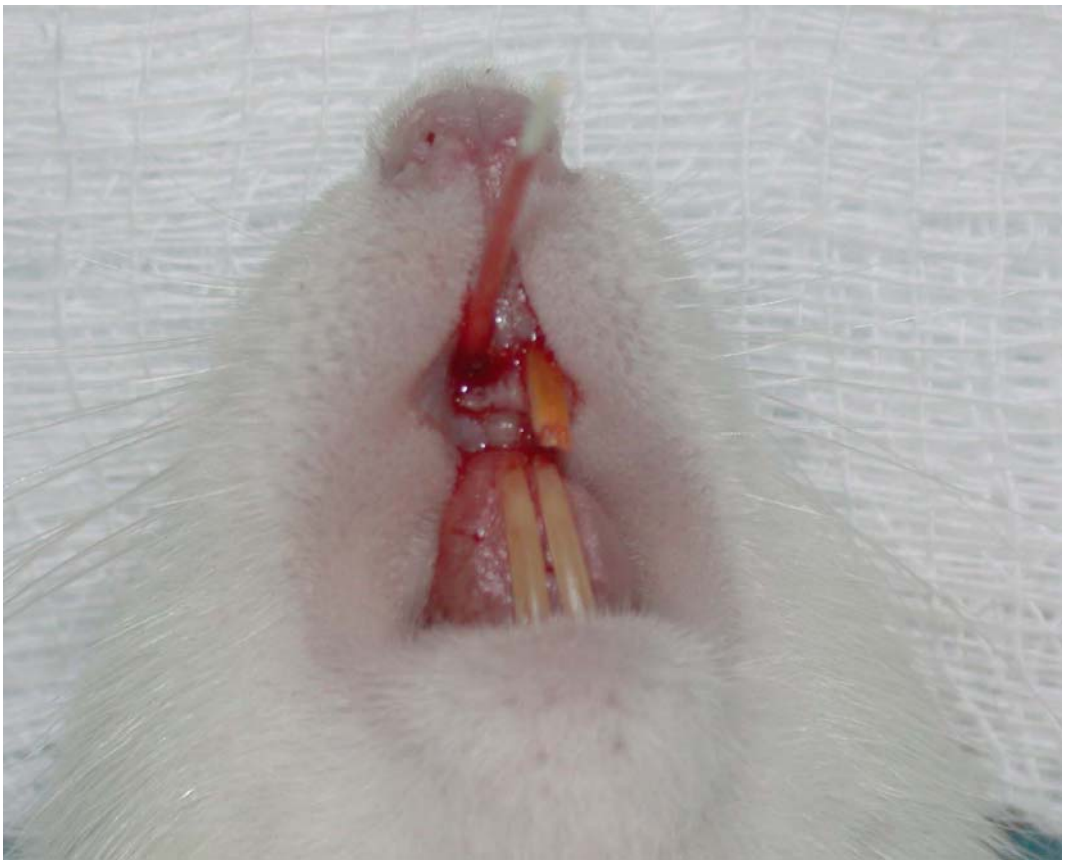


Figura 5 - Contaminação com secreção purulenta

Figura 6 - Aspecto do alvéolo após a contaminação

Figura 7 - Presença de pus na entrada do alvéolo, 3 dias após a infecção

Figura 8 - Irrigação com iodeto de sódio e peróxido de hidrogênio

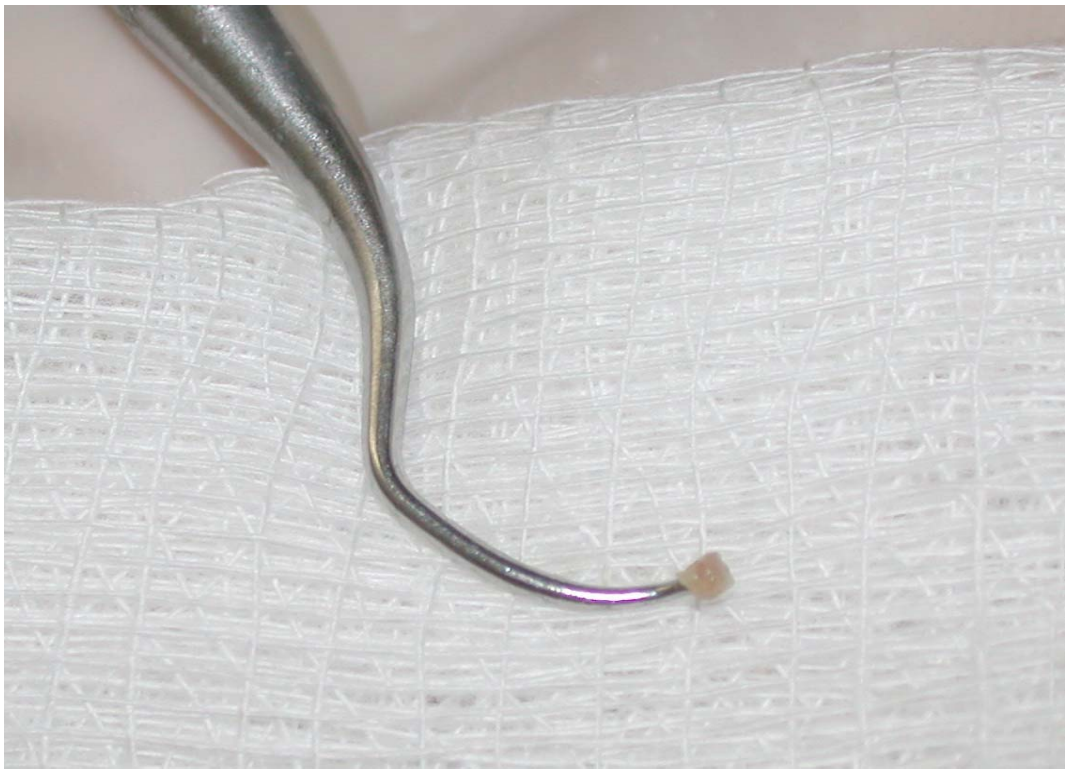


Figura 9 - Curetagem do alvéolo, com cureta para dentina adaptada

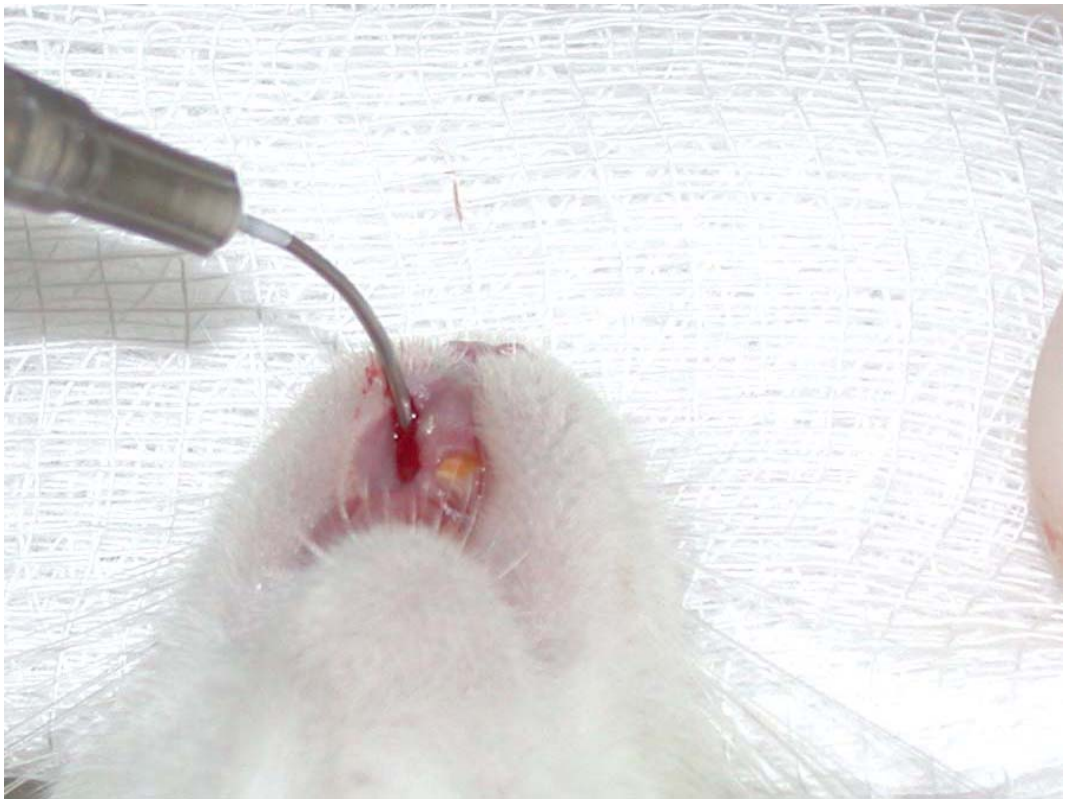


Figura 10 - Irrigação com soro fisiológico

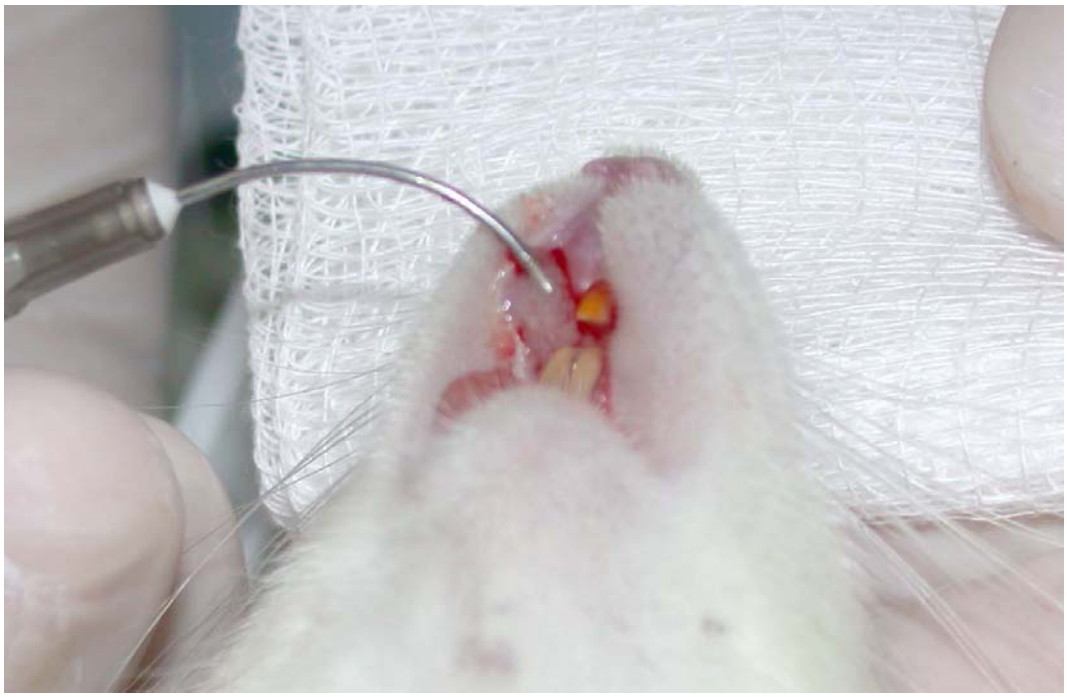


Figura 11 - Inserção da pasta

Figura 12 - Peça obtida para processamento histológico

RESULTADOS

5 RESULTADOS

5.1 Análise Qualitativa

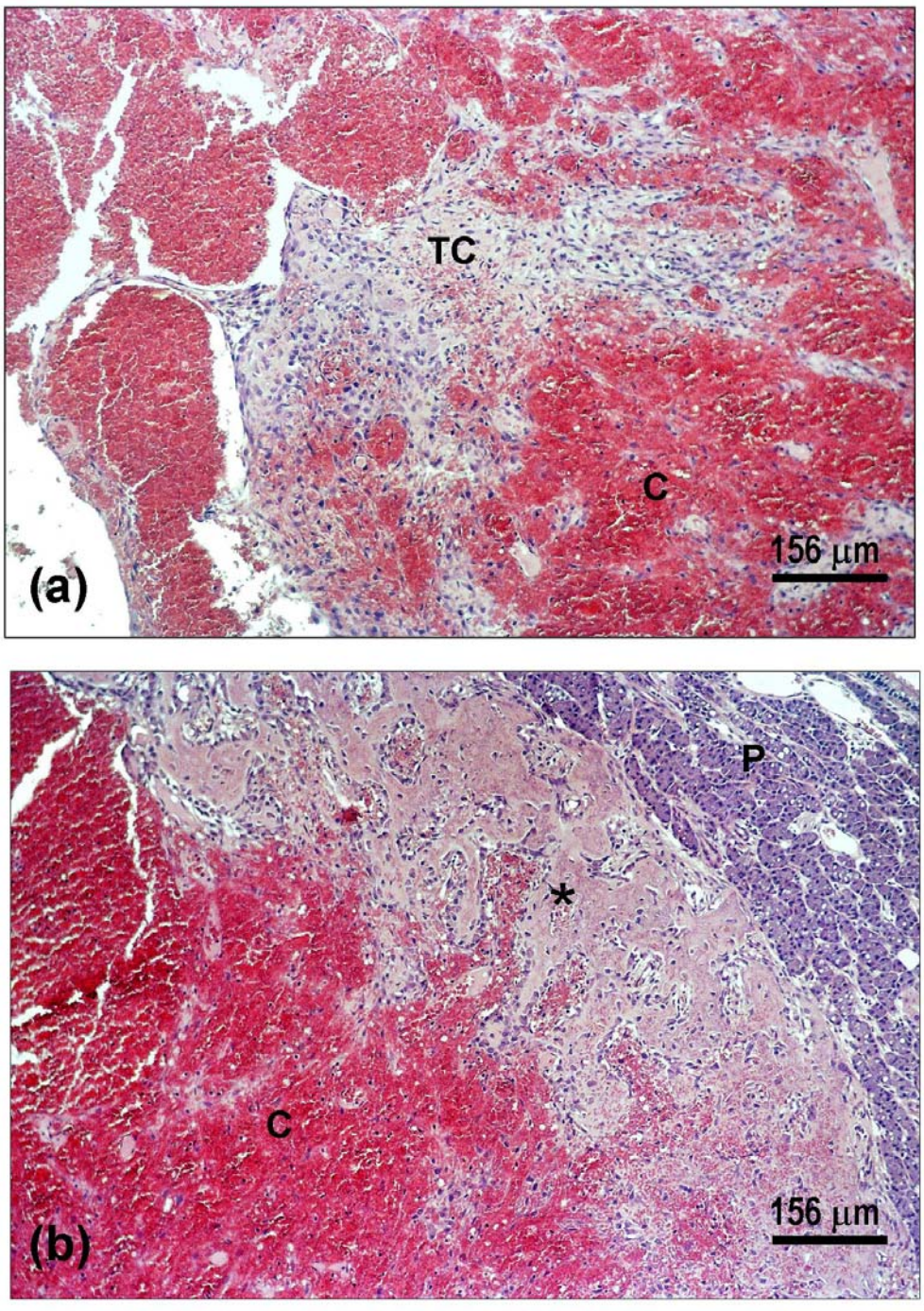


Figura 13 - Imagens de cortes histológicos longitudinais do alvéolo de ratos do Grupo I no período de 6 dias pós-exodontia. **a)** região cervical preenchida por coágulo sanguíneo (C) e tecido conjuntivo (TC); e **b)** região apical mostrando a base do alvéolo formada por tecido ósseo (asterisco) de arranjo trabeculado, separando a glândula parótida (P) do alvéolo dentário preenchido por coágulo sanguíneo. HE

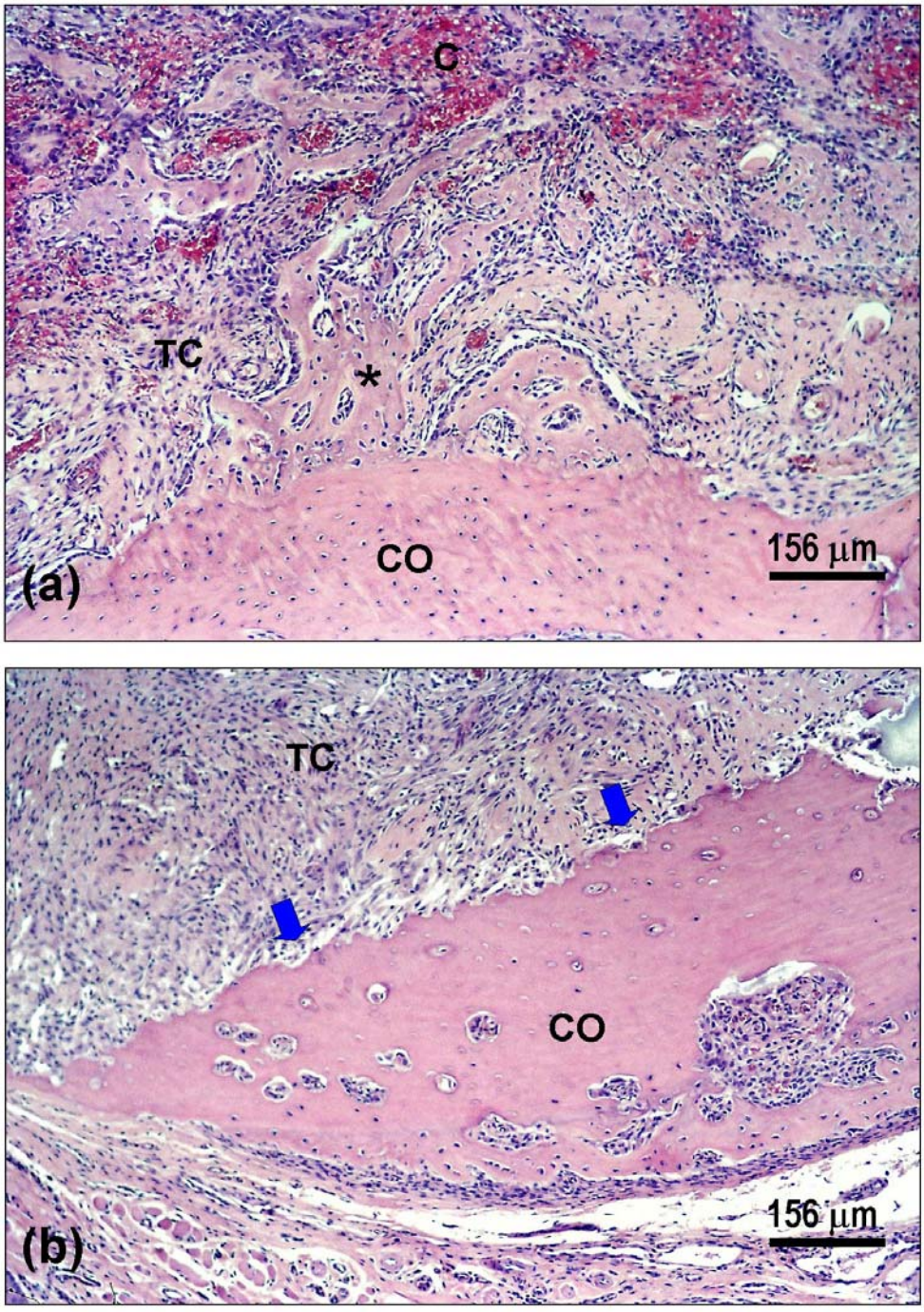


Figura 14 - Imagens de cortes histológicos longitudinais do alvéolo de ratos do Grupo I no período de 6 dias pós-exodontia. **a)** região média, mostrando tecido ósseo neoformado (asterisco) imaturo na superfície da cortical óssea (CO) voltada para a lingual, com inúmeras trabéculas ósseas envotas por restos de coágulo sanguíneo (C) e tecido conjuntivo (TC); e **b)** região cervical apresentando reabsorção (seta azul) da crista óssea alveolar e preenchimento do alvéolo dentário por tecido conjuntivo (TC). HE

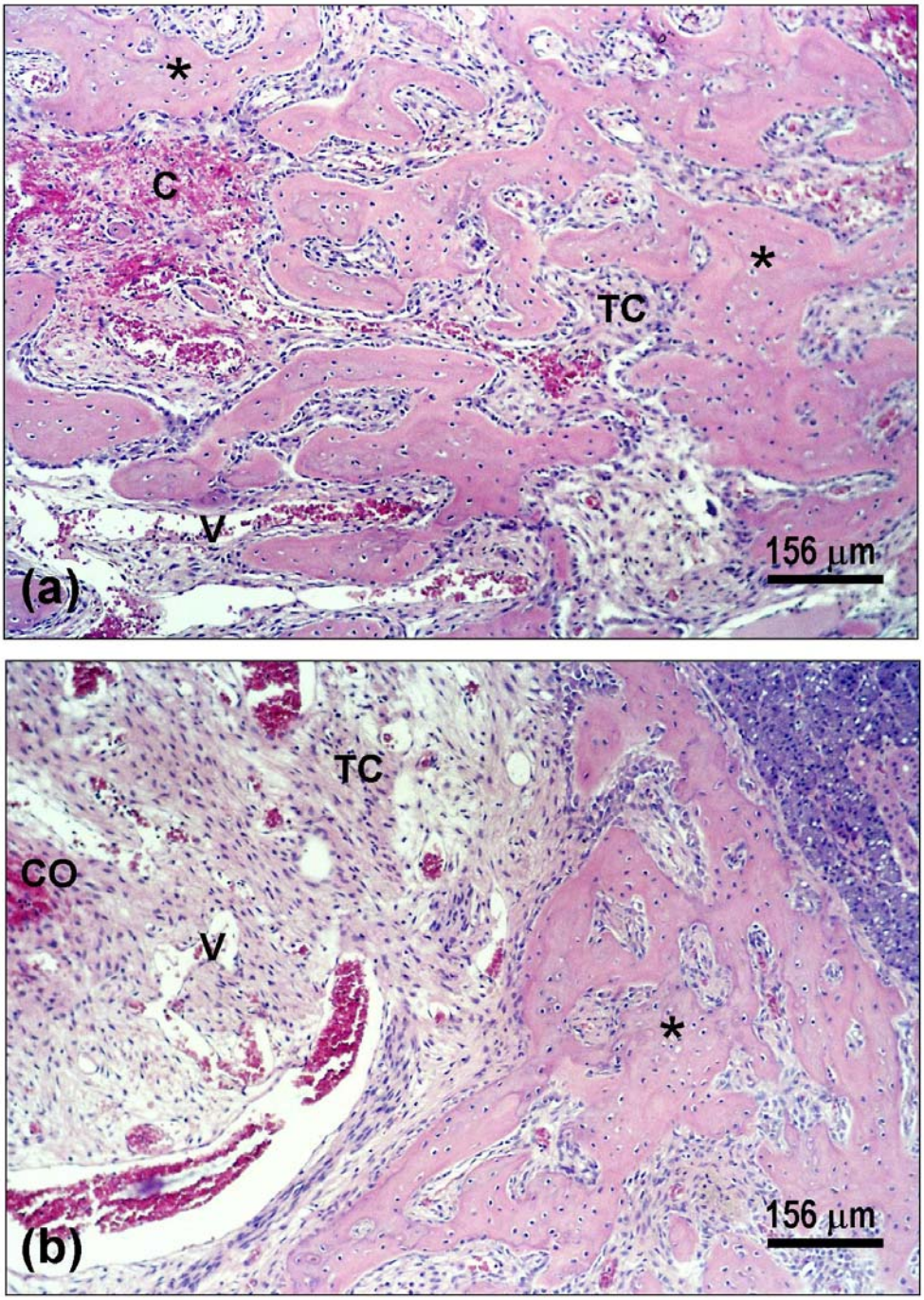


Figura 15 - Imagens de cortes histológicos longitudinais do alvéolo de ratos do Grupo I no período de 15 dias pós-exodontia. **a)** região cervical, mostrando o alvéolo dentário preenchido por tecido conjuntivo ricamente celularizado e vascularizado (V), tecido ósseo neoformado (asterisco) e restos de coágulo sanguíneo (C); e **b)** região apical, apresentando o osso alveolar (asterisco) com arranjo trabeculado, separando a glândula parótida (P) da cavidade alveolar preenchida por tecido conjuntivo (TC) ricamente celularizado e vascularizado (V) e restos de coágulo sanguíneo (C). HE

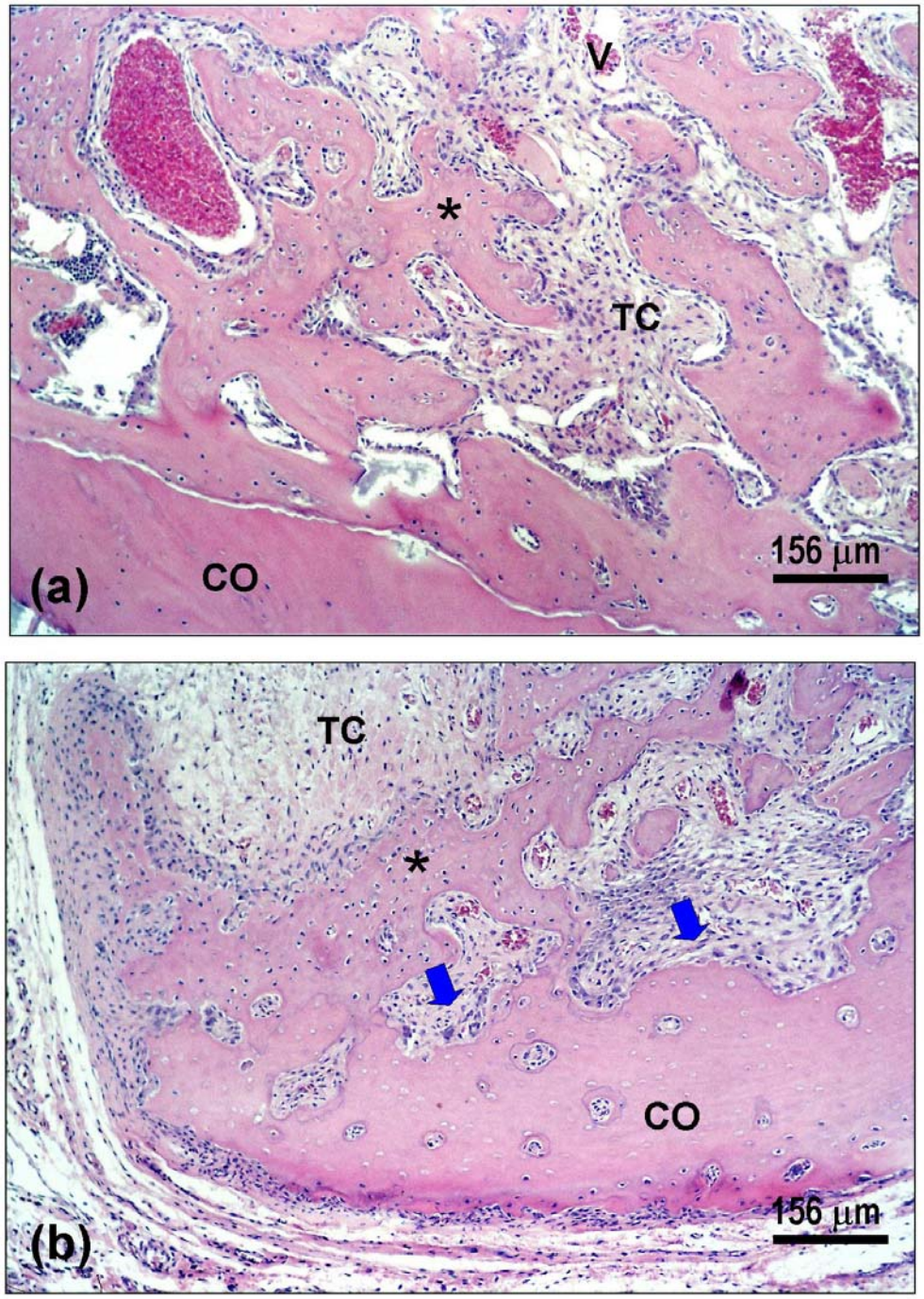


Figura 16 - Imagens de cortes histológicos longitudinais do alvéolo de ratos do Grupo I no período de 15 dias pós-exodontia. **a)** região média, mostrando neoformação de espessas trabéculas ósseas (asteriscos) na superfície da cortical óssea (CO) circundada por tecido conjuntivo (TC) ricamente celularizado e vascularizado (V); e **b)** região cervical apresentando neoformação óssea (asterisco) na superfície reabsorvida (seta azul) do osso cortical da crista óssea alveolar (CO), circundadao por tecido conjuntivo. HE

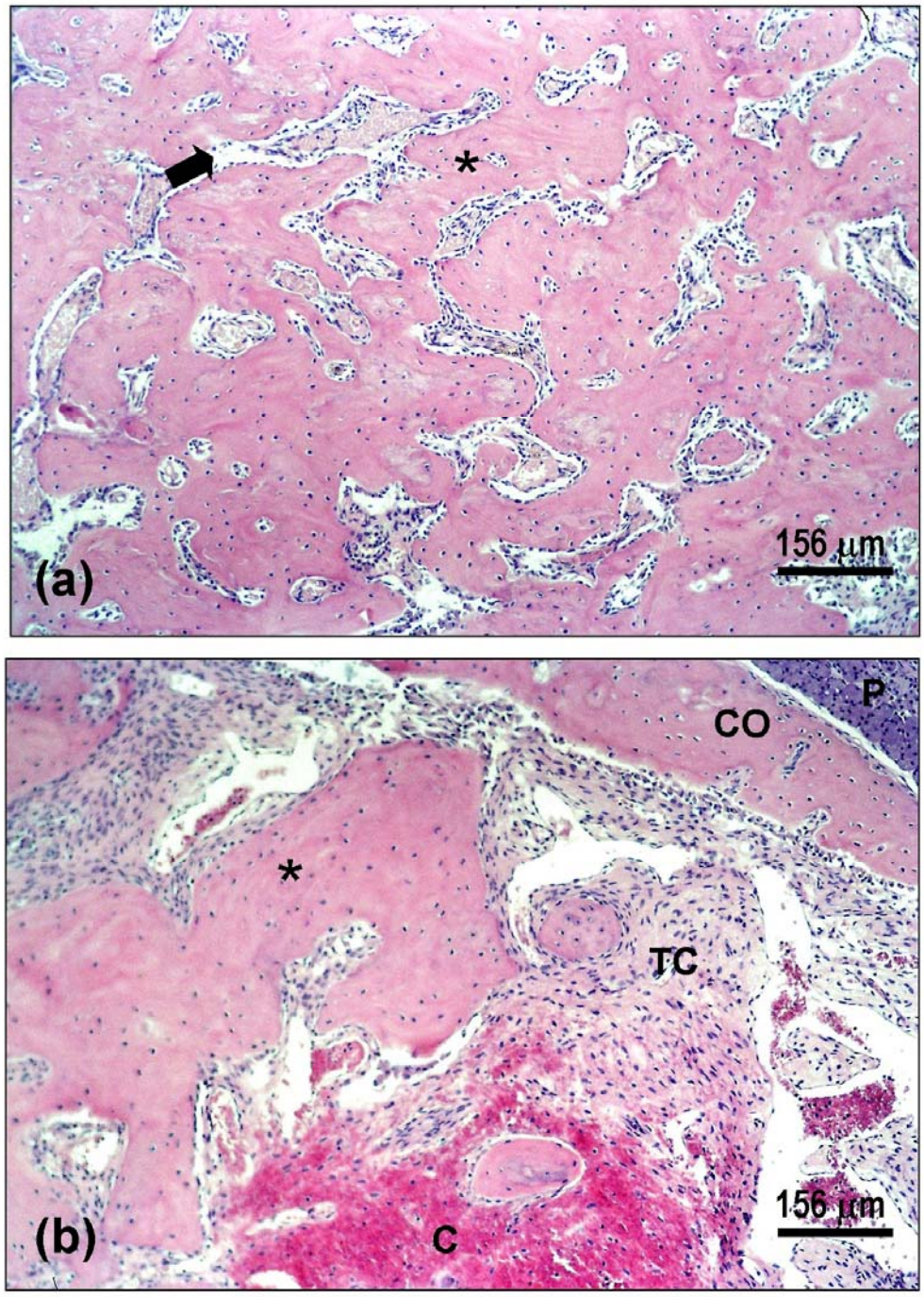


Figura 17 - Imagens de cortes histológicos longitudinais do alvéolo de ratos do Grupo I no período de 28 dias pós-exodontia. **a)** região cervical, mostrando o alvéolo dentário preenchido por espessas trabéculas ósseas envoltas por filetes de tecido conjuntivo (seta preta) ricamente vascularizado; e **b)** região apical, apresentando a cortical óssea alveolar (CO), separando a glândula parótida (P) da cavidade alveolar preenchida por espessas trabéculas ósseas (asterisco), tecido conjuntivo e coágulo sanguíneo (C). HE

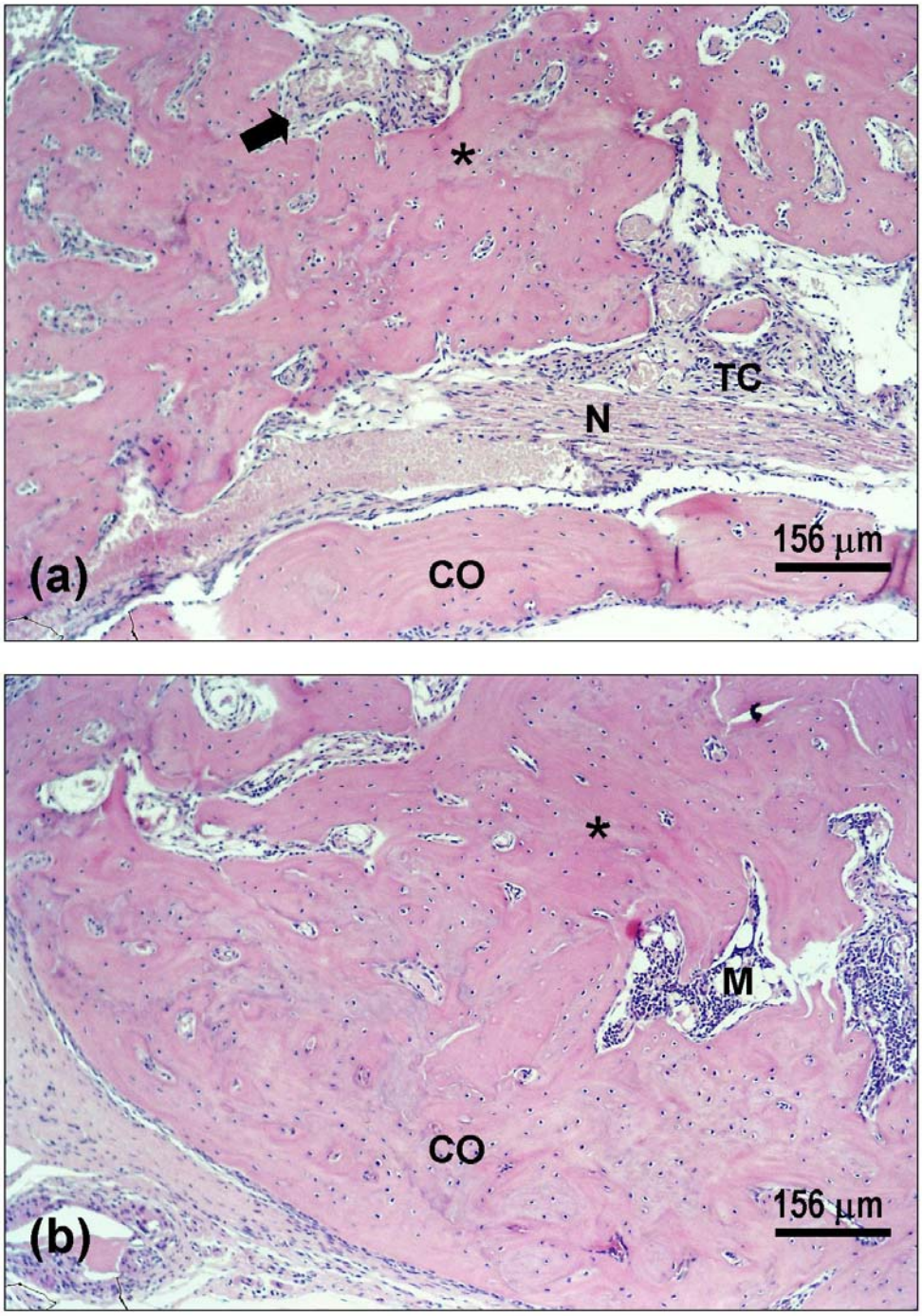


Figura 18 - Imagens de cortes histológicos longitudinais do alvéolo de ratos do Grupo I no período de 28 dias pós-exodontia. **a)** região média, mostrando a cortical óssea (CO), o nervo alveolar (N) e o preenchimento do alvéolo dentário por tecido ósseo (asterisco) de arranjo mais compacto que no período anterior (Fig. 16a) e pequenas áreas de tecido conjuntivo (seta); e **b)** região cervical apresentando neoformação de tecido ósseo (asterisco) de arranjo compacto na superfície do osso cortical (CO) da crista óssea alveolar e os espaços medulares (M). HE

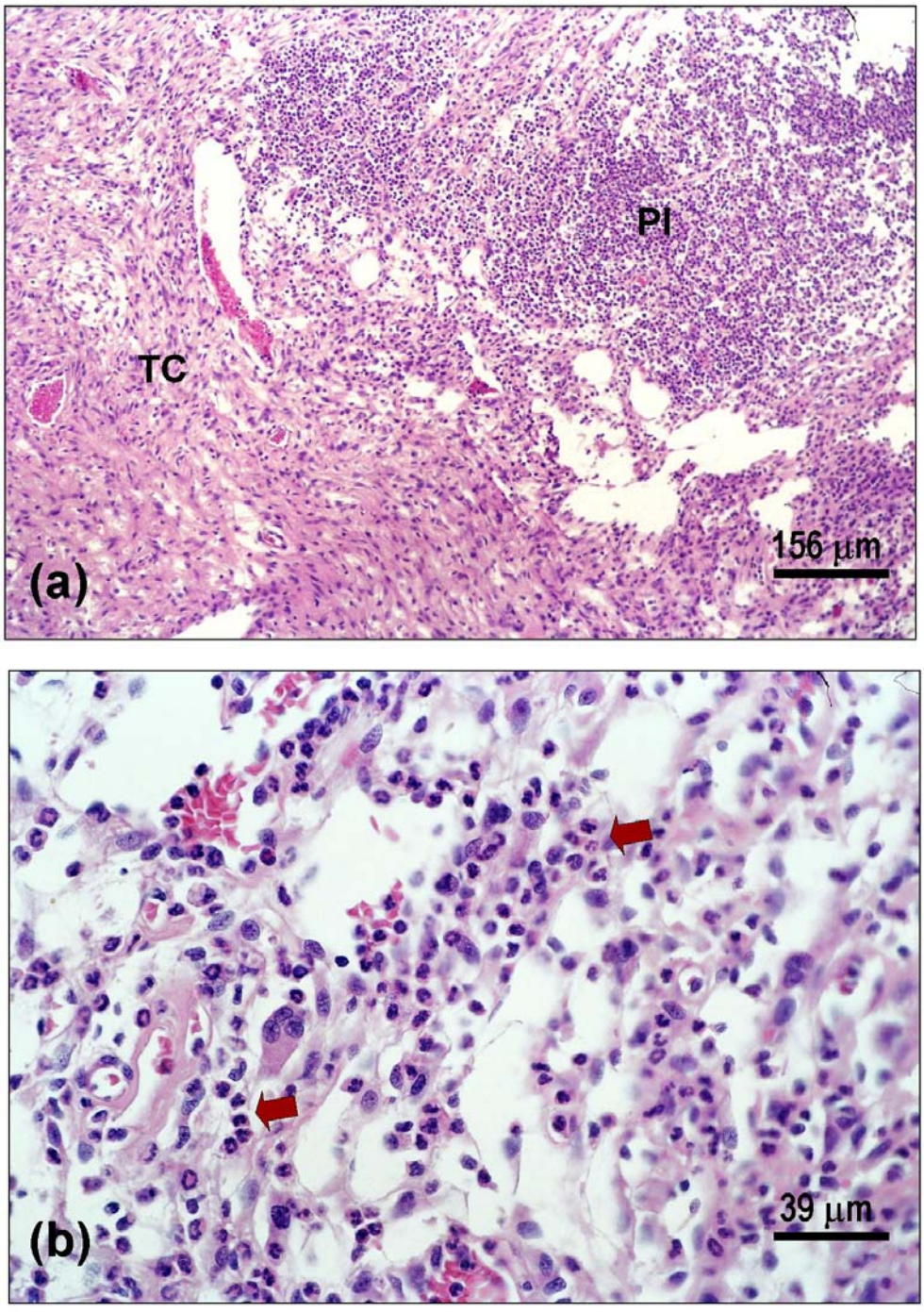


Figura 19 - Imagens de cortes histológicos longitudinais do alvéolo de ratos do Grupo II no período de 6 dias pós-exodontia. **a)** região cervical, exibindo extensas áreas de processo inflamatório (PI) circundado por tecido conjuntivo (TC); e **b)** detalhe da figura anterior mostrando os inúmeros PMNNs (setas vermelhas) presentes no processo inflamatório. HE

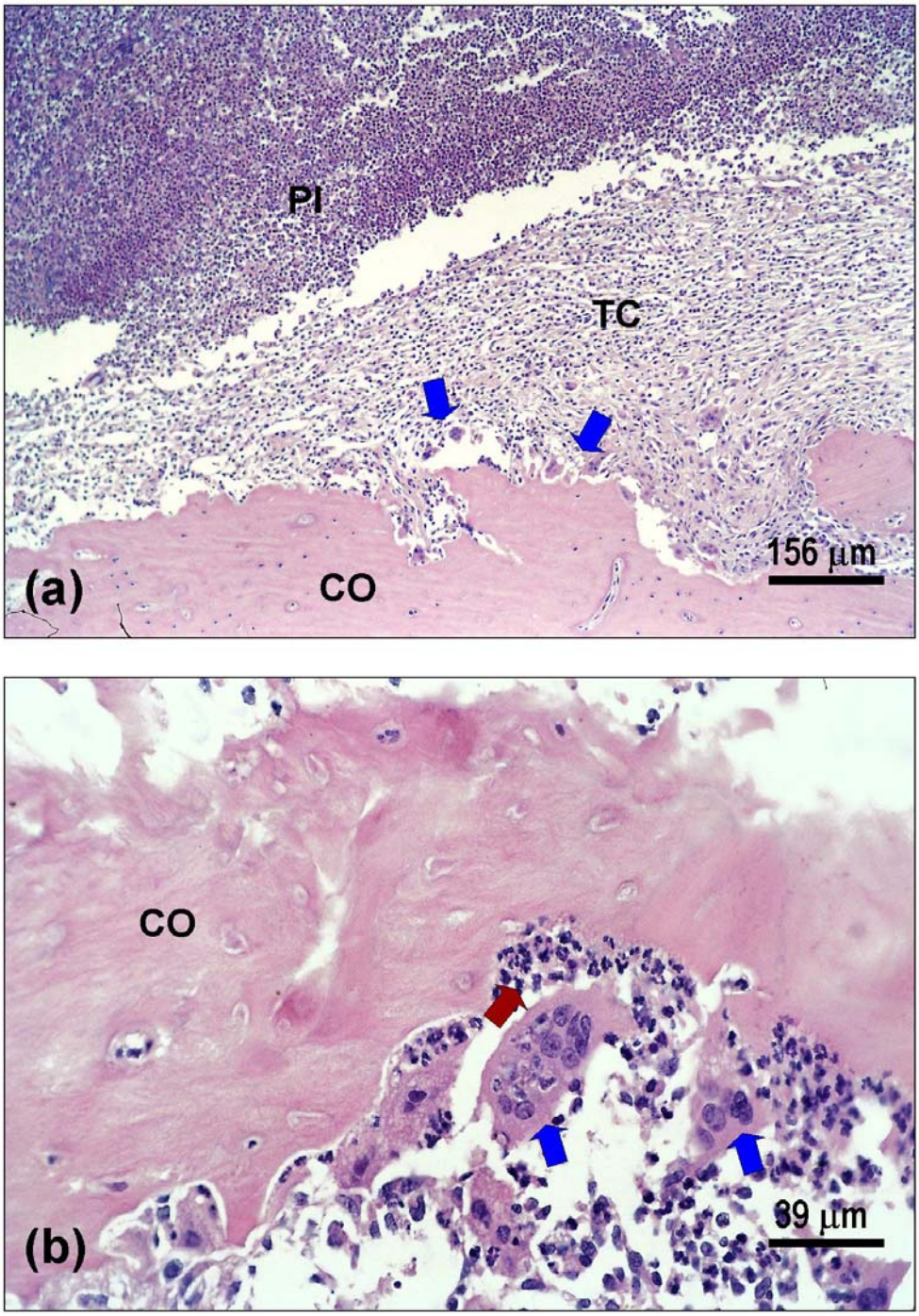


Figura 20 - Imagens de cortes histológicos longitudinais do alvéolo de ratos do Grupo II no período de 6 dias pós-exodontia. **a)** região media, exibindo reabsorção da superfície (seta azul) da cortical óssea voltada para a lingual e o preenchimento do alvéolo dentário por extensas áreas de processo inflamatório (PI), circundado por tecido conjuntivo (TC) com inúmeras células inflamatórias; e **b)** região média, mostrando células inflamatórias (seta vermelha) e osteoclastos (seta azul) na superfície da cortical óssea (CO) voltada para a vestibular. HE

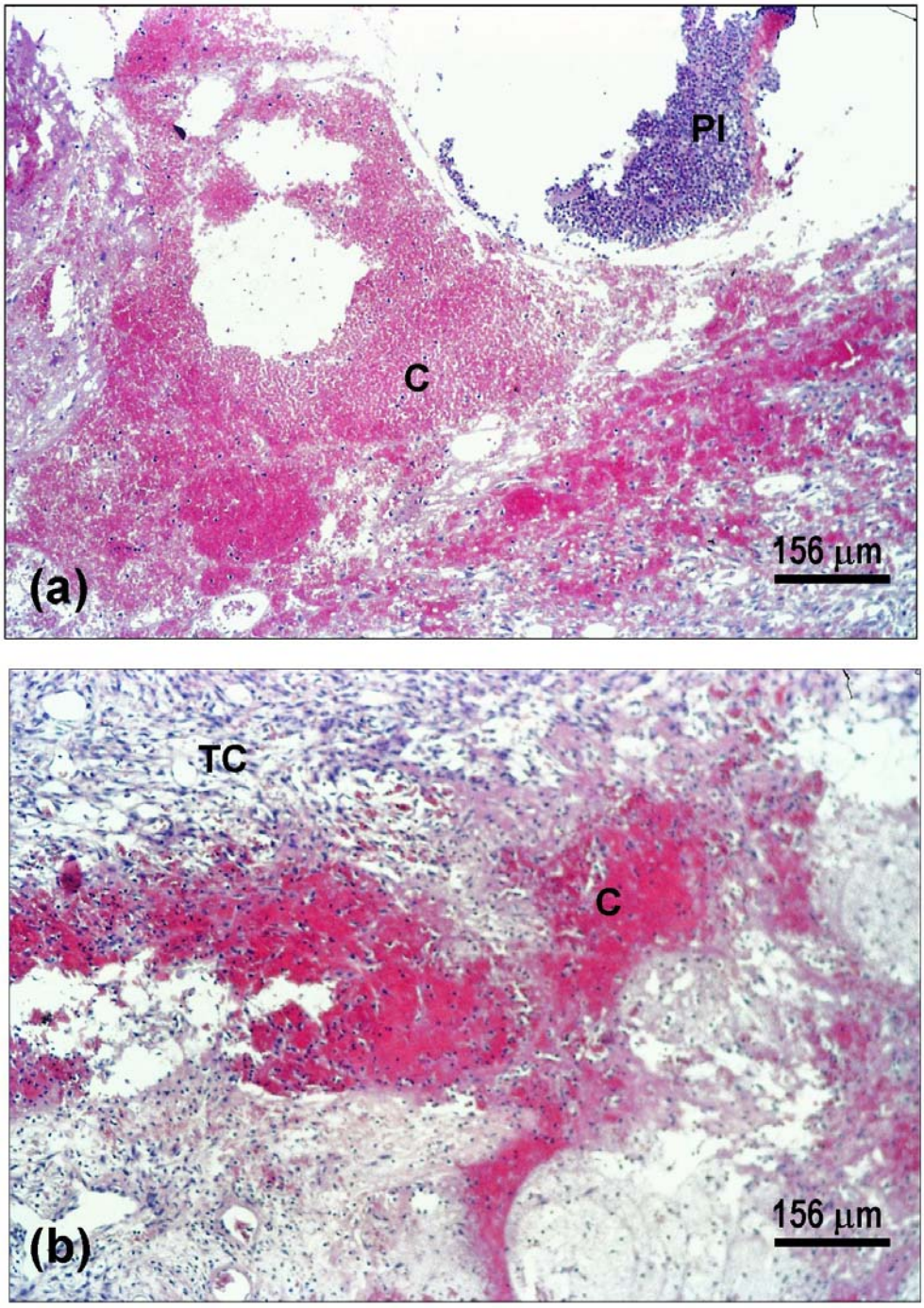


Figura 21 - Imagens de cortes histológicos longitudinais do alvéolo de ratos do Grupo II no período de 15 dias pós-exodontia. **a)** região cervical, exibindo pequenas áreas de processo inflamatório (PI) e coágulo sanguíneo (C); e **b)** região apical, apresentando preenchimento por coágulo sanguíneo (C) e tecido conjuntivo (TC).

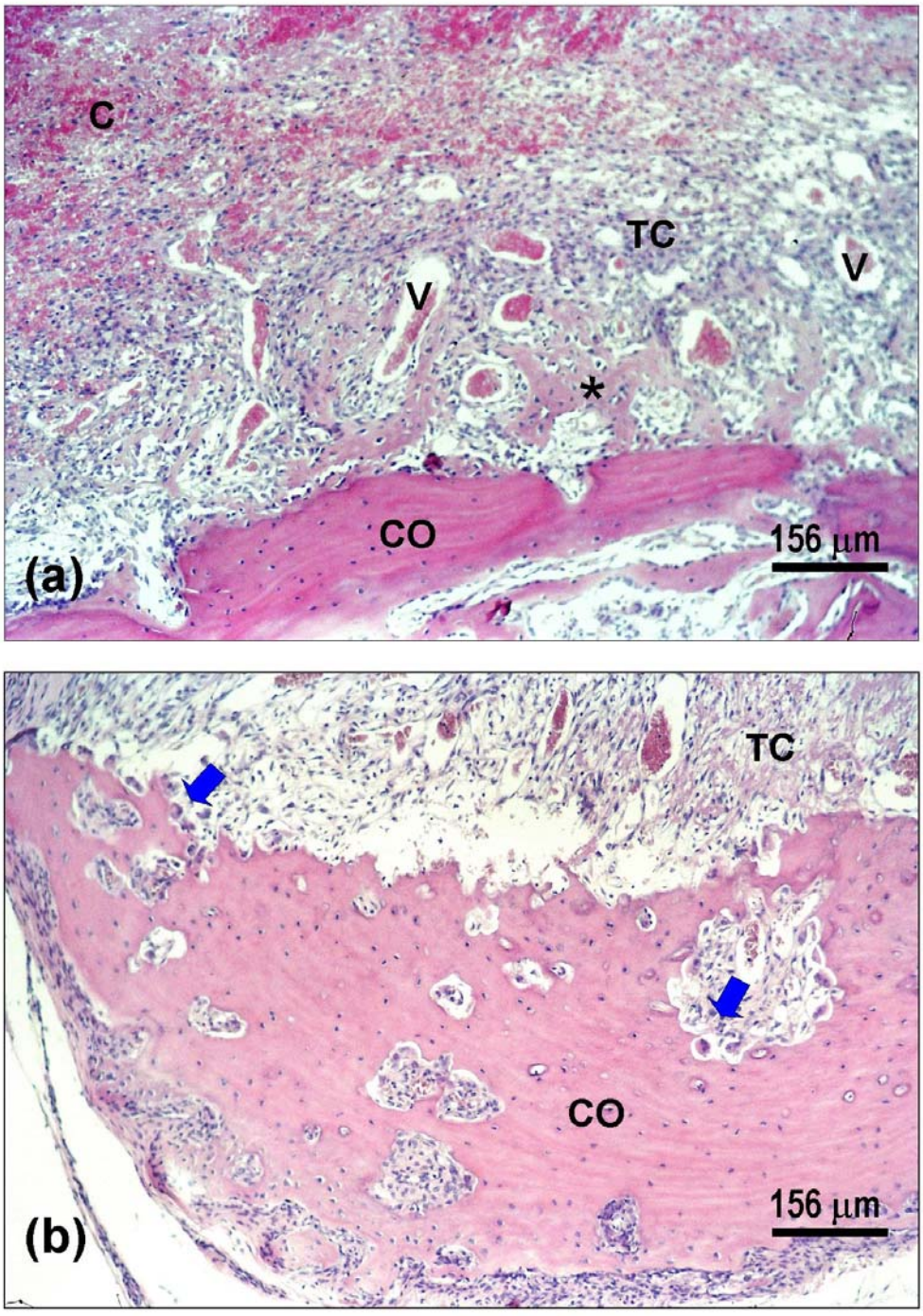


Figura 22 - Imagens de cortes histológicos longitudinais do alvéolo de ratos do Grupo II no período de 15 dias pós-exodontia. **a)** região média, mostrando pequena formação de tecido ósseo (asterisco) na superfície da cortical óssea voltada para a lingual e o preenchimento do alvéolo dentário por tecido conjuntivo ricamente celularizado e vascularizado (V) e restos de coágulo sanguíneo; e **b)** região cervical, exibindo reabsorção da cortical óssea por osteoclastos (seta azul) e o preenchimento do alveolo por tecido conjuntivo (TC). HE

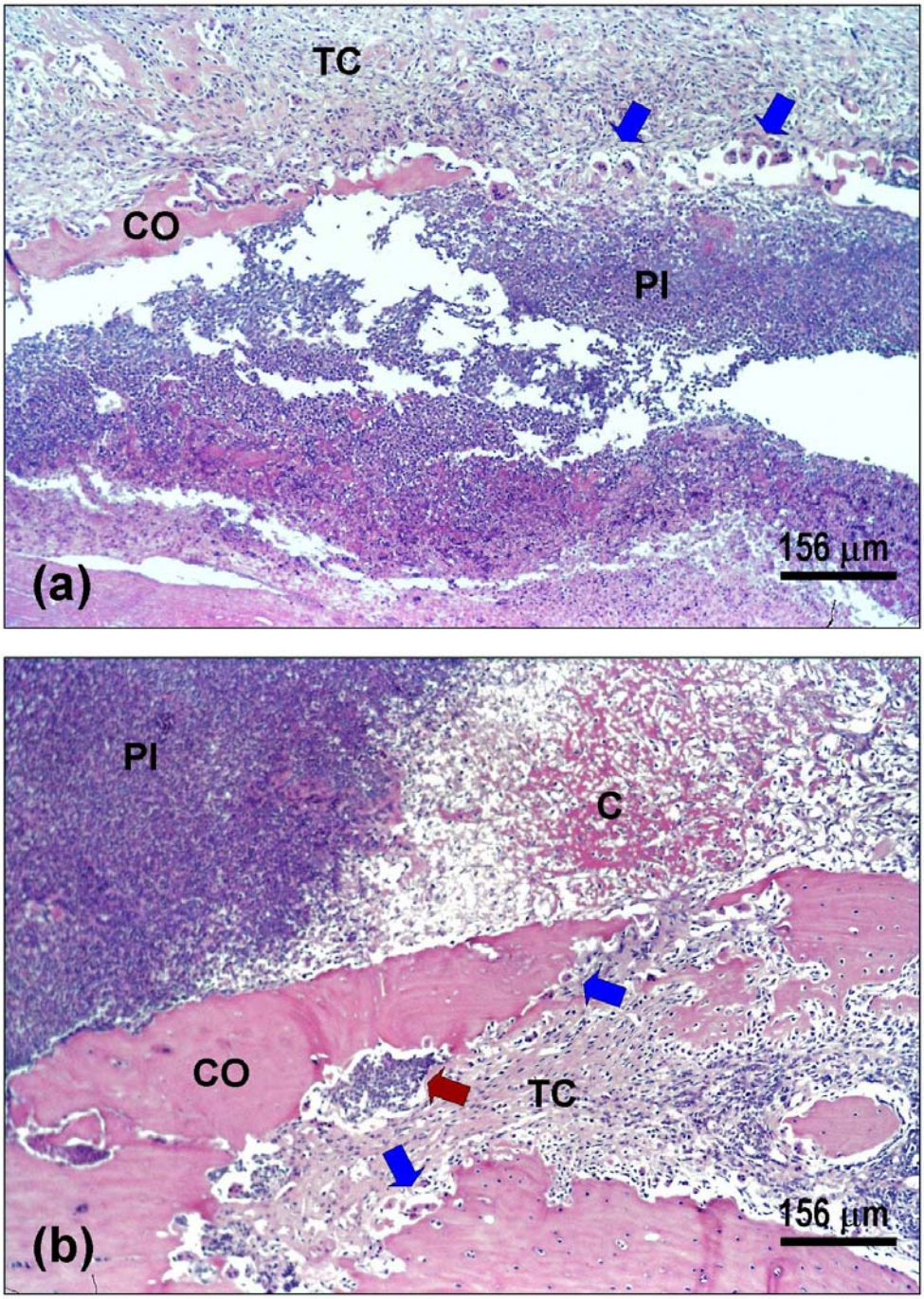


Figura 23 - Imagens de cortes histológicos longitudinais do alvéolo de ratos do Grupo II no período de 28 dias pós-exodontia. **a e b)** região média, exibindo intensa reabsorção óssea (setas azuis) por osteoclastos tanto da cortical óssea voltada para a lingual (Fig. a) quanto da vestibular (Fig. b) e o preenchimento do alvéolo dentário por extenso processo inflamatório (PI) e restos de coágulo sanguíneo (C). TC = tecido conjuntivo. HE

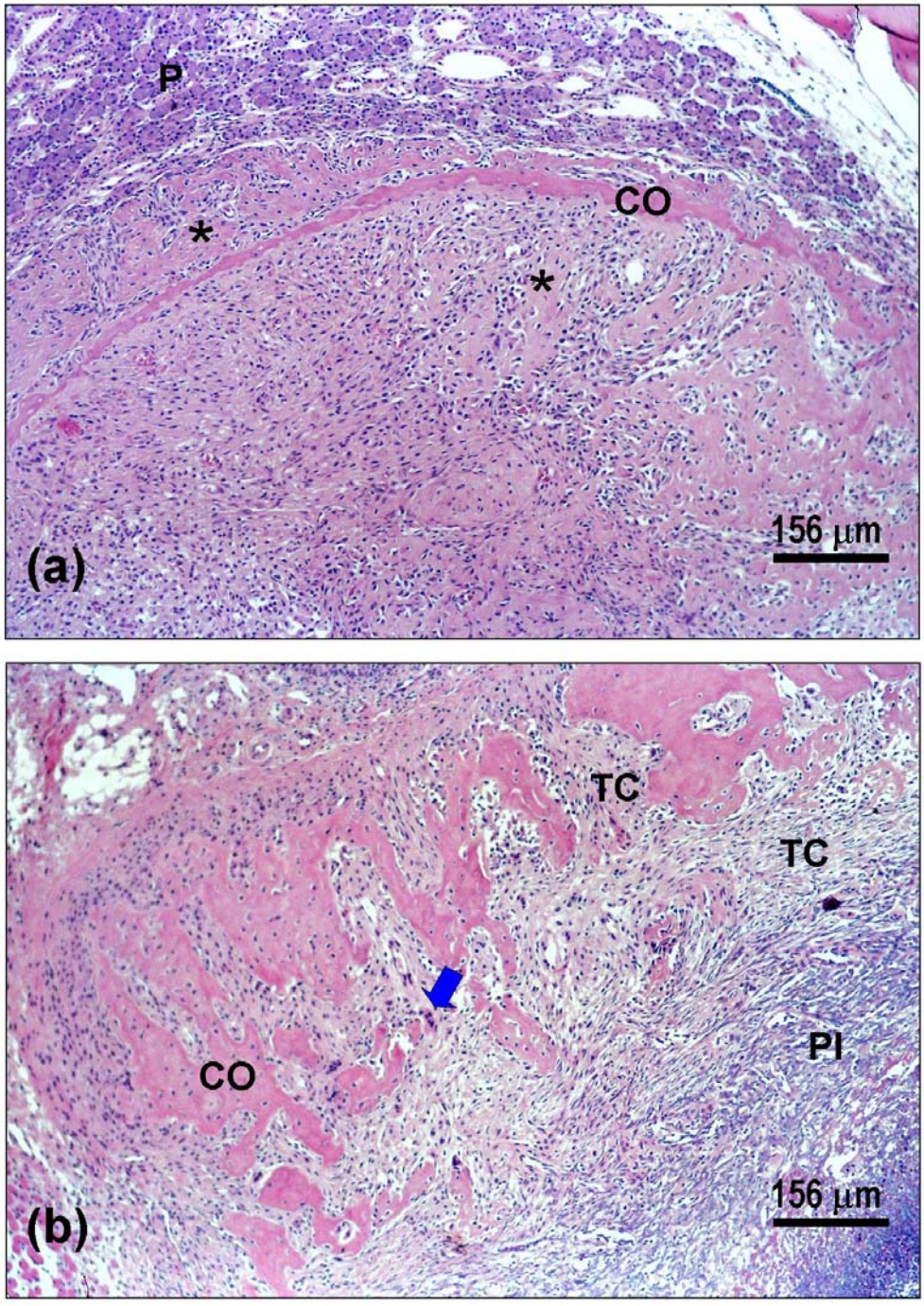


Figura 24 - Imagens de cortes histológicos longitudinais do alvéolo de ratos do Grupo II no período de 28 dias pós-exodontia. **a)** região apical, mostrando formação de tecido ósseo (asterisco) de arranjo trabeculado tanto na superfície externa quanto interna da cortical óssea alveolar (CO); e **b)** região cervical, apresentando reabsorção (seta azul) da cortical óssea (CO) por osteoclastos e sua substituição por tecido conjuntivo (TC) que circunda o processo inflamatório (PI). HE

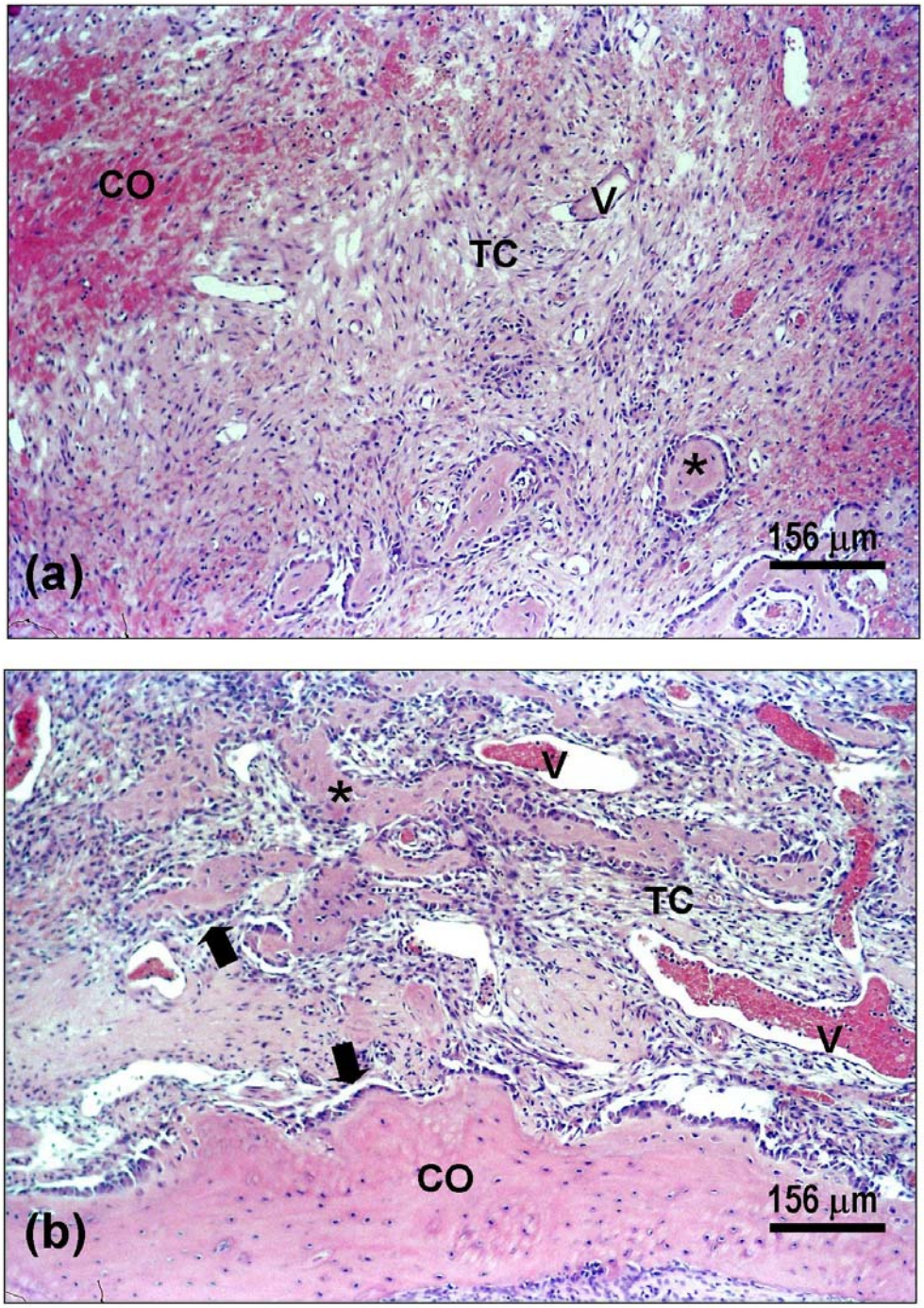


Figura 25 - Imagens de cortes histológicos longitudinais do alvéolo de ratos do Grupo III no período de 6 dias pós-exodontia. **a)** região cervical, apresentando preenchimento do alvéolo por pequenas ilhas de tecido ósseo (asteriscos), tecido conjuntivo ricamente celularizado e vascularizado (V) e restos de coágulo sanguíneo (CO); e **b)** região média, exibindo cortical óssea (CO) íntegra revestida por osteoblastos (seta preta) e o preenchimento do alveolo por finas trabéculas ósseas (asteriscos) circundadas por inúmeros osteoblastos (seta), e tecido conjuntivo ricamente celularizado e vascularizado (V). HE

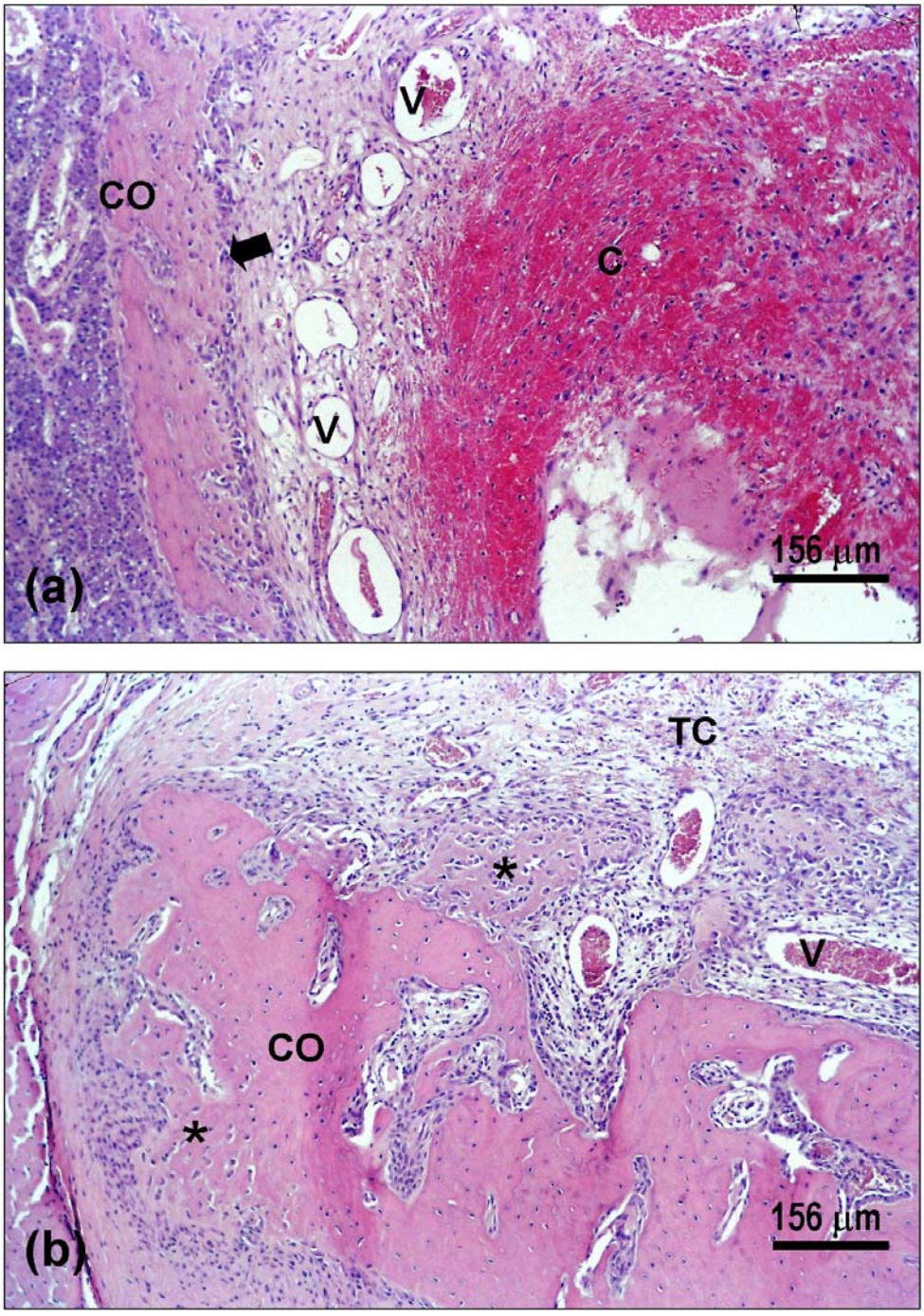


Figura 26 - Imagens de cortes histológicos longitudinais do alvéolo de ratos do Grupo III no período de 6 dias pós-exodontia. **a)** região apical, mostrando atividade osteoblásticas (seta preta) na superfície da cortical óssea alveolar (CO) e o preenchimento do alveolo por grandes áreas de coágulo sanguíneo (C) envoltos por tecido conjuntivo ricamente celularizado e vascularizado (V); e **b)** região cervical, mostrando neoformação de tecido ósseo (asteriscos) na superfície do osso cortical (CO) e o tecido conjuntivo (TC) ricamente vascularizado (V). HE

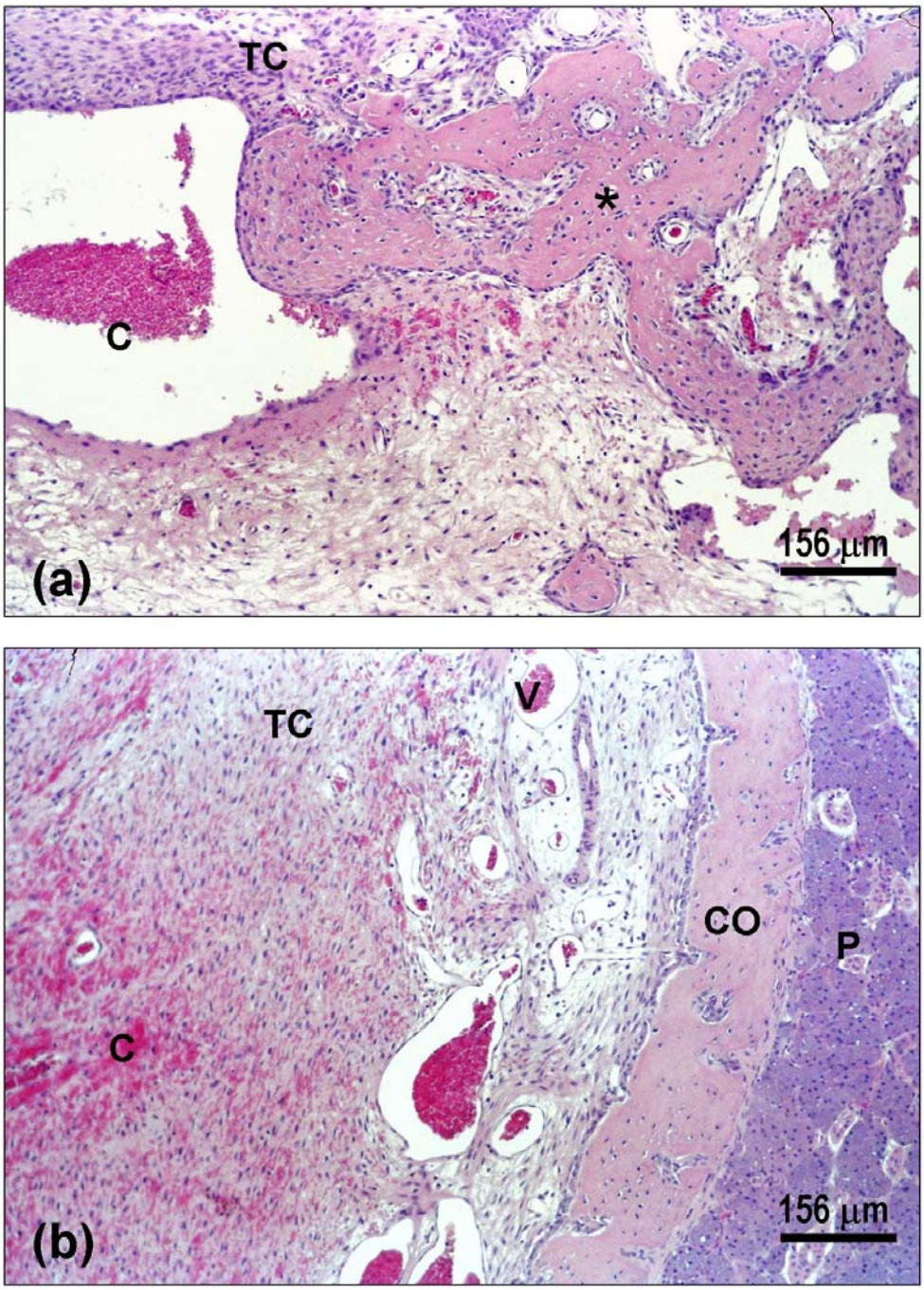


Figura 27 - Imagens de cortes histológicos longitudinais do alvéolo de ratos do Grupo III no período de 15 dias pós-exodontia. **a)** região cervical, apresentando preenchimento do alvéolo por tecido ósseo (asterisco) de arranjo trabecular, tecido conjuntivo (TC) e coágulo sanguíneo (C); e **b)** região apical, mostrando a cortical óssea separando a glândula parótida (P) do alveolo dentário, preenchido por tecido conjuntivo ricamente vascularizado (V) e restos de coágulo sanguíneo (CO). HE

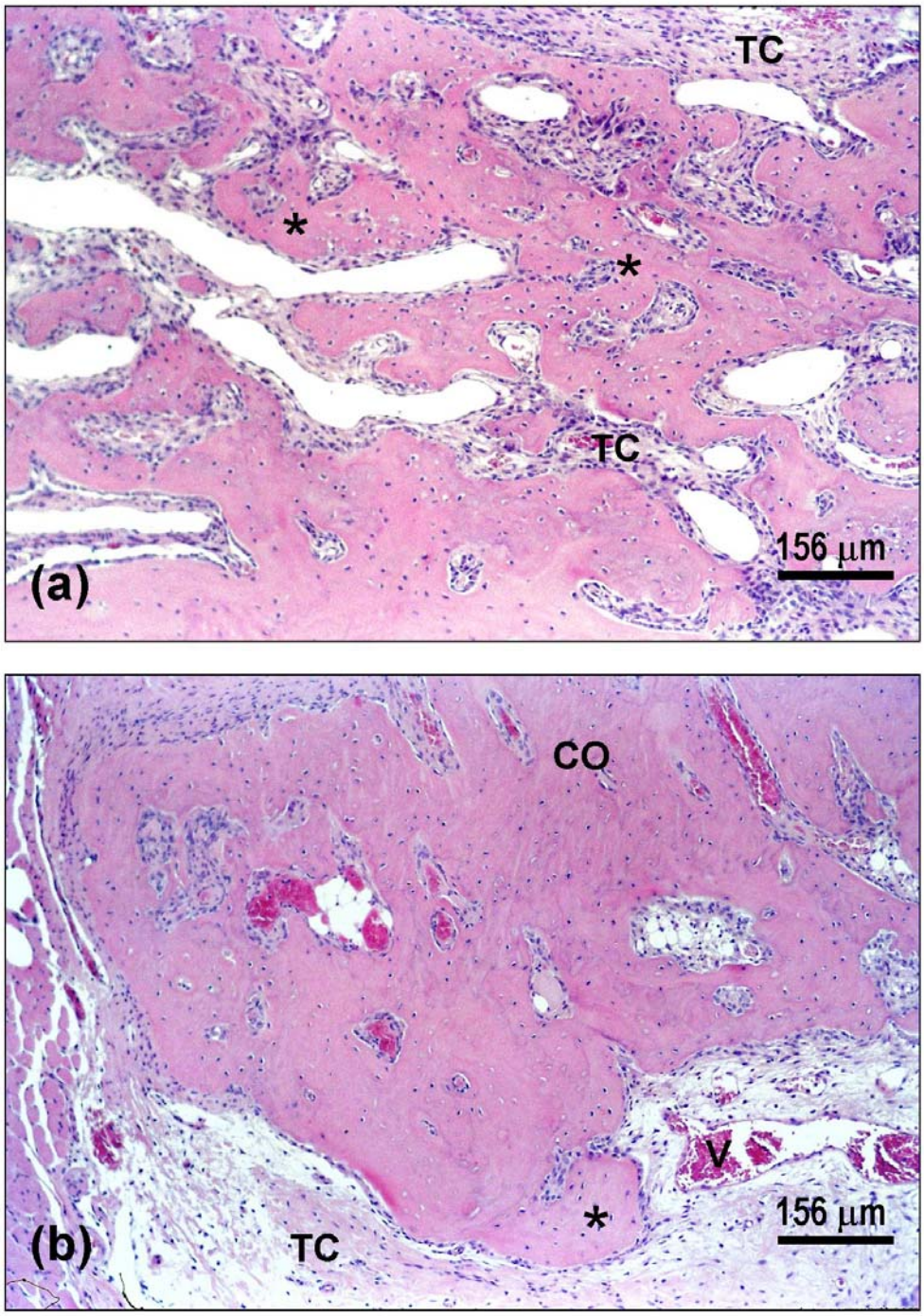


Figura 28 - Imagens de cortes histológicos longitudinais do alvéolo de ratos do Grupo III no período de 15 dias pós-exodontia. **a)** região média, mostrando intensa formação de tecido ósseo (asteriscos) na superfície da cortical óssea alveolar (CO) voltada para a lingual, envoltas por tecido conjuntivo (TC); e **b)** região cervical, apresentando neoformação óssea (asterisco) na superfície da cortical óssea (CO) de arranjo compacto e o tecido conjuntivo. V = vaso sanguíneo. HE

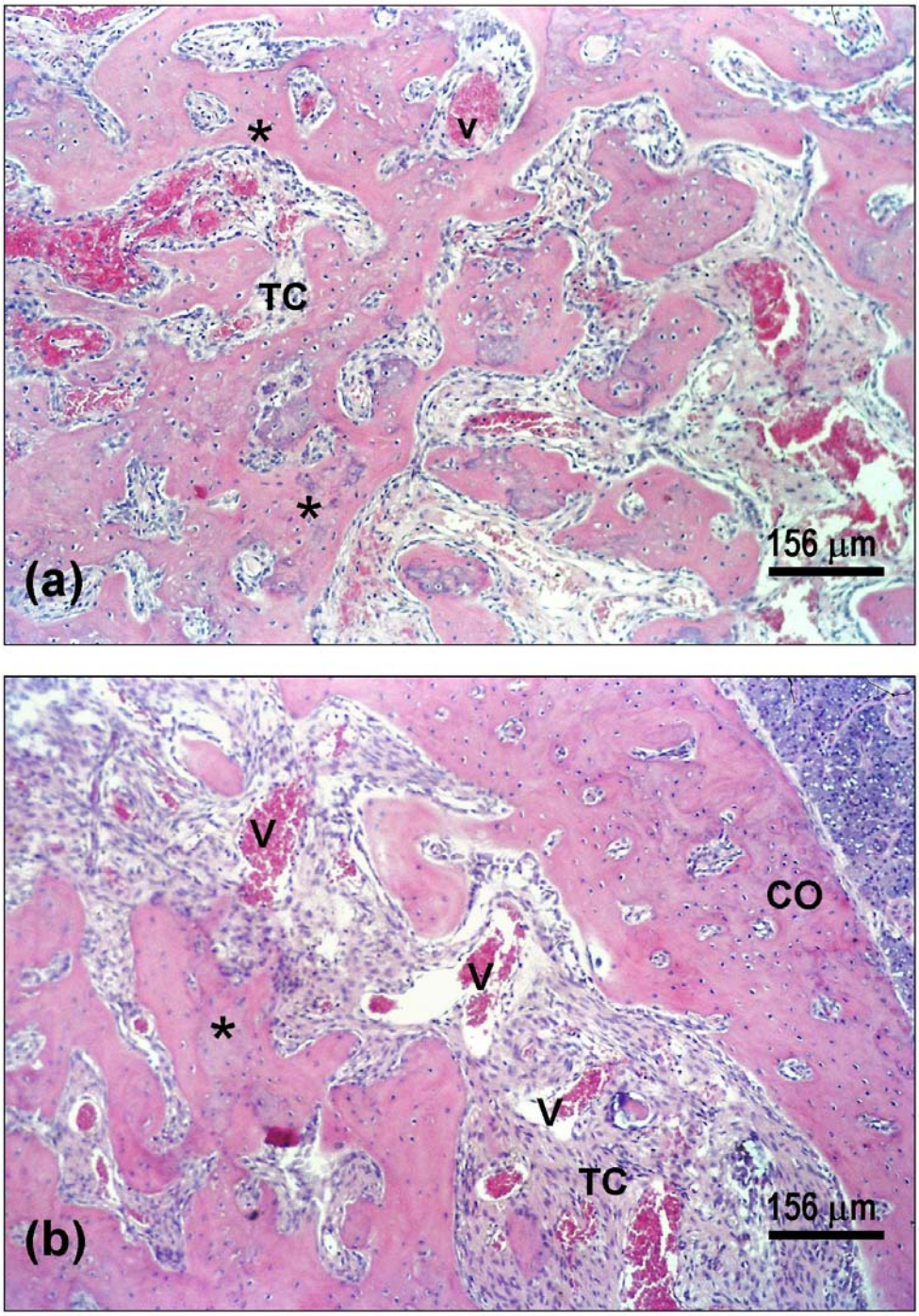


Figura 29 - Imagens de cortes histológicos longitudinais do alvéolo de ratos do Grupo III no período de 28 dias pós-exodontia. **a)** região cervical, mostrando o alvéolo dentário preenchido, tecido ósseo neoformado (asterisco) e por tecido conjuntivo ricamente celularizado e vascularizado (V); e **b)** região apical, exibindo espessa cortical óssea (CO) e alvéolo dentário preenchido por trabéculas ósseas (asteriscos) envoltas por tecido conjuntivo ricamente celularizado e vascularizado (V). HE

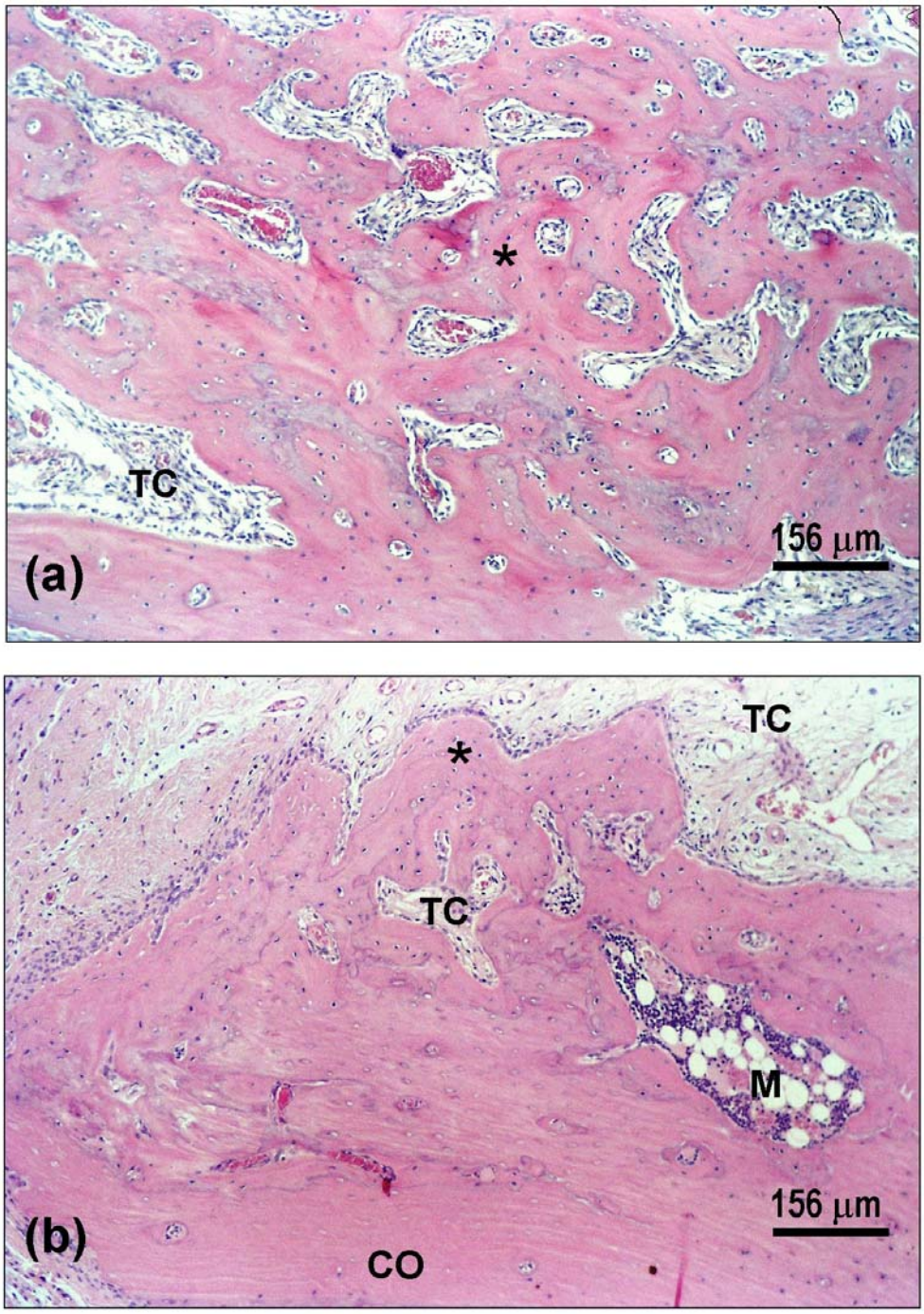


Figura 30 - Imagens de cortes histológicos longitudinais do alvéolo de ratos do Grupo III no período de 28 dias pós-exodontia. **a)** região média, mostrando a cortical óssea (CO) e o preenchimento do alvéolo dentário por tecido ósseo (asterisco) de arranjo mais compacto que no período anterior (Fig. 29a) e pequenas áreas de tecido conjuntivo (seta); e **b)** região cervical apresentando neoformação de tecido ósseo (asterisco) de arranjo compacto na superfície do osso cortical (CO) da crista óssea alveolar e os espaços medulares (M). TC = tecido conjuntivo. HE

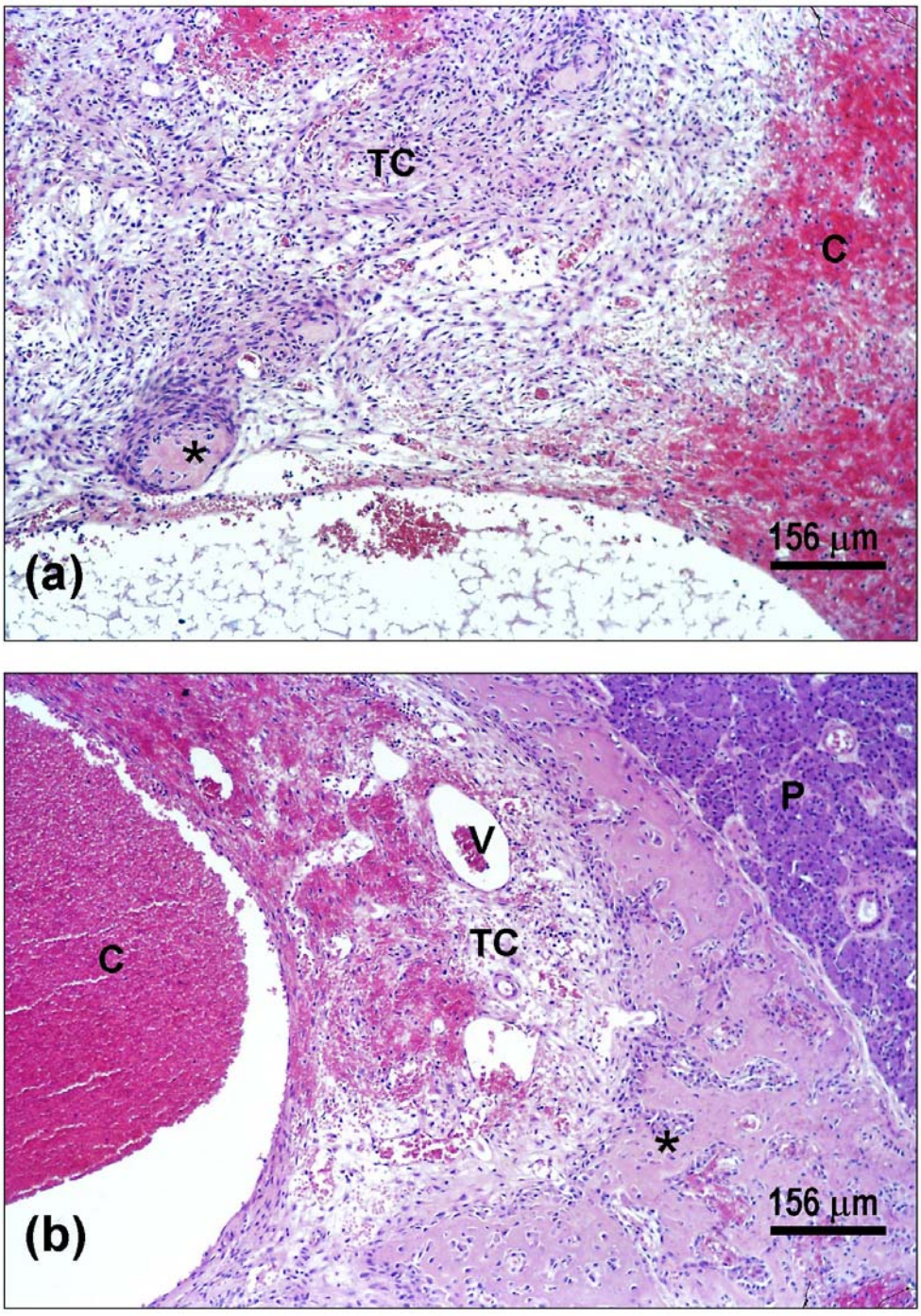


Figura 31 - Imagens de cortes histológicos longitudinais do alvéolo de ratos Grupo IV no período de 6 dias pós-exodontia. **a)** região cervical, preenchida por tecido conjuntivo (TC), restos de coágulo sanguíneo (CO) e pequenas ilhas de tecido ósseo; e **b)** região apical, apresentando o osso alveolar (asterisco) com arranjo trabeculado, separando a glândula parótida (P) da cavidade alveolar preenchida por tecido conjuntivo (TC) ricamente celularizado e vascularizado (V) e restos de coágulo sanguíneo (C). HE

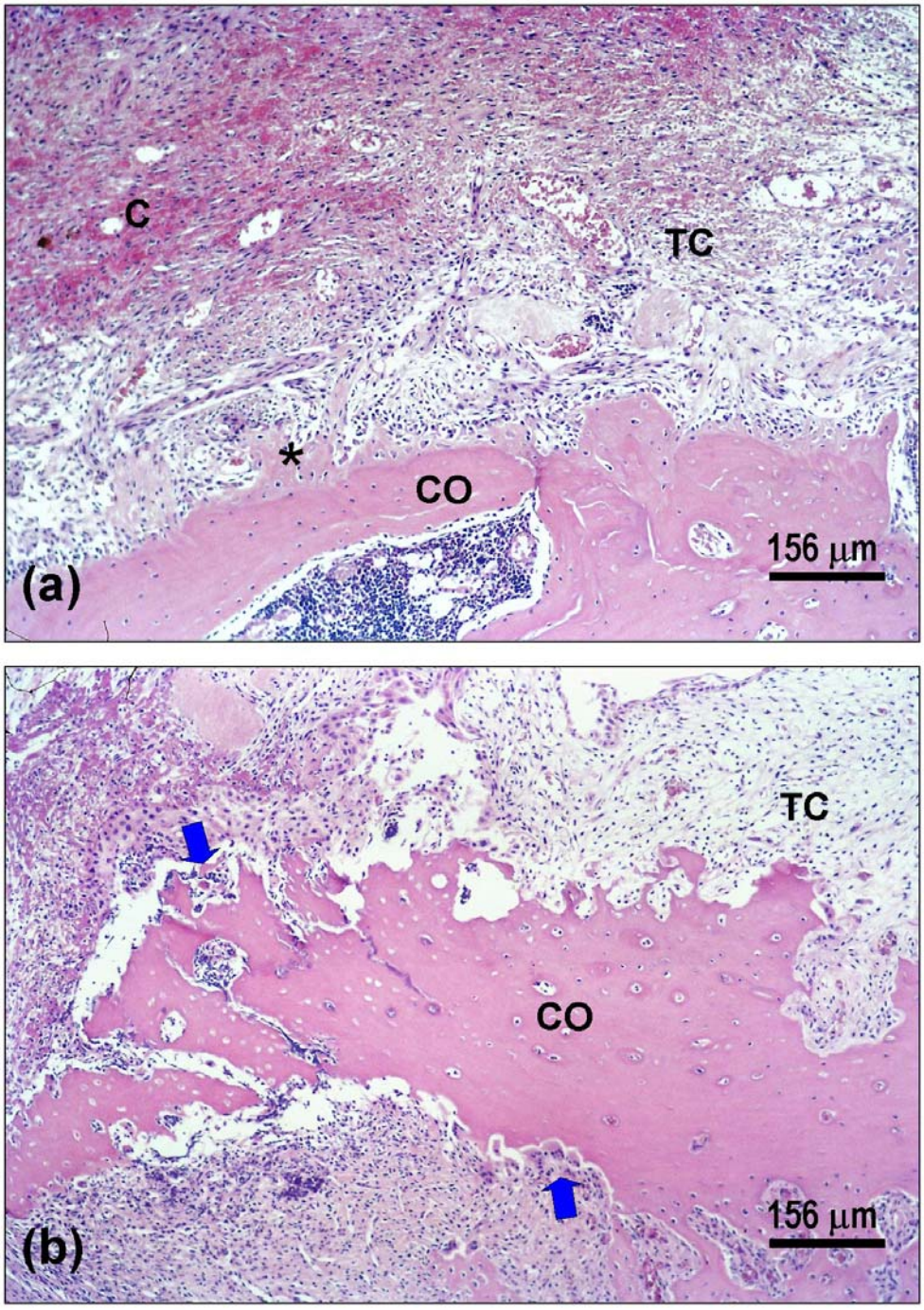


Figura 32 - Imagens de cortes histológicos longitudinais do alvéolo de ratos do Grupo IV no período de 6 dias pós-exodontia. **a)** região média, mostrando pequena formação de tecido ósseo (asterisco) na superfície da cortical óssea (CO) voltada para a lingual e o preenchimento do alvéolo dentário por tecido conjuntivo e restos de coágulo sanguíneo; e **b)** região cervical, exibindo reabsorção da cortical óssea por osteoclastos (seta azul) e o preenchimento do alvéolo por tecido conjuntivo (TC). HE

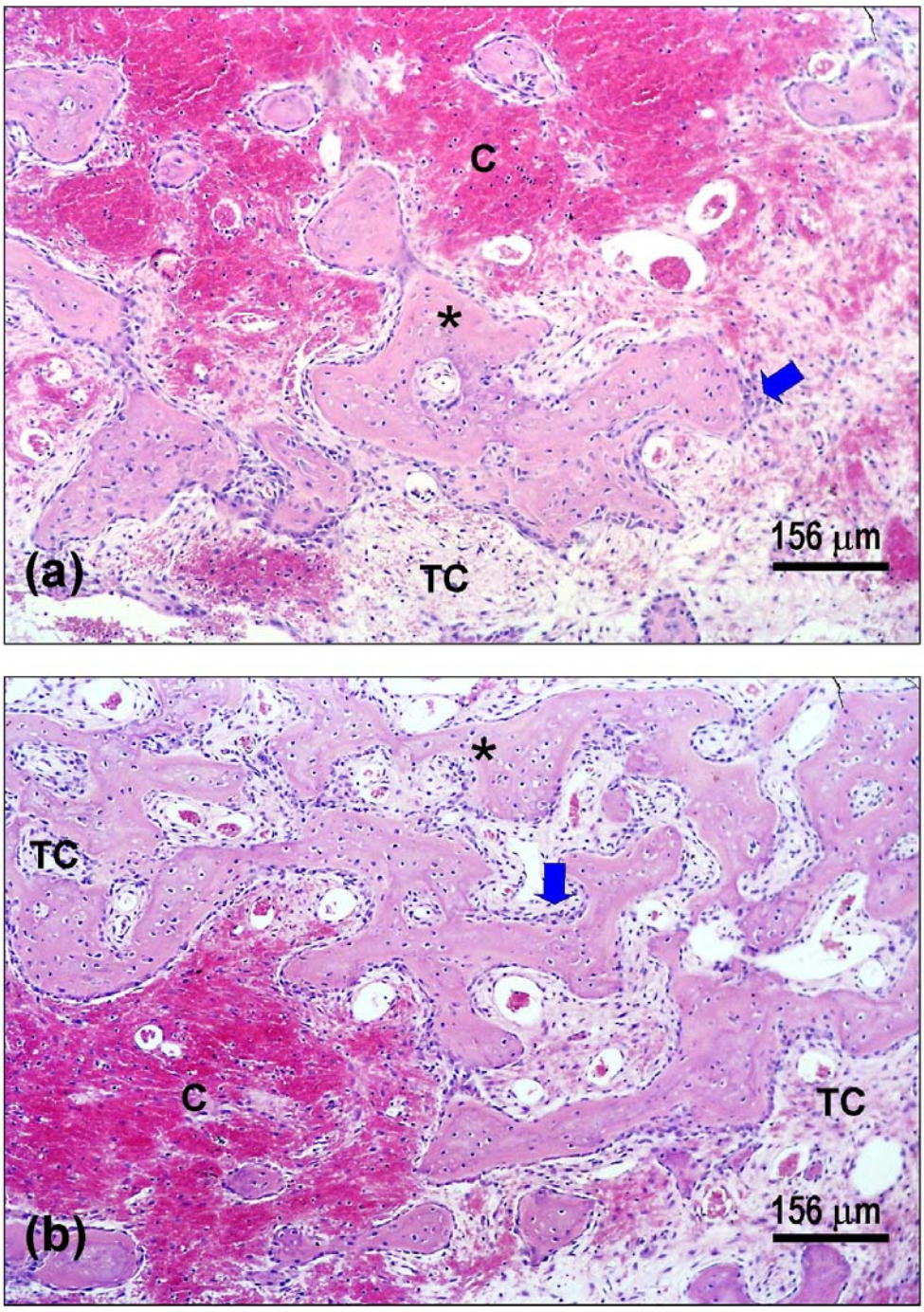


Figura 33 - Imagens de cortes histológicos longitudinais do alvéolo de ratos do Grupo IV no período de 15 dias pós-exodontia. **a e b)** região cervical (Fig. a) e média (Fig. b), mostrando preenchimento do alvéolo por tecido ósseo neoformado (asterisco) com inúmeros osteoblastos na sua superfície (seta azul), tecido conjuntivo (TC) e restos de coágulo sanguíneo (C). HE

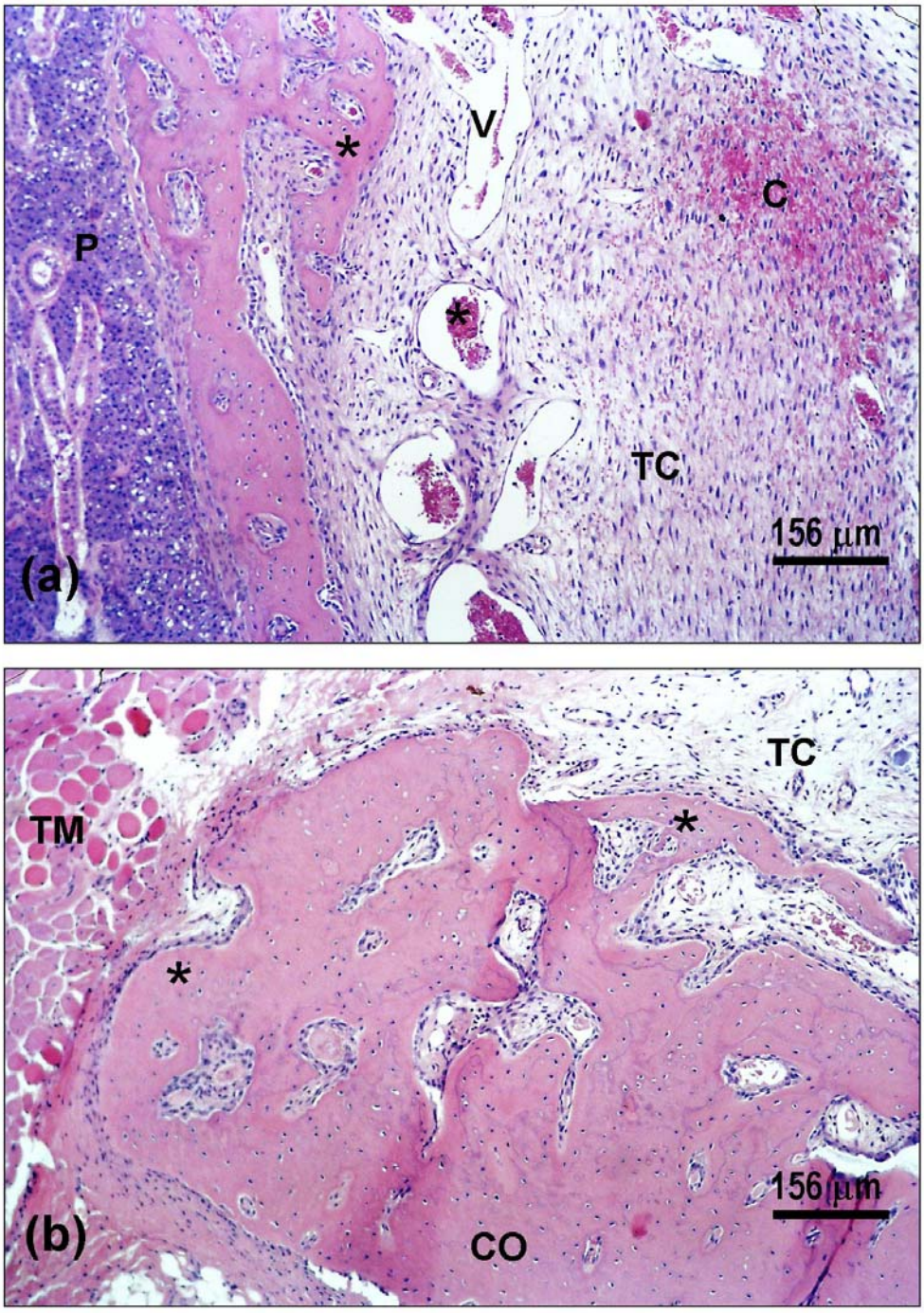


Figura 34 - Imagens de cortes histológicos longitudinais do alvéolo de ratos do Grupo IV no período de 15 dias pós-exodontia. **a)** região apical, mostrando neoformação óssea (asterisco na superfície da cortical óssea alveolar e o preenchimento do alvéolo por tecido conjuntivo (TC) ricamente celularizado e vascularizado (V) e restos de coágulo sanguíneo (C); e **b)** região cervical, mostrando neoformação óssea (asteriscos) na superfície do osso cortical (CO) e o tecido conjuntivo (TC) e muscular (M). HE

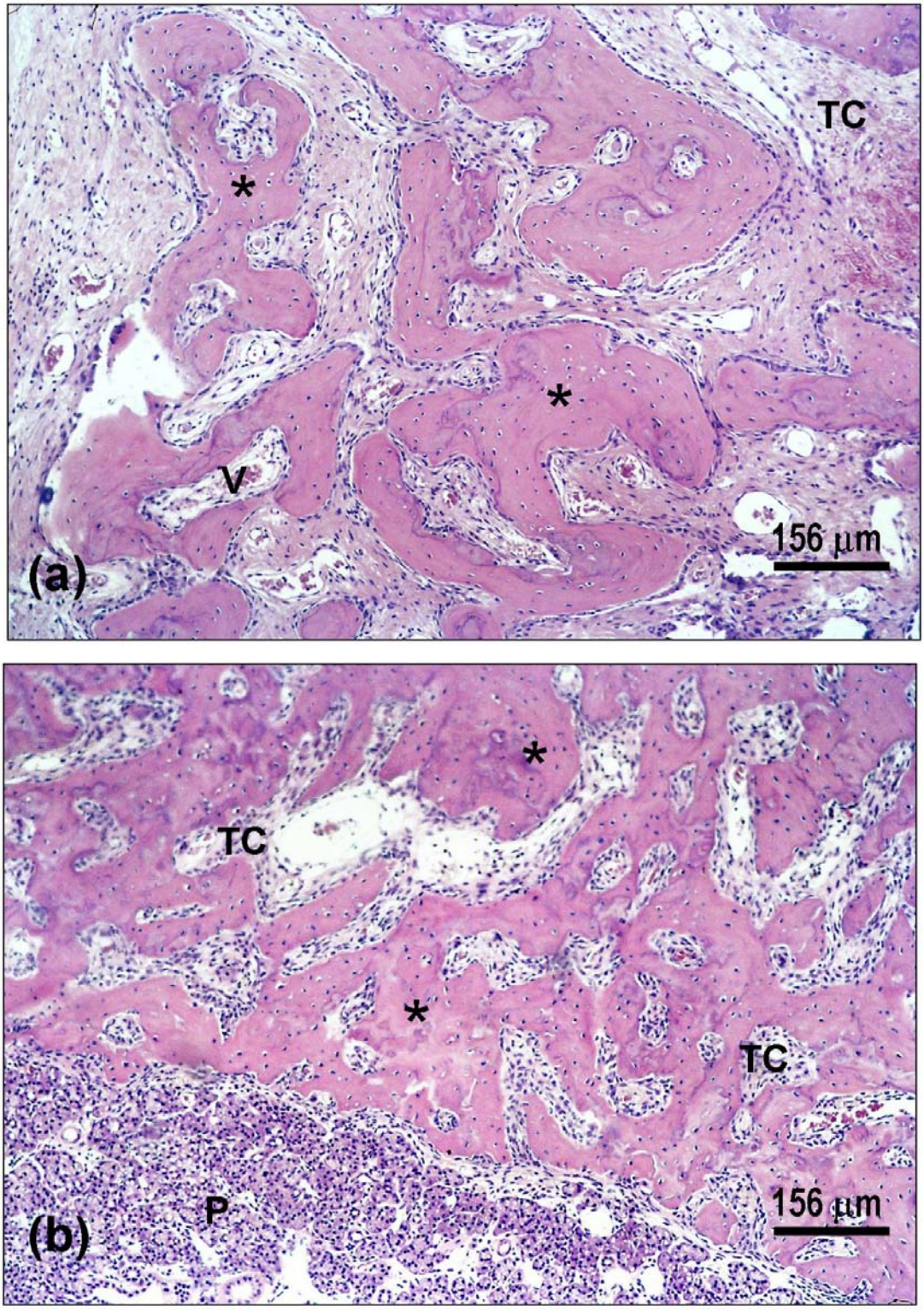


Figura 35 - Imagens de cortes histológicos longitudinais do alvéolo de ratos do Grupo IV no período de 28 dias pós-exodontia. **a)** região cervical, mostrando espessas trabéculas ósseas (asteriscos) envoltas por tecido conjuntivo ricamente celularizado e vascularizado (V); e **b)** região apical, mostrando o preenchimento do alvéolo por tecido ósseo de arranjo trabeculado (asteriscos) e tecido conjuntivo (TC). P = glândula parótida. HE

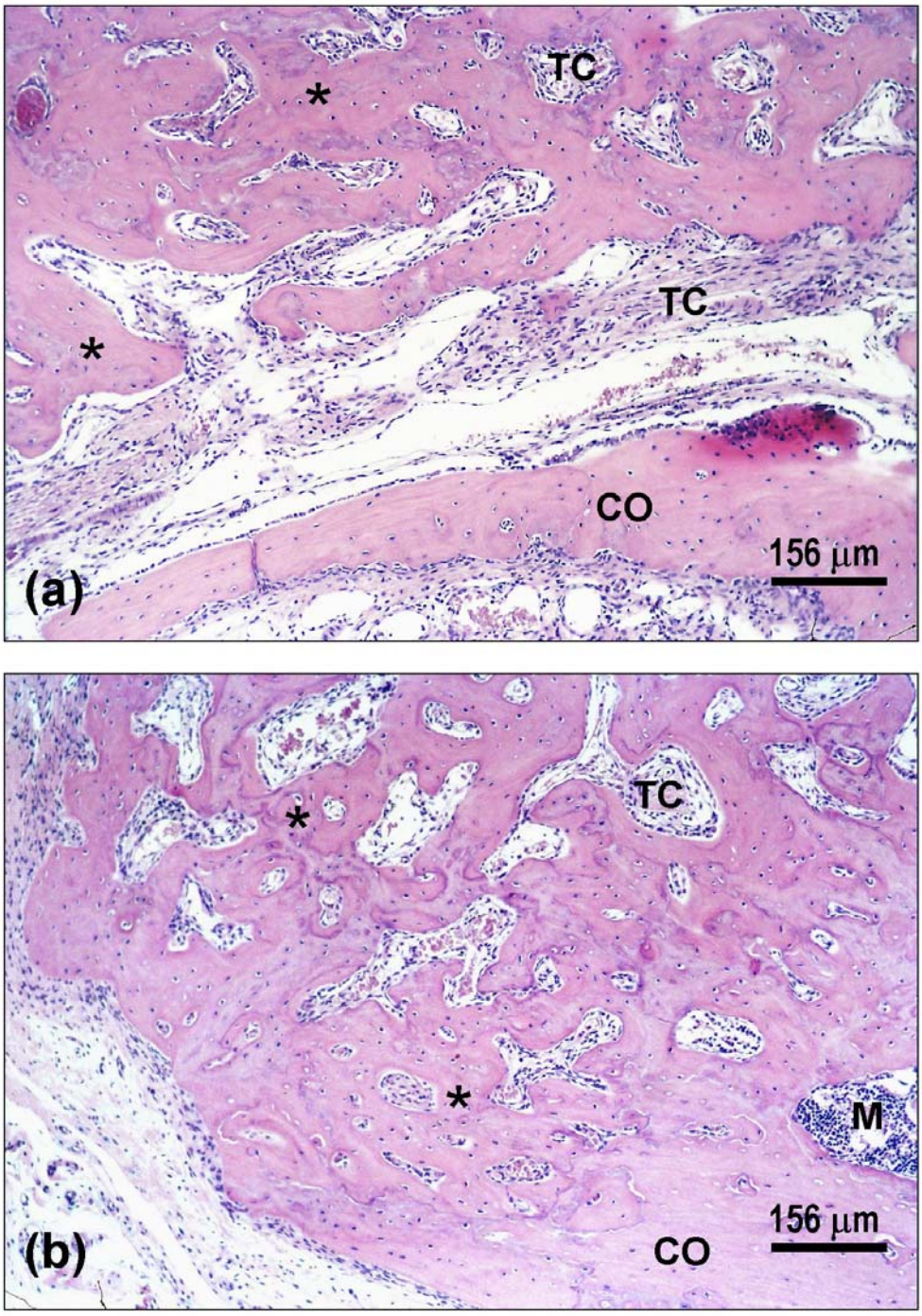


Figura 36 - Imagens de cortes histológicos longitudinais do alvéolo de ratos do Grupo IV no período de 28 dias pós-exodontia. **a)** região média, mostrando a cortical óssea (CO) e o preenchimento do alvéolo dentário por tecido ósseo (asterisco) de arranjo mais compacto que no período anterior (Fig. 33a) e o tecido conjuntivo (TC) circundante; e **b)** região cervical apresentando intensa neoformação óssea (asterisco) na superfície do osso cortical (CO) da crista óssea alveolar e os espaços medulares (M). HE

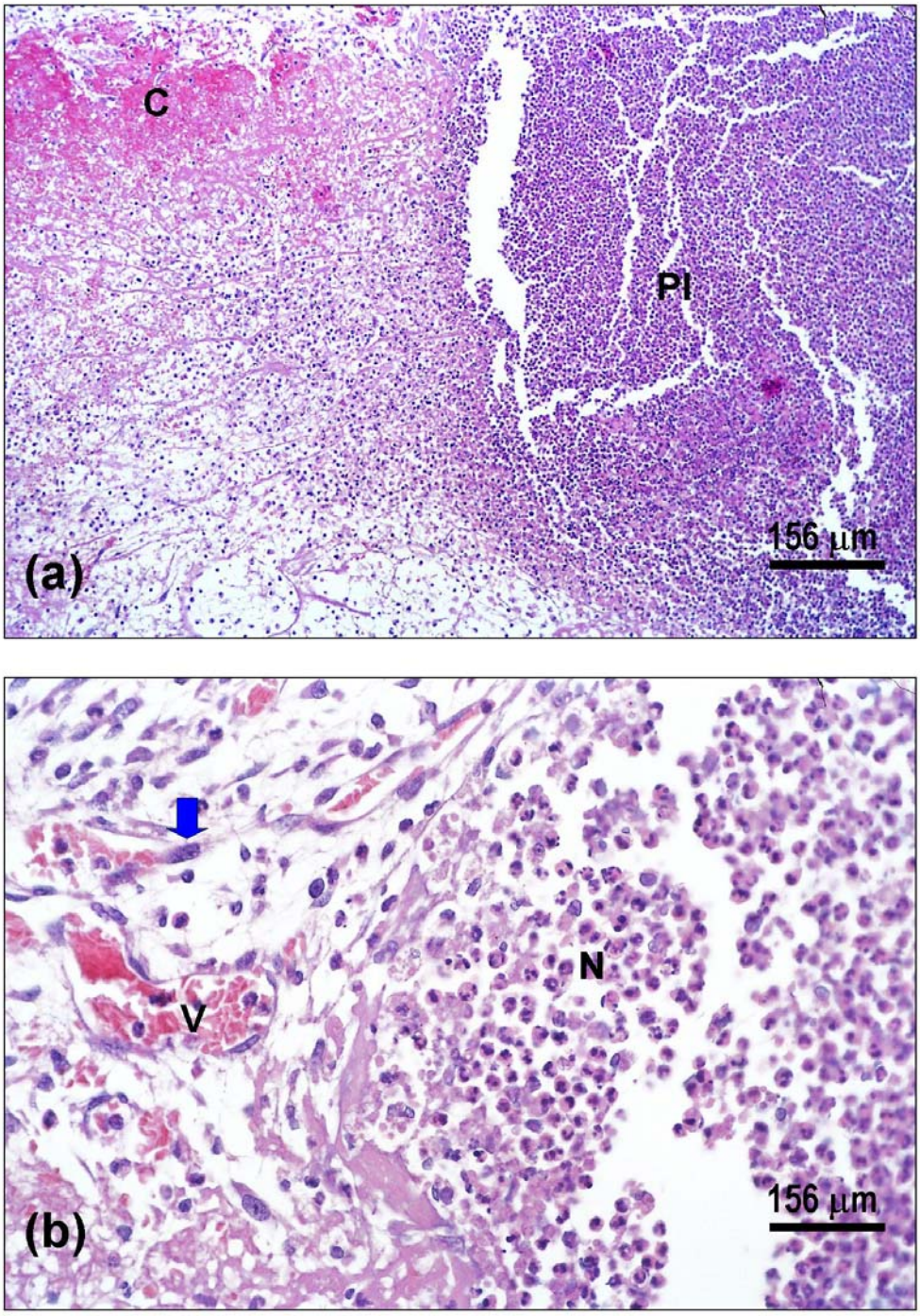


Figura 37 - Imagens de cortes histológicos longitudinais do alvéolo de ratos do Grupo V no período de 6 dias pós-exodontia. **a)** região cervical, exibindo extensas áreas de processo inflamatório (PI) e coágulo sanguíneo (C); e **b)** detalhe da figura anterior mostrando vasos sanguíneos (V) e fibroblastos (seta azul) circundando as células necróticas (N). HE

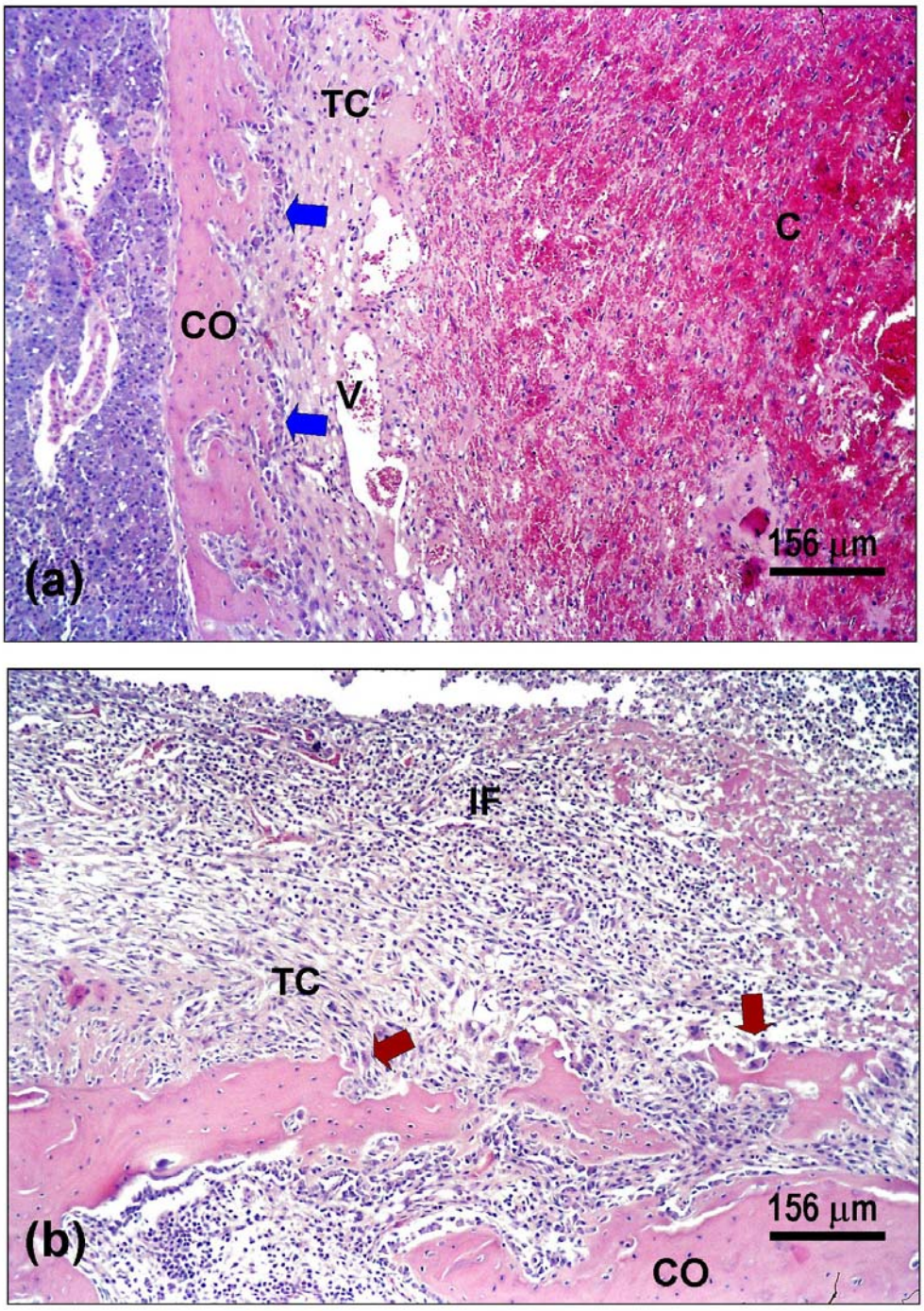


Figura 38 - Imagens de cortes histológicos longitudinais do alvéolo de ratos do Grupo V no período de 6 dias pós-exodontia. **a)** região apical, mostrando atividade osteoblásticas (seta preta) na superfície da cortical óssea alveolar e o preenchimento do alveolo por grandes áreas de coágulo sanguíneo (C) envoltos por tecido conjuntivo ricamente celularizado e vascularizado (V); e **b)** região media, mostrando intensa reabsorção (seta vermelha) da cortical óssea (CO) voltada para a lingual e o preenchimento do alvéolo por tecido conjuntivo e infiltrado inflamatório (IF)

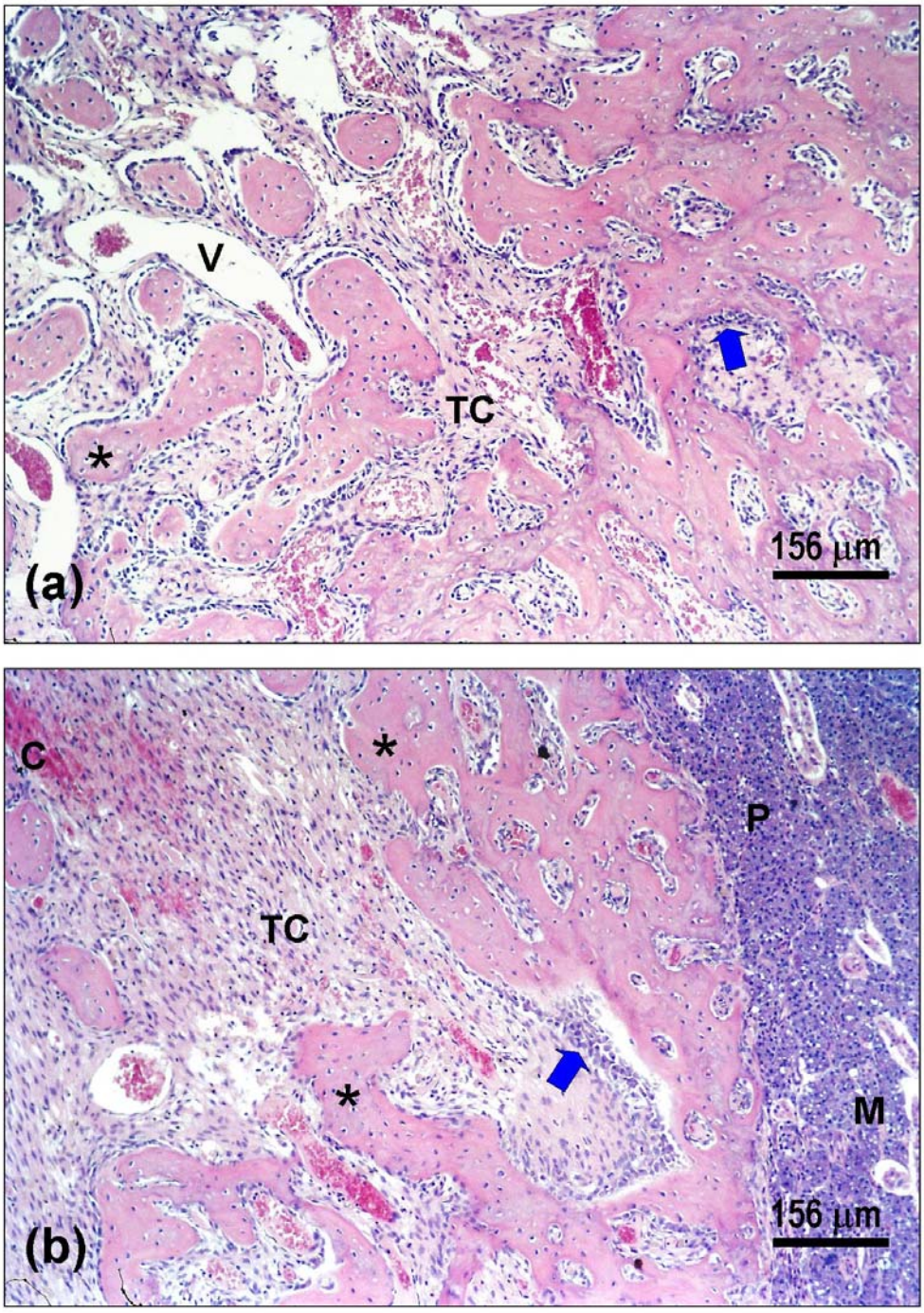


Figura 39 - Imagens de cortes histológicos longitudinais do alvéolo de ratos do Grupo V no período de 15 dias pós-exodontia. **a)** região cervical, mostrando inúmeras trabéculas ósseas (asteriscos) envoltas por tecido conjuntivo ricamente celularizado e vascularizado (V); e **b)** região apical, mostrando neoformação óssea (asterisco) na superfície da cortical óssea alveolar com inúmeros osteoblastos (seta azul) em sua superfície e o tecido conjuntivo (TC) e restos decoágulo sanguíneo (C). P = glândula parótida. HE

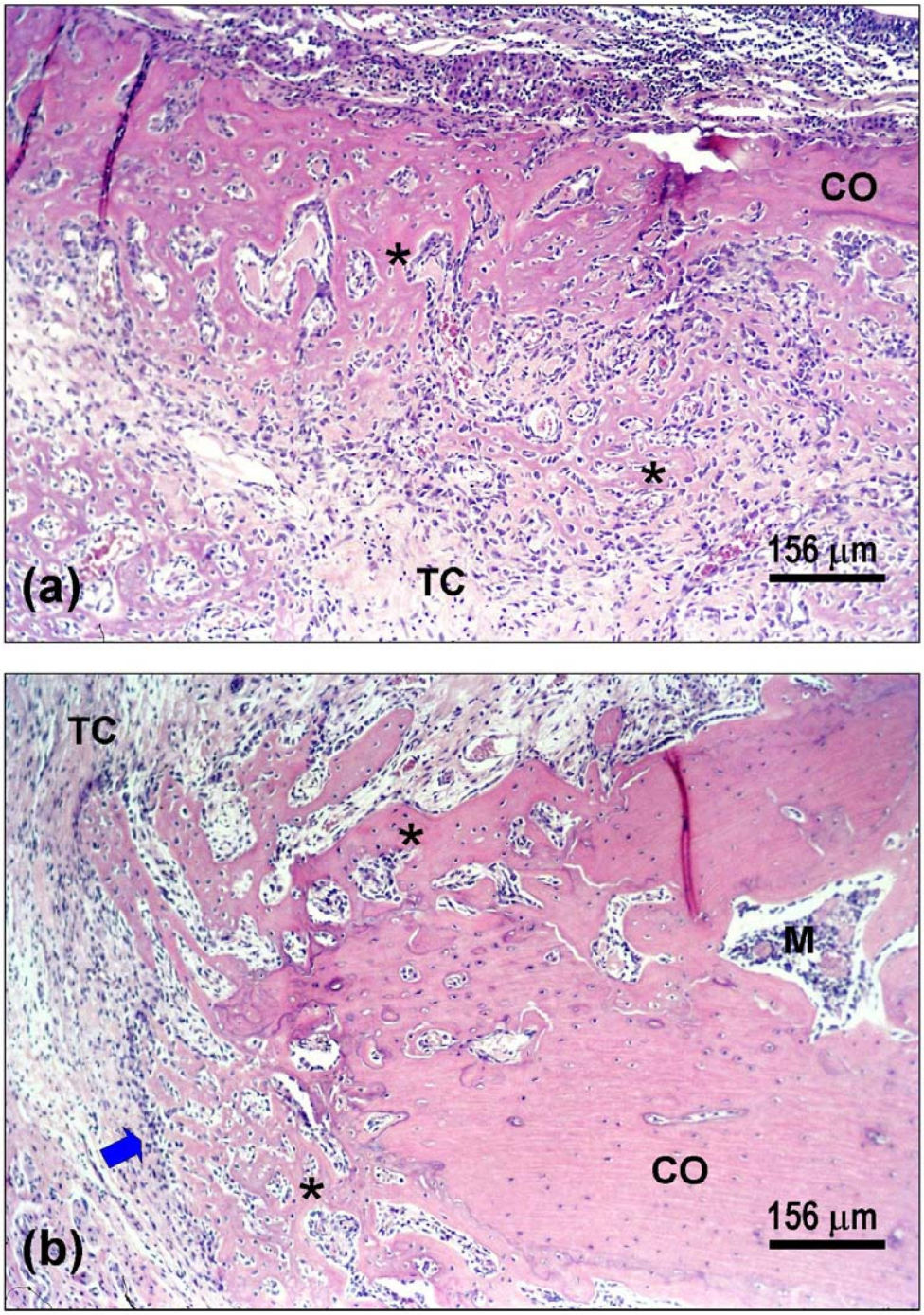


Figura 40 - Imagens de cortes histológicos longitudinais do alvéolo de ratos do Grupo V no período de 15 dias pós-exodontia. **a)** região média, apresentando neoformação óssea (astersico) em substituição ao osso cortical (CO) reabsorvido, envolto por tecido conjuntivo (TC); e **b)** região cervical, mostrando neoformação óssea (asterisco) na superfície da cortical óssea (CO) reabsorvida com inúmeros osteoblastos (seta azul) em sua superfície e o tecido conjuntivo (TC). HE

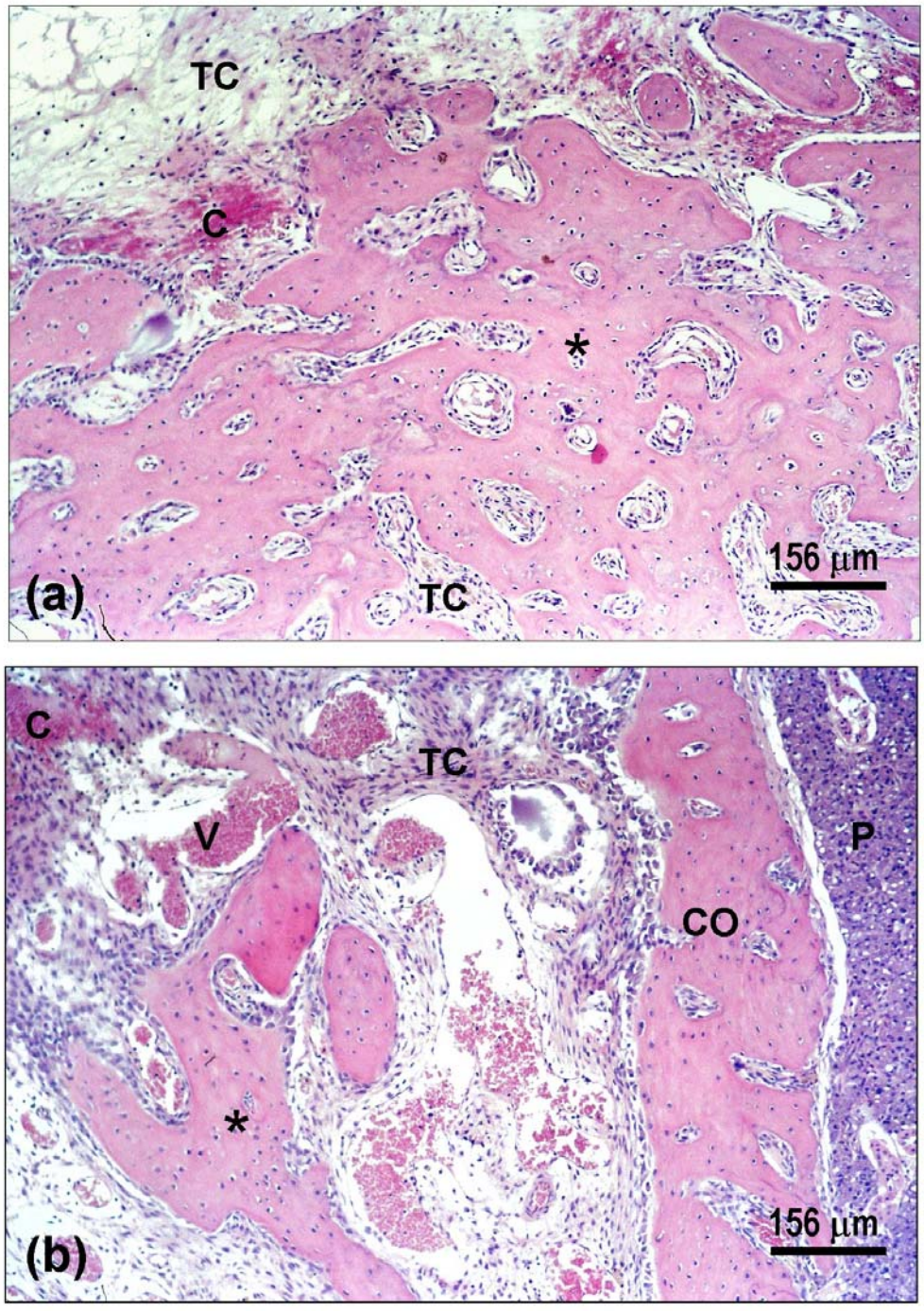


Figura 41 - Imagens de cortes histológicos longitudinais do alvéolo de ratos do Grupo V no período de 28 dias pós-exodontia. **a)** região cervical, mostrando o alvéolo dentário preenchido por tecido ósseo (asterisco) de arranjo trabecular, tecido conjuntivo (TC) e restos de coágulo sanguíneo (C); e **b)** região apical, apresentando cortical óssea (CO) íntegra, preenchimento do alvéolo por pequena formação óssea (asterisco), tecido conjuntivo ricamente celularizadoe vascularizado (V) e restos de coágulo sanguíneo (C). HE

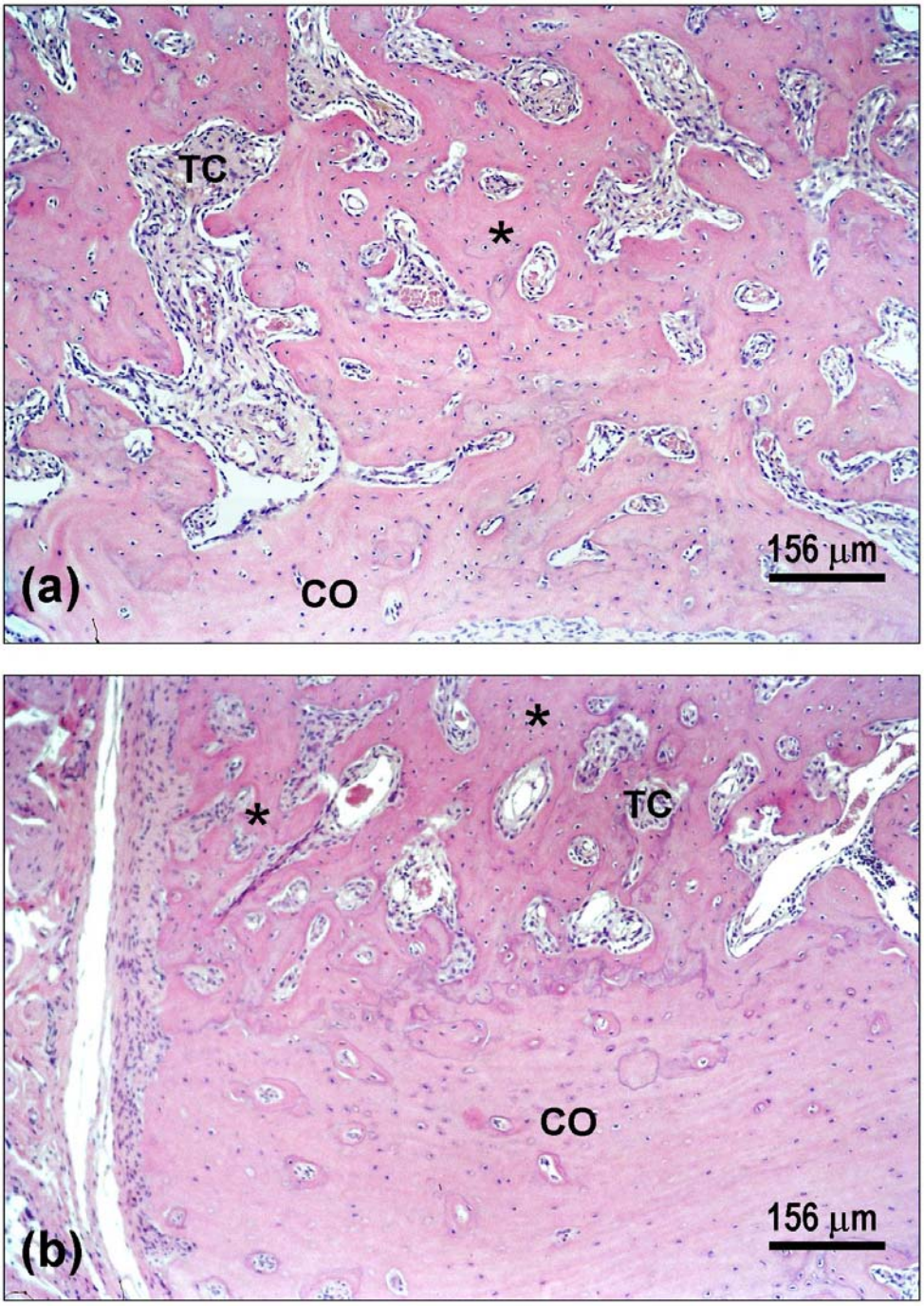


Figura 42 - Imagens de cortes histológicos longitudinais do alvéolo de ratos do Grupo V no período de 28 dias pós-exodontia. **a)** região média, mostrando a cortical óssea (CO) e o preenchimento do alvéolo dentário por tecido ósseo (asterisco) e pequenas áreas de tecido conjuntivo (TC); e **b)** região cervical apresentando formação de tecido ósseo (asterisco) na superfície do osso cortical (CO) da crista óssea alveolar com pequenos espaços preenchidos por tecido conjuntivo (TC). HE

5.2 Análise Quantitativa

Os resultados provenientes da análise quantitativa foram computados a partir da média da densidade de cada estrutura tecidual encontrada nos cortes histológicos analisados por microscopia óptica (tecido ósseo, tecido conjuntivo, infiltrado inflamatório, coágulo sanguíneo e espaços vazios), por animal. A densidade foi calculada dividindo-se o total de pontos computados por 45 (número de campos microscópicos contados por alvéolo). Estão apresentadas em tabelas a média, desvio padrão e mediana dos resultados encontrados por grupo e por período estudado. Os dados foram analisados estatisticamente por comparações entre os grupos, por período e entre os períodos. Inicialmente, cada conjunto de dados foi submetido ao teste de normalidade de Kolmogorov-Smirnov e ao teste de Igualdade de Variância. Nos casos em que a amostra foi aprovada nestes testes, o teste estatístico aplicado foi a Análise de Variância (ANOVA), a um critério (F), seguido do teste de Tukey para comparações múltiplas entre os grupos ou períodos quando da constatação de diferença estatisticamente significante pelo teste. Por outro lado, quando a distribuição da amostra não estava dentro da normalidade, o teste empregado foi o teste não paramétrico de Kruskal-Wallis (H), seguido do teste de Dunn para comparações múltiplas entre os grupos e períodos estudados quando da detecção de diferença estatisticamente significante pelo teste de Kruskal-Wallis. Em todos os testes estatísticos foi adotado nível de significância de 5 % ($p<0,05$). Para a correlação entre as estruturas histológicas com o passar do tempo, em cada grupo, foi utilizado o teste de correlação de Spearman (r_s).

5.2.1 Variável Tecido Ósseo

Tabela 1- Média, desvio padrão e mediana da densidade óssea por grupo, em cada período estudado. Os dados foram analisados estatisticamente entre os grupos, por período e entre os períodos, por grupo, empregando-se os testes de variância de Kruskal-Wallis (H) ou ANOVA (F)

		GRUPOS					
PERÍODO	**ANIMAL**	**I**	**II**	**III**	**IV**	**V**	**DIF. GRUPOS (por período)**
6 DIAS	**Média**	**5,89**	**0,00**	**0,00**	**0,00**	**0,00**	**H= 23,622**
	DP	**3,13**	**0,00**	**0,00**	**0,00**	**0,00**	
	Mediana	**5,73**	**0,00**	**0,00**	**0,00**	**0,00**	**p <0,001***
15 DIAS	**Média**	**18,21**	**3,36**	**14,01**	**10,75**	**15,83**	**F= 14,660**
	DP	**2,78**	**2,98**	**3,28**	**4,58**	**2,86**	
	Mediana	**18,47**	**4,87**	**12,74**	**12,02**	**15,01**	**p <0,001***
28 DIAS	**Média**	**56,38**	**7,03**	**21,54**	**23,59**	**33,92**	**F= 62,257**
	DP	**8,25**	**4,26**	**3,63**	**5,15**	**2,94**	
	Mediana	**54,81**	**5,61**	**21,05**	**21,78**	**34,98**	**p <0,001***
DIF. PERÍODOS (por grupo)		**F= 121,356 p <0,001***	**F= 6,878 p=0,010***	**H=12,009 p <0,002***	**F=44,114 P <0,001***	**F=257,259 p <0,001***	

* Diferença estatisticamente significante

Para individualizar as diferenças significantes entre os grupos, no período de 6 dias, aplicou-se o teste de comparações múltiplas de Dunn:

Tabela 2- Diferenças entre grupos, fornecidas pelo teste de Dunn, aos 6 dias

COMPARAÇÃO	DIF. POSTOS	Q	p<0,05
GRUPO I vs GRUPO II	12,500	2,685	**Significante**
GRUPO I vs GRUPO III	12,500	2,685	**Significante**
GRUPO I vs GRUPO IV	12,500	2,685	**Significante**
GRUPO I vs GRUPO V	12,500	2,685	**Significante**
GRUPO II vs GRUPO III	0,000	0,000	Não Significante
GRUPO II vs GRUPO IV	0,000	0,000	Não Significante
GRUPO II vs GRUPO V	0,000	0,000	Não Significante
GRUPO III vs GRUPO IV	0,000	0,000	Não Significante
GRUPO III vs GRUPO V	0,000	0,000	Não Significante
GRUPO IV vs GRUPO V	0,000	0,000	Não Significante

Para individualizar as diferenças significantes entre os grupos, no período de 15 dias, aplicou-se o teste de comparações múltiplas de Tukey:

Tabela 3- Diferenças entre grupos, fornecidas pelo teste de Tukey, aos 15 dias

COMPARAÇÃO	DIF. MÉDIAS	q	p	p<0,050
GRUPO I vs GRUPO II	14,848	9,879	<0,001	**Significante**
GRUPO I vs GRUPO III	4,201	2,795	0,313	Não Significante
GRUPO I vs GRUPO IV	7,456	4,961	0,017	**Significante**
GRUPO I vs GRUPO V	2,384	1,586	0,794	Não Significante
GRUPO II vs GRUPO III	10,647	7,084	<0,001	**Significante**
GRUPO II vs GRUPO IV	7,392	4,918	0,018	**Significante**
GRUPO II vs GRUPO V	12,464	8,293	<0,001	**Significante**
GRUPO III vs GRUPO IV	3,255	2,166	0,555	Não Significante
GRUPO III vs GRUPO V	1,817	1,209	0,910	Não Significante
GRUPO IV vs GRUPO V	5,072	3,375	0,160	Não Significante

Para individualizar as diferenças significantes entre os grupos, no período de 28 dias, aplicou-se o teste de comparações múltiplas de Tukey:

Tabela 4- Diferenças entre grupos, fornecidas pelo teste de Tukey, aos 28 dias

COMPARAÇÃO	DIF. MÉDIAS	q	p	p<0,050
GRUPO I vs GRUPO II	49,344	21,273	<0,001	**Significante**
GRUPO I vs GRUPO III	34,836	15,018	<0,001	**Significante**
GRUPO I vs GRUPO IV	32,790	14,136	<0,001	**Significante**
GRUPO I vs GRUPO V	22,456	9,681	<0,001	**Significante**
GRUPO II vs GRUPO III	14,508	6,255	0,002	**Significante**
GRUPO II vs GRUPO IV	16,554	7,137	<0,001	**Significante**
GRUPO II vs GRUPO V	26,888	11,592	<0,001	**Significante**
GRUPO III vs GRUPO IV	2,046	0,882	0,970	Não Significante
GRUPO III vs GRUPO V	12,380	5,337	0,009	**Significante**
GRUPO IV vs GRUPO V	10,334	4,455	0,036	**Significante**

Para individualizar as diferenças significantes entre os períodos no Grupo I, aplicou-se o teste de comparações múltiplas de Tukey:

Tabela 5- Diferença entre períodos, fornecidas pelo teste de Tukey, no Grupo I

COMPARAÇÃO	DIF. MÉDIAS	q	p	p<0,050
6 dias vs. 15 dias	12,321	5,156	0,009	**Significante**
6 dias vs. 28 dias	50,489	21,129	<0,001	**Significante**
15 dias vs. 28 dias	38,168	15,973	<0,001	**Significante**

Para individualizar as diferenças significantes entre os períodos no Grupo II, aplicou-se o teste de comparações múltiplas de Tukey:

Tabela 6- Diferença entre períodos, fornecidas pelo teste de Tukey, no Grupo II

COMPARAÇÃO	DIF. MÉDIAS	q	p	p<0,050
6 dias vs. 15 dias	3,362	2,506	0,220	Não Significante
6 dias vs. 28 dias	7,034	5,244	0,008	**Significante**
15 dias vs. 28 dias	3,672	2,737	0,171	Não Significante

Para individualizar as diferenças significantes entre os períodos no Grupo III, aplicou-se o teste de comparações múltiplas de Dunn:

Tabela 7- Diferença entre períodos, fornecidas pelo teste de Dunn, no Grupo III

COMPARAÇÃO	DIF. POSTOS	Q	p<0,05
6 dias vs 15 dias	5,400	1,909	Não Significante
6 dias vs 28 dias	9,600	3,394	**Significante**
15 dias vs 28 dias	4,200	1,485	Não Significante

Para individualizar as diferenças significantes entre os períodos no Grupo IV, aplicou-se o teste de comparações múltiplas de Tukey:

Tabela 8- Diferença entre períodos, fornecidas pelo teste de Tukey, no Grupo IV

COMPARAÇÃO	DIF. MÉDIAS	q	p	p<0,050
6 dias vs. 15 dias	10,754	6,048	0,003	**Significante**
6 dias vs. 28 dias	23,588	13,267	<0,001	**Significante**
15 dias vs. 28 dias	12,834	7,218	<0,001	**Significante**

Para individualizar as diferenças significantes entre os períodos no Grupo V, aplicou-se o teste de comparações múltiplas de Tukey:

Tabela 9- Diferença entre períodos, fornecidas pelo teste de Tukey, no Grupo V

COMPARAÇÃO	DIF. MÉDIAS	q	p	p<0,050
6 dias vs. 15 dias	15,826	14,955	<0,001	**Significante**
6 dias vs. 28 dias	33,922	32,055	<0,001	**Significante**
15 dias vs. 28 dias	18,096	17,100	<0,001	**Significante**

5.2.2 Variável Tecido Conjuntivo

Tabela 10- Média, desvio padrão e mediana da densidade de tecido conjuntivo, por grupo, em cada período estudado. Os dados foram analisados estatisticamente entre os grupos, por período e entre os períodos, por grupo, empregando-se os testes de variância de Kruskal-Wallis (H) ou ANOVA (F)

		GRUPOS					
PERÍODO	**ANIMAL**	**I**	**II**	**III**	**IV**	**V**	**DIF. GRUPOS (por período)**
6 DIAS	**Média**	**47,64**	**40,04**	**42,65**	**40,80**	**48,42**	**F= 0,894**
	DP	**10,51**	**9,51**	**9,55**	**7,13**	**8,93**	
	Mediana	**44,80**	**42,18**	**45,27**	**42,36**	**52,14**	**p= 0,486**
15 DIAS	**Média**	**49,37**	**57,38**	**55,60**	**59,49**	**57,10**	**F= 1,184**
	DP	**7,70**	**12,35**	**2,48**	**2,73**	**9,34**	
	Mediana	**50,92**	**62,77**	**56,56**	**60,17**	**56,06**	**p= 0,348**
28 DIAS	**Média**	**32,23**	**64,16**	**54,03**	**58,06**	**48,19**	**H= 12,798**
	DP	**9,83**	**17,83**	**11,45**	**4,28**	**6,43**	
	Mediana	**30,00**	**60,63**	**51,47**	**59,58**	**49,90**	**p= 0,012***
DIF. PERÍODOS (por grupo)		**F= 5,013 p= 0,026***	**F= 4,138 p= 0,043***	**F= 3,279 p= 0,073**	**F= 21,205 p< 0,001***	**F= 1,859 p= 0,198**	

* Diferença estatisticamente significante

Para individualizar as diferenças significantes entre os grupos, no período de 28 dias, aplicou-se o teste de comparações múltiplas de Dunn:

Tabela 11- Diferença entre grupos, fornecidas pelo teste de Dunn, aos 28 dias

COMPARAÇÃO	DIF. POSTOS	Q	p<0,05
GRUPO I vs GRUPO II	13,400	2,879	**Significante**
GRUPO I vs GRUPO III	9,800	2,105	Não Significante
GRUPO I vs GRUPO IV	14,800	3,180	**Significante**
GRUPO I vs GRUPO V	7,000	1,504	Não Significante
GRUPO II vs GRUPO III	3,600	0,773	Não Significante
GRUPO II vs GRUPO IV	1,400	0,301	Não Significante
GRUPO II vs GRUPO V	6,400	1,375	Não Significante
GRUPO III vs GRUPO IV	5,000	1,074	Não Significante
GRUPO III vs GRUPO V	2,800	0,602	Não Significante
GRUPO IV vs GRUPO V	7,800	1,676	Não Significante

Para individualizar as diferenças significantes entre os períodos no Grupo I, aplicou-se o teste de comparações múltiplas de Tukey:

Tabela 12- Diferença entre períodos, fornecidas pelo teste de Tukey, no Grupo I

COMPARAÇÃO	DIF. MÉDIAS	q	p	p<0,050
6 dias vs. 15 dias	1,726	0,410	0,955	Não Significante
6 dias vs. 28 dias	15,411	3,657	0,058	Não Significante
15 dias vs. 28 dias	17,137	4,067	0,035	**Significante**

Para individualizar as diferenças significantes entre os períodos no Grupo II, aplicou-se o teste de comparações múltiplas de Tukey:

Tabela 13- Diferença entre períodos, fornecidas pelo teste de Tukey, no Grupo II

COMPARAÇÃO	DIF. MÉDIAS	q	p	p<0,050
6 dias vs. 15 dias	17,341	2,836	0,153	Não Significante
6 dias vs. 28 dias	24,118	3,944	0,040	**Significante**
15 dias vs. 28 dias	6,777	1,108	0,720	Não Significante

Para individualizar as diferenças significantes entre os períodos no Grupo IV, aplicou-se o teste de comparações múltiplas de Tukey:

Tabela 14- Diferença entre períodos, fornecidas pelo teste de Tukey, no Grupo IV

COMPARAÇÃO	DIF. MÉDIAS	q	p	p<0,050
6 dias vs. 15 dias	18,694	8,274	<0,001	**Significante**
6 dias vs. 28 dias	17,262	7,640	<0,001	**Significante**
15 dias vs. 28 dias	1,432	0,634	0,896	Não Significante

5.2.3 Variável Infiltrado Inflamatório

Tabela 15- Média, desvio padrão e mediana da densidade de infiltrado inflamatório, por grupo, em cada período estudado. Os dados foram analisados estatisticamente entre os grupos, por período e entre os períodos, por grupo, empregando-se os testes de variância de Kruskal-Wallis (H) ou ANOVA (F)

		GRUPOS					
PERÍODO	**ANIMAL**	**I**	**II**	**III**	**IV**	**V**	**DIF. GRUPOS (por período)**
6 DIAS	**Média**	**2,82**	**25,34**	**9,78**	**5,59**	**3,79**	**H=** 13,859
	DP	**3,56**	**16,21**	**6,10**	**4,28**	**2,29**	
	Mediana	**2,22**	**24,59**	**6,64**	**4,32**	**3,83**	**p =** 0,008*
15 DIAS	**Média**	**0,20**	**9,91**	**0,00**	**3,23**	**0,00**	**H=** 17,059
	DP	**0,28**	**3,03**	**0,00**	**6,81**	**0,00**	
	Mediana	**0,00**	**11,76**	**0,00**	**0,29**	**0,00**	**p =** 0,002*
28 DIAS	**Média**	**0,00**	**11,01**	**0,58**	**0,007**	**0,00**	**H=** 18,947
	DP	**0,00**	**5,84**	**0,72**	**0,016**	**0,00**	
	Mediana	**0,00**	**10,87**	**0,20**	**0,00**	**0,00**	**p**< 0,001*****
DIF. PERÍODOS (por grupo)		**H=** 4,626 **p=** 0,099	**H=** 3,386 **p=** 0,184	**H=** 11,667 **p=** 0,003*	**H=** 9,209 **p=** 0,010*****	**H=** 13,291 **p=** 0,001*	

* Diferença estatisticamente significante

Para individualizar as diferenças significantes entre os grupos, no período de 6 dias, aplicou-se o teste de comparações múltiplas de Dunn :

Tabela 16- Diferença entre grupos, fornecidas pelo teste de Dunn, aos 6 dias

COMPARAÇÃO	DIF. POSTOS	Q	p<0,05
GRUPO I vs GRUPO II	15,200	3,265	**Significante**
GRUPO I vs GRUPO III	10,200	2,191	Não Significante
GRUPO I vs GRUPO IV	5,200	1,117	Não Significante
GRUPO I vs GRUPO V	2,400	0,516	Não Significante
GRUPO II vs GRUPO III	5,000	1,074	Não Significante
GRUPO II vs GRUPO IV	10,000	2,148	Não Significante
GRUPO II vs GRUPO V	12,800	2,750	Não Significante
GRUPO III vs GRUPO IV	5,000	1,074	Não Significante
GRUPO III vs GRUPO V	7,800	1,676	Não Significante
GRUPO IV vs GRUPO V	2,800	0,602	Não Significante

Para individualizar as diferenças significantes entre os grupos no período de 15 dias, aplicou-se o teste de comparações múltiplas de Dunn:

Tabela 17- Diferença entre grupos, fornecidas pelo teste de Dunn, aos 15 dias

COMPARAÇÃO	DIF. POSTOS	Q	p<0,05
GRUPO I vs GRUPO II	10,100	2,170	Não Significante
GRUPO I vs GRUPO III	4,400	0,945	Não Significante
GRUPO I vs GRUPO IV	4,200	0,902	Não Significante
GRUPO I vs GRUPO V	4,400	0,945	Não Significante
GRUPO II vs GRUPO III	14,500	3,115	**Significante**
GRUPO II vs GRUPO IV	5,900	1,268	Não Significante
GRUPO II vs GRUPO V	14,500	3,115	**Significante**
GRUPO III vs GRUPO IV	8,600	1,848	Não Significante
GRUPO III vs GRUPO V	0,000	0,000	Não Significante
GRUPO IV vs GRUPO V	8,600	1,848	Não Significante

Para individualizar as diferenças significantes entre os grupos no período de 28 dias, aplicou-se o teste de comparações múltiplas de Dunn:

Tabela 18- Diferença entre grupos, fornecidas pelo teste de Dunn, aos 28 dias

COMPARAÇÃO	DIF. POSTOS	Q	p<0,05
GRUPO I vs GRUPO II	72,500	4,405	**Significante**
GRUPO I vs GRUPO III	31,500	1,914	Não Significante
GRUPO I vs GRUPO IV	8,500	0,516	Não Significante
GRUPO I vs GRUPO V	0,000	0,000	Não Significante
GRUPO II vs GRUPO III	41,000	2,491	Não Significante
GRUPO II vs GRUPO IV	64,000	3,889	**Significante**
GRUPO II vs GRUPO V	72,500	4,405	**Significante**
GRUPO III vs GRUPO IV	23,000	1,398	Não Significante
GRUPO III vs GRUPO V	31,500	1,914	Não Significante
GRUPO IV vs GRUPO V	8,500	0,516	Não Significante

Para individualizar as diferenças significantes entre os períodos no Grupo III, aplicou-se o teste de comparações múltiplas de Dunn:

Tabela 19- Diferença entre períodos, fornecidas pelo teste de Dunn, no Grupo III

COMPARAÇÃO	DIF. POSTOS	Q	p<0,05
6 dias vs 15 dias	9,000	3,182	**Significante**
6 dias vs 28 dias	6,000	2,121	Não Significante
15 dias vs 28 dias	3,000	1,061	Não Significante

Para individualizar as diferenças significantes entre os períodos no Grupo IV, aplicou-se o teste de comparações múltiplas de Dunn:

Tabela 20- Diferença entre períodos, fornecidas pelo teste de Dunn, no Grupo IV

COMPARAÇÃO	DIF. POSTOS	Q	p<0,05
6 dias vs 15 dias	3,600	1,273	Não Significante
6 dias vs 28 dias	8,400	2,970	**Significante**
15 dias vs 28 dias	4,800	1,697	Não Significante

Para individualizar as diferenças significantes entre os períodos no Grupo V, aplicou-se o teste de comparações múltiplas de Dunn:

Tabela 21- Diferença entre períodos, fornecidas pelo teste de Dunn, no Grupo V

COMPARAÇÃO	DIF. POSTOS	Q	p<0,05
6 dias vs 15 dias	7,500	2,652	**Significante**
6 dias vs 28 dias	7,500	2,652	**Significante**
15 dias vs 28 dias	0,000	0,000	Não Significante

5.2.4 Variável Coágulo Sanguíneo

Tabela 22- Média, desvio padrão e mediana da densidade de coágulo, por grupo, em cada período estudado. Os dados foram analisados estatisticamente entre os grupos, por período e entre os períodos, por grupo, empregando-se os testes de variância Kruskal-Wallis (H) ou ANOVA (F)

PERÍODO	ANIMAL	GRUPOS					
		I	II	III	IV	V	DIF. GRUPOS (por período)
6 DIAS	Média	38,93	26,30	35,48	40,43	43,31	F= 1,063
	DP	15,56	16,53	13,30	14,33	10,69	
	Mediana	30,01	27,94	37,48	42,98	39,48	p= 0,400
15 DIAS	Média	29,42	21,62	24,31	18,81	23,70	F= 0,678
	DP	8,10	17,72	5,99	9,14	8,08	
	Mediana	31,52	16,26	26,26	22,22	24,18	p= 0,615
28 DIAS	Média	10,44	14,79	21,15	15,68	17,22	F= 0,857
	DP	6,07	12,13	11,60	9,20	6,10	
	Mediana	11,53	18,66	17,86	10,42	14,46	p= 0,506
DIF. PERÍODOS (por grupo)		F= 9,168 p= 0,004*	F= 0,684 p= 0,523	F= 2,448 p= 0,128	F= 7,298 p= 0,008*	F= 12,767 p= 0,001*	

* Diferença estatisticamente significante

Para individualizar as diferenças significantes entre os períodos no Grupo I, aplicou-se o teste de comparações múltiplas de Tukey:

Tabela 23- Diferença entre períodos, fornecidas pelo teste de Tukey, no Grupo I

COMPARAÇÃO	DIF. MÉDIAS	q	p	p<0,050
6 dias vs. 15 dias	9,510	1,985	0,370	Não Significante
6 dias vs. 28 dias	28,497	5,947	0,003	**Significante**
15 dias vs. 28 dias	18,987	3,963	0,040	**Significante**

Para individualizar as diferenças significantes entre os períodos no Grupo IV, aplicou-se o teste de comparações múltiplas de Tukey:

Tabela 24- Diferença entre períodos, fornecidas pelo teste de Tukey, no Grupo IV

COMPARAÇÃO	DIF. MÉDIAS	q	p	p<0,050
6 dias vs. 15 dias	21,618	4,333	0,025	**Significante**
6 dias vs. 28 dias	24,756	4,962	0,011	**Significante**
15 dias vs. 28 dias	3,138	0,629	0,898	Não Significante

Para individualizar as diferenças significantes entre os períodos no Grupo V, aplicou-se o teste de comparações múltiplas de Tukey:

Tabela 25- Diferença entre períodos, fornecidas pelo teste de Tukey, no Grupo V

COMPARAÇÃO	DIF. MÉDIAS	q	p	p<0,050
6 dias vs. 15 dias	19,613	5,158	0,009	**Significante**
6 dias vs. 28 dias	26,091	6,862	0,001	**Significante**
15 dias vs. 28 dias	6,478	1,704	0,473	Não Significante

5.2.5 Variável Espaços Vazios

Tabela 26- Média, desvio padrão e mediana da densidade de espaços vazios por grupo, em cada período estudado. Os dados foram analisados estatisticamente entre os grupos, por período e entre os períodos, por grupo, empregando-se os testes de variância Kruskal-Wallis (H) ou ANOVA (F)

		GRUPOS					
PERÍODO	**ANIMAL**	**I**	**II**	**III**	**IV**	**V**	**DIF. GRUPOS (por período)**
6 DIAS	**Média**	**4,72**	**8,32**	**12,10**	**13,18**	**4,49**	**F= 1,767**
	DP	**7,10**	**8,23**	**7,21**	**7,05**	**3,31**	
	Mediana	**1,25**	**7,87**	**13,92**	**12,14**	**4,56**	**p= 0,175**
15 DIAS	**Média**	**2,80**	**7,73**	**6,08**	**7,71**	**3,38**	**F= 1,183**
	DP	**2,08**	**5,62**	**2,90**	**6,27**	**5,71**	
	Mediana	**1,87**	**5,04**	**7,02**	**7,51**	**1,11**	**p=0,348**
28 DIAS	**Média**	**0,96**	**3,01**	**2,71**	**2,67**	**0,67**	**H= 4,769**
	DP	**1,34**	**4,11**	**2,38**	**2,82**	**1,49**	
	Mediana	**0,00**	**2,48**	**2,00**	**1,99**	**0,00**	**p=0,312**
DIF. PERÍODOS (por grupo)		**F= 0,938 p= 0,418**	**F= 1,094 p= 0,366**	**H= 6,020 p= 0,049***	**H= 4,820 p= 0,090**	**H= 4,165 p= 0,125**	

* Diferença estatisticamente significante

Para análise das diferenças significantes entre os períodos no Grupo III, aplicou-se o teste de comparações múltiplas de Dunn:

Tabela 27- Diferença entre períodos, fornecidas pelo teste de Tukey, no Grupo III

COMPARAÇÃO	DIF. POSTOS	Q	p<0,05
6 dias vs 15 dias	2,200	0,778	Não Significante
6 dias vs 28 dias	6,800	2,404	**Significante**
15 dias vs 28 dias	4,600	1,626	Não Significante

Possíveis correlações entre as variáveis tecido ósseo, tecido conjuntivo, infiltrado inflamatório, coágulo e espaços vazios foram analisadas a partir do teste de correlação de Spearman, aplicado em cada grupo isoladamente. Os pares de variáveis com coeficientes de correlação (r_s) positivos e valores de $p<0,05$, seguem a mesma tendência (aumento ou diminuição da densidade) do sexto ao vigésimo oitavo dia. Já os pares que apresentam coeficientes de correlação negativos e valores de $p<0,05$, seguem tendências opostas (a densidade de uma variável aumenta enquanto a da outra diminui) ao longo dos períodos estudados. Já os pares que atingiram valores de $p>0,05$ não apresentaram correlação significante entre as variáveis.

Tabela 28- Resultados do teste de correlação de Spearman (r_s) e o valor de p entre as variáveis analisadas no Grupo I

	Tec. conjuntivo	**Infiltrado**	**Coágulo**	**Espaços vazios**
Tec. ósseo	r_s= - 0,49 p= 0,064	r_s= - 0,48 p= 0,069	r_s= - 0,81 p= 0,000 *	r_s= - 0,22 p= 0,426
Tec. conjuntivo	-	r_s= 0,56 p= 0,029 *	r_s= 0,24 p= 0,374	r_s= 0,04 p= 0,893
Infiltrado	-	-	r_s= 0,16 p= 0,549	r_s= 0,32 p= 0,235
Coágulo	-	-	-	r_s= 0,21 p= 0,441
Espaços vazios	-	-	-	-

* Correlação estatisticamente significante

Tabela 29- Resultados do teste de correlação de Spearman (r_s) e o valor de p entre as variáveis analisadas no Grupo II

	Tec. conjuntivo	**Infiltrado**	**Coágulo**	**Espaços vazios**
Tec. ósseo	r_s= 0,84 p= 0,000 *	r_s= - 0,44 p= 0,095	r_s= - 0,57 p= 0,025 *	r_s= - 0,35 p= 0,189
Tec. conjuntivo	-	r_s= - 0,53 p= 0,041 *	r_s= - 0,54 p= 0,035 *	r_s= - 0,37 p= 0,176
Infiltrado	-	-	r_s= - 0,03 p= 0,903	r_s= 0,34 p= 0,204
Coágulo	-	-	-	r_s= - 0,10 p= 0,714
Espaços vazios	-	-	-	-

* Correlação estatisticamente significante

Tabela 30- Resultados do teste de correlação de Spearman (r_s) e o valor de p entre as variáveis analisadas no Grupo III

	Tec. conjuntivo	Infiltrado	Coágulo	Espaços vazios
Tec. ósseo	r_s= 0,48 p= 0,069	r_s= - 0,58 p= 0,022 *	r_s= - 0,55 p= 0,032 *	r_s= - 0,64 p= 0,010 *
Tec. conjuntivo	-	r_s= - 0,47 p= 0,071	r_s= - 0,81 p= 0,000 *	r_s= - 0,31 p= 0,252
Infiltrado	-	-	r_s= 0,23 p= 0,410	r_s= 0,28 p= 0,360
Coágulo	-	-	-	r_s= - 0,13 p= 0,629
Espaços vazios	-	-	-	-

* Correlação estatisticamente significante

Tabela 31- Resultados do teste de correlação de Spearman (r_s) e o valor de p entre as variáveis analisadas no Grupo IV

	Tec. conjuntivo	Infiltrado	Coágulo	Espaços vazios
Tec. ósseo	r_s= 0,76 p= 0,000 *	r_s= - 0,83 p= 0,000 *	r_s= - 0,64 p= 0,010 *	r_s= - 0,65 p= 0,008 *
Tec. conjuntivo	-	r_s= - 0,52 p= 0,043 *	r_s= - 0,83 p= 0,000 *	r_s= - 0,47 p= 0,073
Infiltrado	-	-	r_s= 0,25 p= 0,367	r_s= 0,72 p= 0,002
Coágulo	-	-	-	r_s= 0,03 p= 0,913
Espaços vazios	-	-	-	-

* Correlação estatisticamente significante

Tabela 32- Resultados do teste de correlação de Spearman (r_s) e o valor de p entre as variáveis analisadas no Grupo V

	Tec. conjuntivo	Infiltrado	Coágulo	Espaços vazios
Tec. ósseo	r_s= - 0,08 p= 0,733	r_s= - 0,81 p= 0,000 *	r_s= - 0,81 p= 0,000 *	r_s= - 0,49 p= 0,062
Tec. conjuntivo	-	r_s= - 0,02 p= 0,944	r_s= - 0,33 p= 0,224	r_s= - 0,38 p= 0,158
Infiltrado	-	-	r_s= 0,68 p= 0,005 *	r_s= 0,41 p= 0,127
Coágulo	-	-	-	r_s= 0,33 p= 0,219
Espaços vazios	-	-	-	-

* Correlação estatisticamente significante

DISCUSSÃO

6 DISCUSSÃO

Estudos sobre prevenção tornaram-se o foco das pesquisas envolvendo a alveolite. Mesmo adotando medidas preventivas, a alveolite ainda é uma realidade bastante desagradável. De acordo com estatisticas da A.D.A.[169], 1994, mais de 46.490.000 dentes foram extraídos nos E.U.A. Destes, 30.000.000 foram exodontias simples. Se observarmos o total de exodontias e considerarmos as menores incidências encontradas após uso de procedimentos preventivos (0,5% a 5%), algo entre de 232.000 a 2.320.000 destas exodontias evoluirão para alveolites. Portanto, investigações, estudos controlados e cientificamente comprovados são necessários na busca de um tratamento eficaz dos pacientes com alveolite, sem desconsiderar a importância e necessidade do emprego de métodos preventivos.

6.1 Da Metodologia

O rato (*Rattus novergicus albinus*, Wistar) foi o animal escolhido em razão da facilidade de obtenção e de controle pós-operatório e da relativa facilidade de execução da técnica cirúrgica descrita por OKAMOTO; RUSSO[138], 1973, além de suportarem bem o procedimento experimental, não havendo perda de animais, mesmo em avaliações por longos períodos. A cronologia de reparação alveolar no rato, conforme os achados de HUEBSCH[80], 1958, é compatível à metade do tempo de reparação em humanos. No presente estudo as análises foram feitas a curto (6 dias), médio (15 dias) e longo prazo, ou fase final de reparo (28 dias), assim como POI[137], 1998. Ainda sobre a análise dos tempos pós-operatórios, procurou-se criar uma condição bastante semelhante àquela encontrada na rotina clínica. A ocorrência real da alveolite acontece cerca de 3 dias após a exodontia. Desta forma, para a análise da reparação nos grupos tratados, é necessário que seja computada a perturbação alveolar ocorrida como sendo parte integrante da cronologia de reparação, sendo que os grupos tratados, aos 6 dias, terão 3 dias de terapia instituída. Conhecendo a cronologia de reparo alveolar e tendo meios para simular situações presentes em humanos que levam à perturbação na cronologia normal de reparo, como é o caso da alveolite, pode-se consolidar um modelo experimental. ROZANIS;

SCHOFIELD; KOGON[54], 1976 utilizaram ratos cujos alvéolos foram inoculados, imediatamente após a exodontia, com uma suspensão de *Actinomyces viscosus* e *Streptococcus mutans*, depositada com o auxílio de um cateter plástico. ZHANG et al.[147], 1983, em alvéolos de cães, aplicaram no alvéolo algodão embebido com *Streptococcus* e *Staphylococcus*, associado à sutura da margem gengival. Após 3 dias houve a produção de um quadro compatível com alveolite similar ao encontrado em humanos, segundo os autores.

No presente estudo, foi utilizada a metodologia descrita por D'ANTONIO[56], 1984, respaldada por vários trabalhos conduzidos na seqüência, com comprovação da capacidade efetiva de induzir a infecção alveolar na totalidade dos casos (CARVALHO[129], 1989, CARVALHO; ARAÚJO; POI[130], 1990, MARIANO[131], 1991, CARVALHO; POI; GARCIA JÚNIOR[99], 1992, MEIRA[133], 1993, MARIANO[163], 1995, POI[137], 1998).

A análise coproparasitológica foi julgada de fundamental importância neste tipo de estudo, pois a presença de parasitas patogênicos nos animais pode modificar a resposta imune e inflamatória do hospedeiro, e poderia interferir diretamente nos resultados.

Para justificar o uso de certas drogas de espectro restrito, como é o caso do metronidazol, julgamos necessária a identificação dos microrganismos presentes no material de inoculação. O método de hibridização tipo Checkerboard DNA-DNA permite a identificação, a partir do DNA bacteriano, de microrganismos presentes numa amostra (SOCRANSKY et al.[165], 1994). Sondas de DNA, oriundas de trinta e nove cepas de espécies conhecidas de microrganismos periodontopatógenos foram utilizadas para a identificação dos microrganismos inoculados neste estudo. A grade de periodontopatógenos contém o maior número de anaeróbios presentes na boca, por isso a escolha deste método de identificação. A Tabela 33 apresenta as espécies que podem ser identificadas por este método e os respectivos códigos ATCC (American Type Culture Collection) das cepas, exceto para *T. denticola* e *T. socranskii*, obtidas de isolados clínicos provenientes do Forsyth Institute (CARVALHO et al.[170], 2005).

NITZAN; SPERRY; WILKINS[55], 1978 mostraram uma possível relação entre microrganismos anaeróbios (predominantes na pericoronarite) com a etiologia da alveolite. Estes autores também observaram uma alta

atividade fibrinolítica nas culturas do anaeróbio *Treponema denticola*, que também é encontrado na doença periodontal, não detectado em nosso material de inoculção. D'ANTONIO[56], 1984, isolou microrganismos gram negativos anaeróbios estritos, como o *Bacterioides fragilis*, presentes em 100 % dos alvéolos infectados de ratos. Vale ressaltar que este microrganismo não pôde ser detectado no presente estudo, pois não fez parte do rol de bactérias identificáveis pelo Checkerboard. Este autor ainda destacou que bactérias anaeróbias periodontopatogênicas são microrganismos potencialmente desencadantes da alveolite. MITCHELL[57], 1986, identificou algumas bactérias periodontopatógenas produtoras de enzimas com atividade fibrinolítica como *Porphyromonas gingivalis*, e *Fusobacterium nucleatum*, esta última presente em nossa suspensão de inoculação. MELO JÚNIOR et al.[59], 2002, ao utilizarem em seu estudo o modelo experimental de alvéolos infectados de ratos, detectaram: *Enterococos, Streptococcus viridans* entre outros *Streptococcus, Bacillus corineforme, Proteus vulgaris, Pseudomonas aeruginosa, Citrobacter freundii e E. coli* proveniente do material biológico intra-alveolar.

Os microrganismos presentes no material de inoculação utilizado neste trabalho, detectados foram: *C. ochracea, F. nucleatum ss nucleatum, P. melaninogenica, S. anginosus, T. socranskii* e *S. sanguis*. A *Capnocytophaga ochracea,* bactéria anaeróbia facultativa periodontopatógena é produtora de radicais que aumentam significativamente o dano tecidual local e ainda inibem a fagocitose e locomoção de polimorfonucleares neutrófilos, portanto, apresentando fatores de virulência indiretos (THOMPSON; WILTON[171], 1991). *Fusobacterium nucleatum* ss. *nucleatum*, bacilo gram negativo anaeróbio não esporulante está diretamente ligado à doença periodontal e gengivite. Está entre as espécies amoxicilina-resistentes, mas apresenta alta sensibilidade ao metronidazol (FERES et al.[172], 2002). Cepas de *Fusobacterium nucleatum* foram sensíveis ao sistema composto por "Horseradish" peroxidase, iodeto de potássio e peróxido de hidrogênio. Houve redução de quase 45% do número de bactérias após 1 hora de incubação a 37°C. Neste estudo, o *Fusobacterium nucleatum* foi sensível a uma concentração de 2,5 mM de peróxido de hidrogênio. É evidente que o uso de uma solução a 3% de peróxido de hidrogênio (880 mM) está muito acima da concentração bactericida.

NICHOLSON et al.[173],1998, verificaram dano substancial à osteoblastos, *in vitro*, incubados na presença de peróxido de hidrogênio à 30 mM (0,1%). RAMP et al.[152], 1987 também encontraram alterações metabólicas em osteoblastos em concentrações ainda menores. Estes achados sugerem que uso clínico de peróxido de hidrogênio a 1,5 e 3% está enormemente acima de sua atividade anti-séptica e em concentrações danosas aos tecidos.

Tabela 33- Microrganismos identificáveis pelo método Checkerboard DNA-DNA (SOCRANSKY et al.[165], 1994)

Microrganismo	ATCC	Microrganismo	ATCC
Actinomyces gerencseriae	23860	*Fusobacterium nucleatum ss. polymorphum*	10953
Actinomyces israelii	12102	*Fusobacterium nucleatum* ss. *vincentii*	49256
Actinomyces naeslundii g1	12104	*Fusobacterium periodonticum*	33693
Actinomyces naeslundii g2	43146	*Peptostreptococcus micros*	33270
Streptococcus gordonii	10558	*Prevotella intermedia*	25611
Streptococcus intermedius	27335	*Prevotella nigrescens*	33563
Streptococcus mitis	49456	*Streptococcus constellatus*	27823
Streptococcus oralis	35037	*Tannerella Forsythensis*	43037
Streptococcus sanguis	10556	*Porphyromonas gingivalis*	33277
Actinomyces actinomycetemcomitans	43718 29523	*Treponema denticola*	B1
Capnocytophaga gingivalis	33624	*Gemella morbillorum*	27824
Capnocytophaga ochracea	33596	*Leptotrichia buccalis*	14201
Capnocytophaga sputigena	33612	*Neisseria mucosa*	19696
Eikenella corrodens	23834	***Prevotella melaninogenica***	25845
Campylobacter gracilis	33236	*Propionibacterium acnes*	11827 11828
Campylobacter rectus	33238	*Selenomonas noxia*	43541
Campylobacter showae	51146	***Streptococcus anginosus***	33397
Eubacterium nodatum	33099	***Treponema socranskii***	S1
Fusobacterium nucleatum* ss. *nucleatum	25586	*Actinomyces odontolyticus*	17929
Veillonella parvula	10790		

A *Prevotella melaninogenica,* bacilo gram negativo anaeróbio estrito, periodontopatógeno mostrou, em contato com oxigênio, dano oxidativo ao DNA destas bactérias, sendo, portanto extremamente sensíveis à presença de oxigênio (TAKEUCHI et al.[174], 2000). *Streptococcus anginosus*, coco anaeróbio facultativo gram positivo do grupo Milleri (β-hemolítico), frequentemente encontrado em abscessos profundos e osteomielites também foi detectado no material de inoculação empregado neste estudo. Este microrganismo também tem presença marcante em tumores esofágicos (NARIKIYO et al.[175], 2004). Streptococcus sanguis, coco gram positivo α-hemolítico do grupo Viridans relacionado à abscessos e endocardite bacteriana (CARVALHO et al.[170], 2005). Outro microrganismo detectado foi o *Treponema socranskii*, espiroqueta anaeróbia gram negativa observada na periodontite (EHMKE et al.[176], 2004).

Semelhantemente à doença periodontal, a alveolite é provocada por diferentes microrganismos. GARLET et al.[177], 2005, induziram doença periodontal em camundongos apenas inoculando uma única espécie periodontopatógena, o *Actinomyces actinomycetemcomitans*, assim como ROZANIS; SCHOFIELD; KOGON[54], 1976, que induziram infecção alveolar a partir da inoculação de *Actinomyces viscosus* e *Streptococcus mutans* e ZHANG et al.[147], 1983, que aplicaram suspensão à base de *Streptococcus* e *Staphylococcus*, para indução da alveolite em animais. Isto sugere que a inoculação de uma única ou de algumas espécies existentes nas infecções parece ser suficiente para provocar sua manifestação, mesmo na ausência de outras espécies eventualmente observadas, estabelecendo, assim um modelo experimental viável.

6.2 Dos Resultados

6.2.1 Variável Tecido Ósseo

Aos 6 dias, os grupos experimentais III, IV e V e o Grupo II (alveolite sem tratamento) mostraram diferença *(p<0,05)* em relação ao Grupo I (reparo normal), único grupo a apresentar formação óssea neste período.

Em 15 dias, os grupos experimentais III e V apresentaram melhores resultados em relação à formação óssea (Gráfico 1), mostrando diferença em relação ao Grupo II *(p<0,001)* e sem diferença em relação ao Grupo I (*p= 0,313 e p= 0,794*, respectivamente). Já o Grupo IV, apesar de ter diferença em relação ao Grupo II, também apresentou diferença quando comparado ao Grupo I (*p= 0,018 e p= 0,017*, respectivamente).

Aos 28 dias, os 3 grupos experimentais apresentaram diferença em relação aos Grupos I e II. Entre os grupos experimentais, nota-se maior neoformação óssea no Grupo V, seguido do Grupo IV e do Grupo III (Gráfico 1), estes dois últimos não apresentando diferença entre si *(p= 0,970)*.

As diferenças entre os períodos estudados no Grupo I, no quesito densidade de tecido ósseo, evidenciam um padrão uniforme na neoformação óssea ao longo dos períodos estudados, com maiores densidades no período de 28 dias, seguido do período 15 dias e menor densidade aos 6 dias. Todos os períodos apresentaram diferença entre si *(p<0,05)*.

A análise de correlação entre a densidade de tecido ósseo e as demais variáveis no Grupo I, mostrou que houve correlação significante apenas em relação à densidade de coágulo sanguíneo *(r_s= - 0,81; p= 0,000)* (Tabela 28). A correlação negativa indica que com a formação de tecido ósseo, entre 6 e 28 dias, houve diminuição na densidade de coágulo sanguíneo.

No Grupo II, há um evidente retardo na neoformação óssea em relação aos demais grupos (Gráfico 1). Constatou-se discreta diferença na densidade óssea entre os períodos, com significância estatística apenas entre os períodos 6 e 28 dias *(p= 0,008)*. A variável tecido ósseo apresentou, neste grupo, correlação positiva com tecido conjuntivo *(r_s= 0,84; p= 0,000)* e correlação negativa com coágulo sanguíneo *(r_s= - 0,57; p= 0,025,)* ou seja, o tecido ósseo e tecido conjuntivo aumentaram em densidade com o passar dos

dias, enquanto o coágulo diminuiu. Diferente do observado no Grupo I (reparo normal), entre 15 e 28 dias, no qual houve diminuição da densidade de tecido conjuntivo e aumento da densidade óssea; este fato não foi observado no Grupo II. A correlação positiva entre tais variáveis, indica atraso na formação de tecido conjuntivo e na transformação em tecido ósseo. Já em relação a variável coágulo observou-se uma diminuição de sua densidade ao longo do tempo, enquanto houve discreto aumento na densidade óssea.

Apesar do aumento da densidade de tecido ósseo observado, ao longo do tempo, no Grupo III, especialmente no período de 15 dias, só houve diferença estatisticamente significante entre os períodos de 6 e 28 dias *(p<0,05)*, como também observado no Grupo II *(p= 0,008)* (Tabela 8).

Ainda no Grupo III, um fato interessante foi a correlação negativa entre tecido ósseo e infiltrado inflamatório *(r_s= - 0,58; p= 0,022)*, coágulo sanguíneo *(r_s= - 0,55; p= 0,032)* e espaços vazios *(r_s= - 0,64; p= 0,010)* (Tabela 30). Assim, o aumento na densidade de tecido ósseo ocorreu pela diminuição na densidade de infiltrado inflamatório, coágulo sangüíneo e espaços vazios.

O Grupo IV mostrou neoformação óssea uniforme, apresentando diferenças entre os 3 períodos *(p<0,05)* (Gráfico 1). O aumento na densidade óssea está relacionado à diminuição na quantidade de infiltrado inflamatório *(r_s= - 0,83; p= 0,000)*, coágulo sangüíneo *(r_s= - 0,64; p= 0,010)* e espaços vazios *(r_s= - 0,65; p= 0,008)*, além de aumento na densidade de tecido conjuntivo *(r_s= 0,76; p= 0,000*) nos períodos analisados (Tabela 31).

O Grupo V apresentou uniformidade e maior neoformação óssea em relação aos demais grupos experimentais, *(p<0,001)* (Gráfico 1). Neste grupo, a neoformação óssea ocorreu com a diminuição na densidade de infiltrado inflamatório e coágulo sanguíneo *(r_s= - 0,81; p= 0,000) e (r_s= - 0,81; p= 0,000)* respectivamente (Tabela 32).

Outro achado importante a se observar é que os grupos experimentais III e IV apresentaram correlação positiva, embora não significante entre a variável tecido ósseo e tecido conjuntivo. O Grupo V e o Grupo I (reparo normal) apresentaram correlação negativa, o que denota diminuição na densidade de tecido conjuntivo nos períodos finais, com maior neoformação óssea e, portanto, mais adiantados em relação ao processo de reparo.

O comportamento dos Grupos I, II e V quanto à contagem de tecido ósseo neoformado foram proporcionalmente semelhantes aos achados de POI et al.[137], 1998, ao estudarem o processo de reparo em alvéolos infectados de ratos após o tratamento com pasta à base de metronidazol a 10% e lidocaína a 2%, carboximetilcelulose e menta. Já em termos qualitativos, os Grupos III e IV apresentaram melhores resultados em relação aos achados microscópicos observados por MARIANO[163], 1995, ao estudar o processo de reparo em alvéolos infectados de ratos tratados com solução de iodeto de sódio a 2% e peróxido de hidrogênio a 3% em um dos grupos.

Aos 15 dias, fica evidente que praticamente não existem diferenças entre os tratamentos empregados. Estas diferenças ficam mais evidentes aos 28 dias, sendo que todos os grupos experimentais são diferentes do Grupo I (Gráfico 1). Considerando que a maior incidência de alveolite ocorre após a exodontia de terceiros molares inferiores, chegando à 45% (ROOD; MURGATROYD[9],1979, BARCLAY[10], 1987, FRIDRICH; OLSON[11], 1990, ROZANIS; SCHOFIELD; WARREN[12],1977, LILLY et al.[13], 1974, SCHOW[14], 1974), pode-se considerar que maior densidade óssea não seja fator crítico nestes casos, haja vista que, estas áreas não sofrerão reabilitação por implantes osseointegrados.

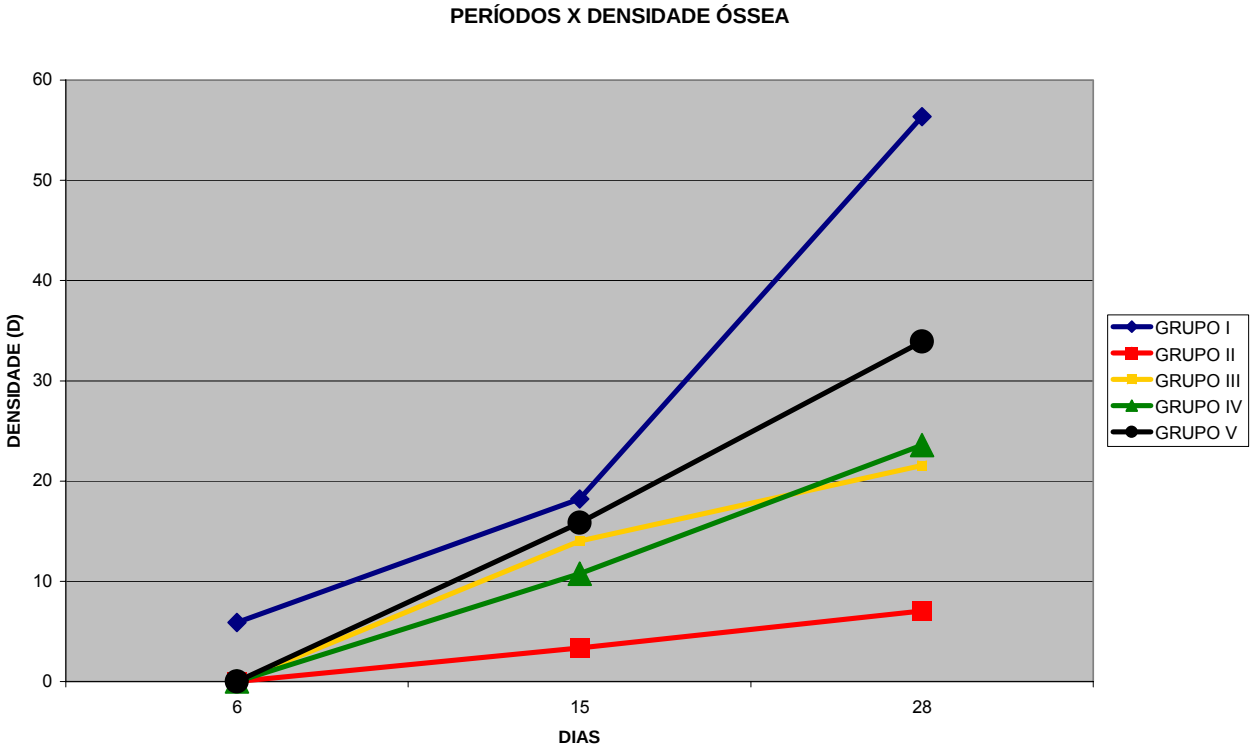


Gráfico 1 - Níveis de densidade de tecido ósseo, por grupo, ao longo dos períodos

6.2.2 Variável Tecido Conjuntivo

Diferenças significantes na densidade de tecido conjuntivo entre os grupos, foram observadas apenas no período de 28 dias. Neste período, observou-se maior quantidade de tecido conjuntivo nos Grupos II e IV em relação ao Grupo I *($p<0,05$)*, (Gráfico 2).

O Grupo I (controle positivo) mostra redução na quantidade de tecido conjuntivo entre os períodos, significante entre 15 e 28 dias (Tabela 12). Além disso, houve correlação positiva entre tecido conjuntivo e infiltrado inflamatório neste grupo *($r_s= 0,56; p= 0,029$)*, ou seja, com a diminuição na quantidade de tecido conjuntivo, também houve diminuição significante na quantidade de infiltrado inflamatório (Tabela 28). Isso sugere a substituição de tecido conjuntivo por tecido ósseo entre 15 e 28 dias.

No Grupo II, observou-se diferença significante apenas entre os períodos 6 e 28 dias *($p= 0,040$)* (Tabela 29). Neste grupo, o aumento na densidade de tecido conjuntivo teve correlação com a diminuição na quantidade de infiltrado inflamatório *($r_s= - 0,53; p= 0,041$)* e com a diminuição

na densidade de coágulo sangüíneo *(r_s= - 0,54; p= 0,035)* (Tabela 29). Estes achados parecem explicar o aumento quantidade de tecido conjuntivo ao longo dos períodos, com pouca formação de tecido ósseo aos 28 dias pós-exodontia. A infecção perturbou a cronologia de reparo alveolar, fazendo com que o início da formação conjuntiva ocorresse de forma mais lenta e tardiamente, resultando apenas no aumento da densidade de tecido conjuntivo com pouca transformação em tecido ósseo ao final do último período.

Um aumento na quantidade de tecido conjuntivo foi observado no Grupo IV entre 6 e 15 dias, *(p<0,001)* (Gráfico 2), o qual correlaciona-se com a diminuição na densidade de infiltrado inflamatório *(r_s= - 0,52; p= 0,043)* (Tabela 31). Entre 15 e 28 dias, o Grupo IV apresentou discreto decréscimo na densidade de tecido conjuntivo *(p= 0,896)*, semelhante ao que ocorreu no Grupo I.

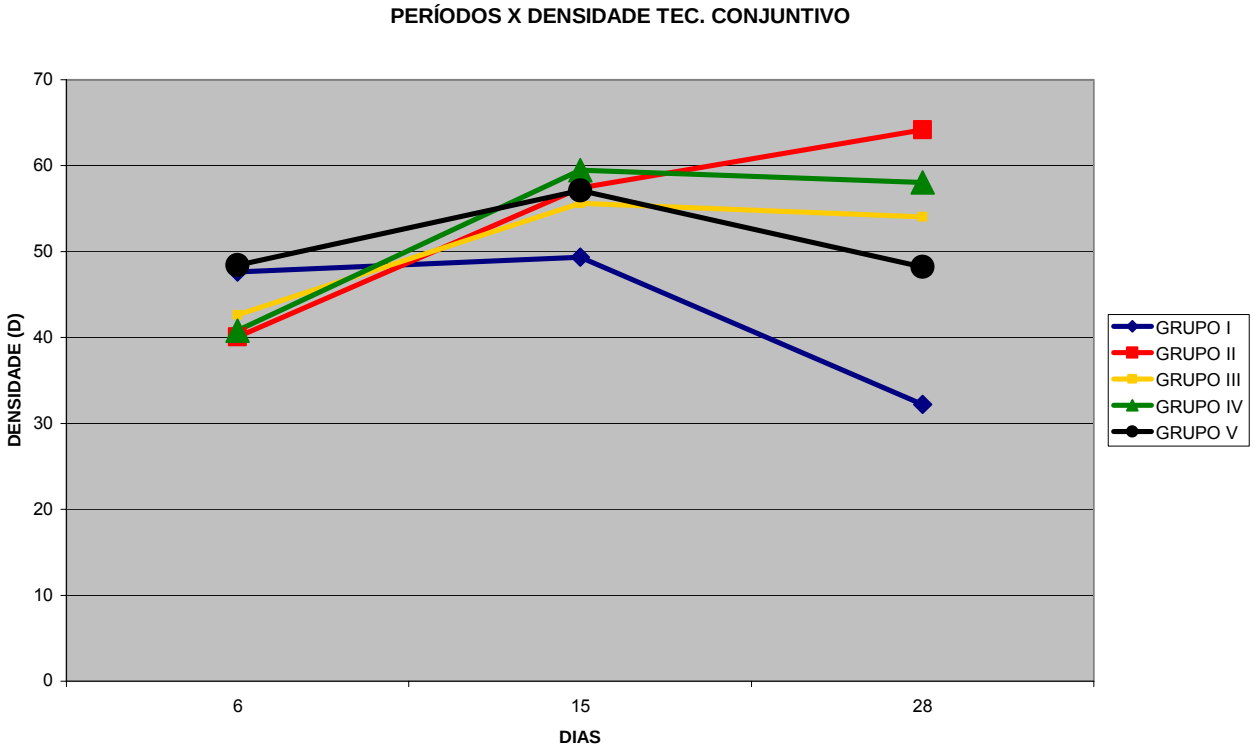


Gráfico 2 - Níveis de densidade de tecido conjuntivo, por grupo, ao longo dos períodos

6.2.3 Variável Infiltrado Inflamatório

Aos 6 dias, houve diferença *(p<0,05)* (Tabela 16) apenas entre os Grupos I e II. Contudo, os grupos experimentais mostraram redução na quantidade de infiltrado inflamatório em relação ao Grupo II (Gráfico 3). O Grupo V apresentou melhores resultados, em seguido pelos Grupos IV e III, respectivamente (Tabela 15). Aos 15 dias, os Grupos III e V apresentaram os melhores resultados, melhores até que o Grupo I (XVII). Os Grupos IV e V mostraram a mesma concentração de infiltrado que o Grupo I (controle positivo) no vigésimo oitavo dia (XVIII). Apesar da pequena mediana observada no Grupo III, não houve diferença em relação ao Grupo II *(p>0,05)*. Neste período, os Grupos V e IV apresentaram igualmente os melhores resultados (Tabela 15).

O Grupo III apresentou redução significante na quantidade de infiltrado inflamatório entre 6 e 15 dias *(p<0,05)*, chegando à zero neste período. Aos 28 dias, houve mínima contagem de infiltrado (Gráfico 3).

No Grupo IV, houve diminuição de 6 para 15 dias *(p>0,05),* mas correlacionada ao aumento na densidade de tecido conjuntivo *(r_S= - 0,52; p= 0,043)* (Tabela 31). Aos 28 dias, a redução foi significante *(p<0,05*) (Gráfico 3).

Observou-se ainda uma diminuição significante do infiltrado inflamatório no grupo V de 6 a 15 dias *(p<0,05)*, estando praticamente ausente aos 15 dias e mantendo-se estável até 28 dias *(p>0,05)* (Gráfico 3). Neste grupo, houve correlação entre a diminuição de infiltrado inflamatório e a diminuição na densidade de coágulo *(r_S= 0,68; p= 0,005)*, o que sugere maior neoformação conjuntiva e óssea (Tabela 32).

Fica evidente que os três métodos de tratamento empregados diminuíram a densidade de infiltrado inflamatório, inclusive nos períodos iniciais, o que parece interessante em termos de controle de infecção e dor, do ponto de vista clínico.

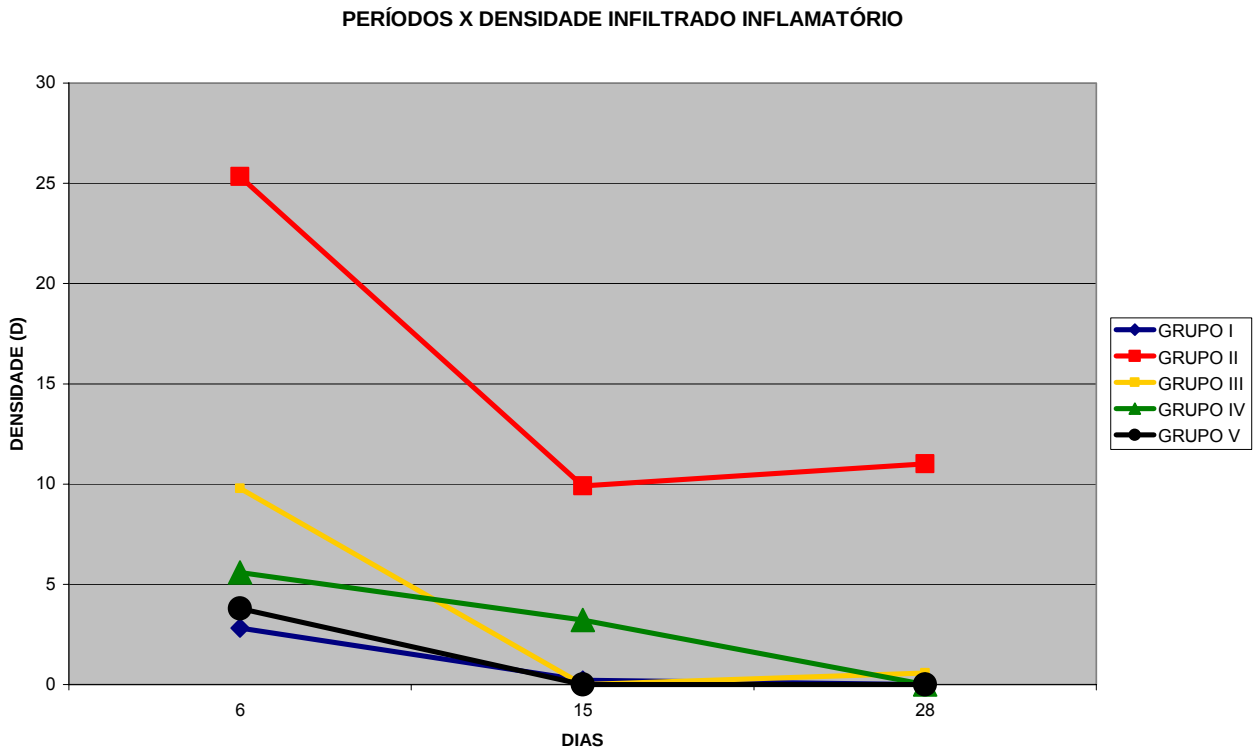


Gráfico 3 - Níveis de densidade de infiltrado inflamatório, por grupo, ao longo dos períodos

6.2.4 Variável Coágulo Sanguíneo

No Grupo I houve redução da densidade de coágulo sanguíneo entre 15 e 28 dias *(p= 0,040)* (Gráfico 4). Este achado correlaciona-se com o aumento da densidade óssea encontrada *(r_s= - 0,81; p= 0,000).* Também observou-se redução da quantidade de coágulo no grupo IV, entre 6 e 15 dias *(p= 0,025)*, mantendo-se praticamente estável até os 28 dias *(p= 0,898)*.O Grupo V exibiu maior redução da taxa de coágulo sanguíneo entre 6 e 15 dias *(p= 0,009)*, e menor de 15 a 28 dias *(p= 0,473)* (Gráfico 4).

Após alguns minutos da exodontia em humanos, o alvéolo estará preenchido por sangue e, simultaneamente, uma coagulação intravascular obstrui os vasos da membrana periodontal e dos espaços medulares adjacentes e o coágulo sanguíneo é formado. Dentro de 24 horas, o coágulo está consolidado pela formação de uma rede de fibrina, com posterior retração do coágulo. Esta etapa é considerada ponto-chave, pois é durante a retração que existe a possibilidade de haver o desalojamento do coágulo. A gengiva

marginal, com o fechamento progressivo protege o coágulo, prevenindo do contato com a cavidade bucal. Ao mesmo tempo, este coágulo é infiltrado por leucócitos, especialmente polimorfonucleares neutrófilos, assim como uma reação inflamatória leve também pode ser observada nos espaços medulares, concentrada em torno dos vasos. Dentro de 3 dias, a reação inflamatória dá lugar a um processo proliferativo no qual os capilares e fibroblastos jovens invadem o coágulo, formando o tecido de granulação (BIRN[6], 1973). Fica claro, portanto, que a presença do coágulo sanguíneo é de fundamental importância para o início processo de reparo alveolar, entretanto, a persistência do coágulo em períodos mais longos sugere distúrbios no processo normal de reparação alveolar, havendo retardo na formação do tecido de granulação, importante alicerce para a neofomação conjuntiva e óssea. O quadro infeccioso instalado pela inoculação ou a inflamação local induzida pelo agente terapêutico implica na manutenção do processo inflamatório, retardando, de acordo com o potencial inflamatório, a reparação da ferida cirúrgica.

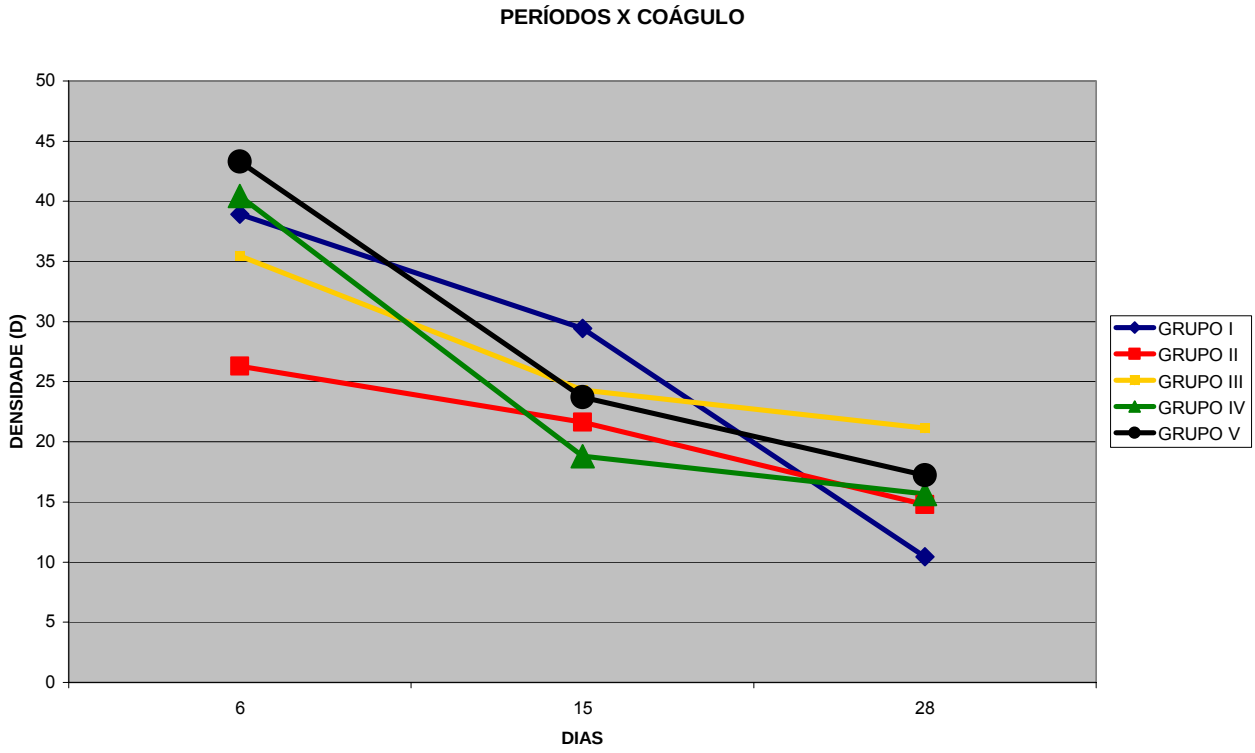


Gráfico 4 - Níveis de densidade de coágulo sanguíneo, por grupo, ao longo dos períodos

6.2.5 Variável Espaços Vazios

O Grupo III foi o único grupo que apresentou diferença quanto à presença de espaços vazios no alvéolo, entre os períodos analisados *(p<0,05).* O Grupo IV, entretanto, apresentou maior homogeneidade na redução destes espaços vazios ao longo do tempo. Este achado pode estar relacionado à maior exposição ao peróxido de hidrogênio a que foram submetidos os animais do Grupo IV em relação ao Grupo III, corroborando com os achados de DAMOUR et al.[178], 1992, que observaram efeitos citotóxicos do peróxido de hidrogênio à culturas de células epiteliais e de fibroblastos. Outros estudos mostraram danos substanciais à osteoblastos em concentrações de 0,1% de peróxido de hidrogênio (NICHOLSON et al.[173], 1998) (Gráfico 5).

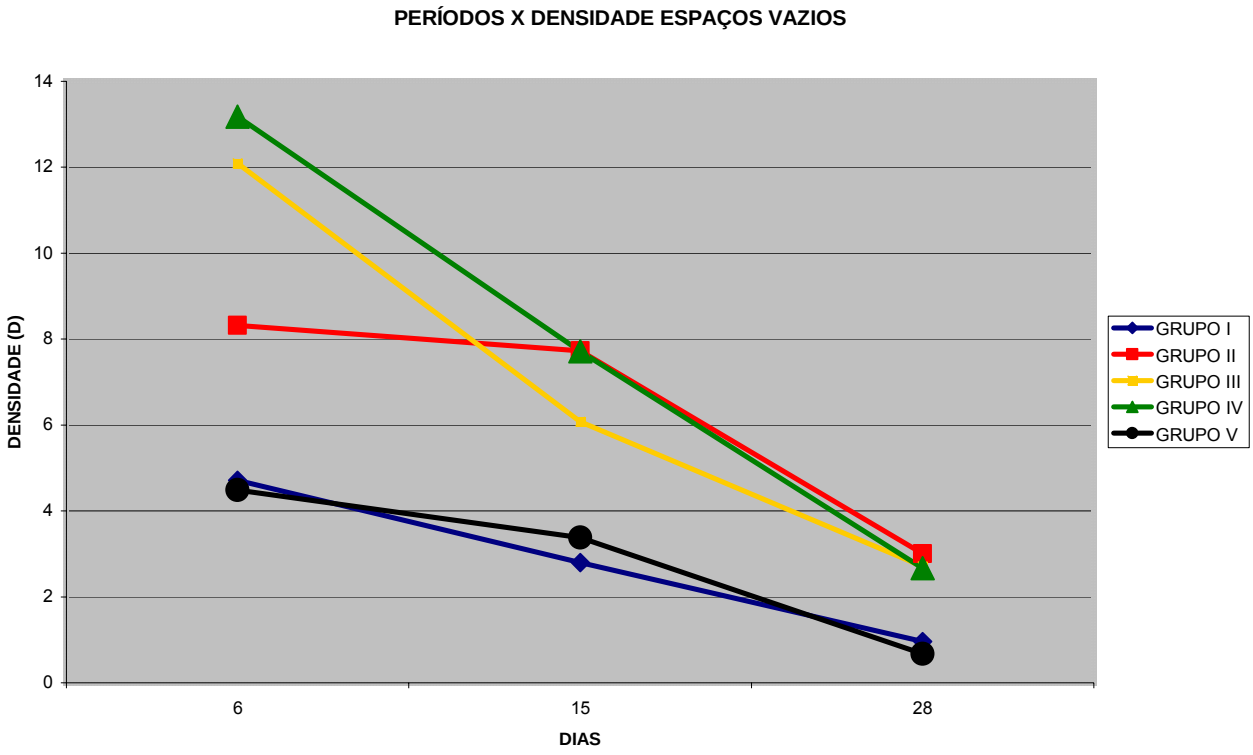


Gráfico 5 - Níveis de densidade de espaços vazios, por grupo, ao longo dos períodos

6.3 Da Literatura

A intensa dor, característica marcante nas alveolites leva os pacientes a uma associação direta com a perícia profissional (SCHROFF; BARTELS[111], 1929). Muito embora seja conhecida de todo profissional, sua completa erradicação ainda não foi conseguida. Com este inconveniente sempre acompanhando a prática profissional, esta doença vem colecionando grande quantidade de estudos ao longo do tempo, buscando uma forma precisa e segura para sua prevenção e tratamento.

Apesar de apresentar uma etiologia visivelmente estabelecida na literatura pertinente, há várias definições e classificações listadas por enorme quantidade de autores, talvez pela existência de uma grande quantidade de fatores predisponentes interdependentes (ROOD; MURGATROYD[9], 1979). Com toda esta indefinição sobre sua etiopatogenia, o tratamento foi basicamente, durante longo tempo, o controle sintomático da alveolite (BIRN[6], 1973). Já mais recentemente, o combate à dor e à ação bacteriana parece ser o caminho em busca da resolução desta doença (POI et al.[137], 1998).

Mesmo com os avanços conseguidos na prevenção desta doença, é de fundamental importância ter à disposição um método de tratamento que solucione a doença quando as medidas preventivas não apresentarem sucesso.

A decisão em usar um antimicrobiano tópico para tratar a alveolite está baseada no objetivo de atingir diretamente os microrganismos responsáveis pela infecção. Para tal, o antimicrobiano tópico deve ser capaz de inibir o crescimento bacteriano sem alterar, significantemente, a evolução do processo de reparo. NEWMAN; KORNMAN[179], 1990 observam que a terapia antibacteriana tópica não provoca alteração da microbiota normal presente nos sítios distantes da área afetada. Em contrapartida, existe a dificuldade de se manter níveis terapêuticos no local de aplicação, já que tais agentes são facilmente dissolvidos, depurados ou diluídos pela saliva.

O metronidazol tem propriedades interessantes no controle de microrganismos anaeróbios, presentes na alveolite (ROOD; MURGATROYD[9], 1979, ROOD; DANDFORD[134], 1981, KAZIRO[124], 1984, MITCHELL[180], 1984, BOYES-VARLEY; CLEATON-JONES; LOWNIE[128], 1988, MITCHELL[126], 1988).

A concentração inibitória mínima do metronidazol varia de 1 a 8 µg/ml, segundo ROOD[181], 1980, VAN WINKELHOFF et al.[182], 2005, podendo chegar valores até de 256 µg/ml para algumas cepas de *Actinomyces actinomycetemcomitans* e de *Fusobacterium nucleatum*.

MARIANO[163], 1995 avaliou a influência da aplicação de soro fisiológico, rifamicina B dietilamina, metronidazol 0,5%, clindamicina, metronidazol 0,5 % associado à clindamicina e iodeto de sódio 2% associada ao peróxido de hidrogênio 3% no processo de reparo alveolar em alvéolos infectados de ratos, sendo a irrigação com os diversos materiais realizada após a limpeza cirúrgica do alvéolo contaminado. Os resultados mostraram que o grupo tratado com Rifamicina B dietilamina apresentou melhor aspecto de reparação e menor média de contagem de microrganismos. O metronidazol associado ou não à clindamicina mostrou-se semelhante ao grupo em que o soro fisiológico foi empregado.

POI[135], 1994, POI et al.[137], 1998, POI et al.[145], 2000, SILVA et al.[144], 2006, RODRIGUES et al.[108], 2006 conseguiram excelentes resultados experimentais e clínicos com uma pasta à base de metronidazol a 10% (1 x 10^5 µg/ml) e lidocaína a 2%, menta e carboximetilcelulose ou lanolina como veículo, a indicando não somente para o tratamento como também preventivo para os casos de alto risco. Mesmo com a alta concentração empregada, frente à concentração inibitória mínima, o metronidazol não gerou resposta inflamatória significativa, como observado por POI[135], 1994, POI et al.[137], 1998. MARIANO[163], 1995 observou que a ação exclusiva do metronidazol sobre os microrganismos anaeróbios estritos fez com que favorecesse o crescimento de microrganismos aeróbios no local da infecção. Comportamento semelhante teve a clindamicina, com espectro de ação também voltado para microrganismos anaeróbios.

A utilização do iodeto de sódio e peróxido de hidrogênio no tratamento da alveolite baseia-se nos efeitos bactericidas do peróxido de hidrogênio, segundo MIYASAKI; GENCO; WILSON[183], 1986, BOYD[184], 1989, SCHNEIDER; FRANKE[148], 1989, MARUNIAK et al.[156], 1992, YAMALIK; YUCETAS: ABBASOGLU[149], 1992, e dos compostos à base de iodo, segundo GOODMAN; GILMAN[146], 1973, RODEHEAVER et al.[155], 1976, NEIDLE; YAGIELA[154], 1989, MARUNIAK et al.[156], 1992. Esta associação permite a

liberação de oxigênio nascente propiciando efeito antimicrobiano sinérgico, especialmente contra microrganismos anaeróbios estritos. A concentração inibitória mínima da água oxigenada para bactérias como *Actinobacillus*, *Eikenella* e *Capnocytophaga* é de 0,17 µg/ml a 17 µg/ml (MIYASAKI; GENCO; WILSON[183], 1986).

No grupo em que utilizou a irrigação com iodeto de sódio a 2% e peróxido de hidrogênio a 3%, MARIANO[163], 1995, evidenciou, a partir da análise microscópica aos 6 dias, um intenso infiltrado inflamatório neutrofílico ocupando todo o terço cervical. De forma mais moderada, o infiltrado inflamatório também estava presente no centro do terço apical do alvéolo. Ainda neste período, encontrou o maior número de microrganismos em suas contagens, comparado aos demais grupos, inclusive no grupo infectado sem tratamento. Observou ainda, microscopicamente, atraso no processo cicatricial, com discreta formação óssea, mesmo em tempos mais tardios de observação. Os resultados menos satisfatórios, em termos de neoformação óssea, observados com o tratamento da alveolite com iodeto de sódio a 2% e água oxigenada a 3%, no presente estudo, talvez sejam devidos ao desequilíbrio entre os microrganismos existentes e a resistência local (estado fisiológico dos tecidos) prejudicada pela ação tóxica dos componentes desta associação, em especial o peróxido de hidrogênio a 3% (RAMP et al.[152], 1987, ROTSTEIN; WESSELINK; BAB[185], 1993).

Histologicamente, neste estudo, foram observadas algumas áreas de osso necrótico, em diferentes estágios pós-operatórios nos Grupos III e IV, nos quais foi empregada a irrigação com peróxido de hidrogênio e iodeto de sódio, fato também observado em maiores proporções por MARIANO[163], 1995, que em seu estudo, utilizou tal solução após limpeza cirúrgica do alvéolo. A decomposição de tecidos, sangue coagulado, coleções de líquidos orgânicos ou de pus e células inviáveis são grandes fontes nutritivas para microrganismos invasores, ou para os que ainda estão presentes no local. Desta forma estabelece-se um círculo vicioso, pois o dano tecidual gerado pelo anti-séptico pode reativar a infecção.

MIYASAKI; GENCO; WILSON[183], 1986 afirmam que as propriedades tóxicas do peróxido de hidrogênio, do ponto de vista clínico, são pouco conhecidas. In vitro, o peróxido de hidrogênio pode causar peroxidação

lipídica, morte celular, e danos ao DNA (WEITZMAN; WEITBERG; NIEDERMAN[186], 1984).

BOYD[184], 1989, não encontrou irritações generalizadas na mucosa bucal ou alterações clinicamente significantes na língua com o uso de peróxido de hidrogênio a 1,5%, durante o período de 18 meses de estudo, outros autores como RAMP et al.[152], 1987 e ROTSTEIN; WESSELINK; BAB[187], 1993 relataram efeitos deletérios desta substância sobre mucosas e tecido ósseo.

A concentração de peróxido de hidrogênio usado nos bochechos intra-bucais varia de 1,5 a 3%; entretanto, danos teciduais podem ocorrer após o uso de soluções com concentrações ainda menores. RAMP et al.[152], 1987 demonstraram que a água oxigenada, em concentrações inferiores àquelas usadas terapeuticamente para o tratamento das infecções bucais pode causar marcada inibição do metabolismo da glicose e síntese de colágeno no osso. A inibição pelo peróxido, segundo esses autores, pode representar um efeito geral sobre a síntese de proteínas levando a uma redução na densidade óssea, por inibição do crescimento ósseo gerado pelo contato com o peróxido (RAMP et al.[152], 1987).

Em analogia aos achados de RAMP et al.[152], 1987, o atraso da reparação alveolar observada nos animais irrigados com solução à base de peróxido de hidrogênio e iodeto de sódio, assim como verificado por MARIANO[163], 1995, pode ter sido causado pelos efeitos tóxicos da água oxigenada, sobre os tecidos já fisiologicamente alterados pela infecção induzida. Nos grupos III e IV, especialmente aos 6 dias e no grupo IV aos 15 dias, observou-se a maior quantidade de infiltrado dos grupos experimentais. Já MARIANO[163], 1995, desde os períodos iniciais observou intenso infiltrado inflamatório tipo neutrofílico ocupando grande parte do alvéolo. Mesmo nos períodos mais tardios, este autor observou trabéculas ainda delgadas e esparsas no terço apical, assim como no terço médio, ainda com a presença de polimorfonucleares neutrófilos.

Formação de vesículas e ulceração na mucosa bucal quando em contato com o peróxido de hidrogênio também foi relatado por ROTSTEIN; WESSELINK; BAB[187], 1993. No ligamento periodontal, esta solução gera uma reação inflamatória local que leva à reabsorção óssea e dentária (ROTSTEIN; TOREK; LEWISTEIN[188], 1991).

A solução com concentração de 3% disponível comercialmente, utilizada neste estudo corresponde a 3 x 10^4 µg/ml de peróxido de hidrogênio (NICHOLSON et al.[173], 1998), frente aos 0,17 µg/ml a 17 µg/ml de concentração bactericida verificados por MIYASAKI; GENCO; WILSON[183], 1986. Portanto, o uso de altas concentrações parece justificar o atraso na cronologia de reparo. Por isso, novos estudos são necessários com objetivo de se estabelecer concentrações efetivamente bactericidas deste composto, com menor dano aos tecidos, analisando as bases moleculares do processo infeccioso induzido na alveolite experimental e sua relação com o processo de reparo alveolar.

Vale considerar a maior importância clínica da variável densidade óssea, apenas para as áreas que receberão reabilitação por implantes osseointegrados. Já em áreas de terceiros molares inferiores, onde há maior incidência de alveolite, o fator mais crítico seria o controle da infecção, evitando a bacteremia e disseminação do quadro infeccioso.

Com base neste raciocínio, a análise da resposta sistêmica e da terapêutica dos animais após infecção também merecem atenção em outras investigações, com base nos resultados preliminares observados neste estudo.

CONCLUSÕES

7 CONCLUSÕES

Com base nos resultados da análise histométrica, podemos concluir que:

1- Os grupos tratados com irrigação única ou diária, durante 3 dias (iodeto de sódio e peróxido de hidrogênio), ou curetagem, irrigação com soro fisiológico e preenchimento do alvéolo com pasta não mostraram diferenças quanto ao infiltrado inflamatório em relação ao processo de reparo normal (grupo controle positivo), portanto todos podem ser utilizados como tratamento da alveolite.

2- Em relação à neoformação óssea, o preenchimento do alvéolo com pasta à base de metronidazol mostrou-se mais eficaz e não houve diferença entre os grupos tratados com irrigação única ou irrigações diárias, por 3 dias.

3- Outros estudos são necessários para avaliar se uma redução da concentração do peróxido de hidrogênio poderia favorecer a neoformação óssea e se diferentes formas de tratamento poderiam resultar em benefícios do ponto de vista clínico, em relação ao controle de infecção e não exclusivamente em relação ao processo de reparo alveolar.

ANEXOS

Anexo 1- Média da densidade óssea encontrada por animal. Média, desvio padrão e mediana dos resultados por grupo em cada período estudado. Os dados foram analisados estatisticamente entre os grupos, por período e entre os períodos, por grupo, empregando-se os testes de Kruskal-Wallis (H) ou ANOVA (F)

		GRUPOS					
PERÍODO	**ANIMAL**	**I**	**II**	**III**	**IV**	**V**	**DIF.GRUPOS (por período)**
6 DIAS	**1**	10,50	0,00	0,00	0,00	0,00	
	2	3,17	0,00	0,00	0,00	0,00	
	3	2,90	0,00	0,00	0,00	0,00	
	4	7,16	0,00	0,00	0,00	0,00	
	5	5,73	0,00	0,00	0,00	0,00	
	Média	**5,89**	**0,00**	**0,00**	**0,00**	**0,00**	
	DP	**3,13**	**0,00**	**0,00**	**0,00**	**0,00**	**H= 23,622**
	Mediana	**5,73**	**0,00**	**0,00**	**0,00**	**0,00**	**p <0,001***
15 DIAS	**1**	21,60	0,39	12,91	14,11	12,02	
	2	15,68	6,60	12,14	3,15	14,99	
	3	20,13	4,87	12,40	12,02	15,01	
	4	15,18	4,96	19,86	10,17	17,56	
	5	18,47	0,00	12,74	14,32	19,56	
	Média	**18,21**	**3,36**	**14,01**	**10,75**	**15,83**	
	DP	**2,78**	**2,98**	**3,28**	**4,58**	**2,86**	**F= 14,660**
	Mediana	**18,47**	**4,87**	**12,74**	**12,02**	**15,01**	**p <0,001***
28 DIAS	**1**	57,15	14,21	21,05	18,92	35,67	
	2	48,68	4,45	17,20	27,72	30,86	
	3	69,96	7,37	19,22	21,78	34,98	
	4	51,30	3,54	26,24	19,25	30,83	
	5	54,81	5,61	24,01	30,29	37,28	
	Média	**56,38**	**7,03**	**21,54**	**23,59**	**33,92**	
	DP	**8,25**	**4,26**	**3,63**	**5,15**	**2,94**	**F= 62,257**
	Mediana	**54,81**	**5,61**	**21,05**	**21,78**	**34,98**	**p <0,001***
DIF. PERÍODOS (por grupo)		**F= 121,356**	**F= 6,878**	**H= 12,009**	**F= 44,114**	**F= 257,259**	
		p <0,001*	**p=0,010***	**p <0,002***	**p <0,001***	**p <0,001***	

* Diferença estatisticamente significante

Anexo 2- Média da densidade de tecido conjuntivo encontrada por animal. Média, desvio padrão e mediana dos resultados por grupo em cada período estudado. Os dados foram analisados estatisticamente entre os grupos, por período e entre os períodos, por grupo, empregando-se os testes de Kruskal-Wallis (H) ou ANOVA (F)

		GRUPOS					
PERÍODO	**ANIMAL**	**I**	**II**	**III**	**IV**	**V**	**DIF. GRUPOS (por período)**
6 DIAS	**1**	50,68	40,84	31,10	42,36	34,34	
	2	44,80	23,72	53,77	47,01	52,14	
	3	39,67	47,12	45,27	46,61	56,49	
	4	64,39	46,37	34,54	29,75	53,97	
	5	38,68	42,18	48,58	38,28	45,16	
	Média	**47,64**	**40,04**	**42,65**	**40,80**	**48,42**	
	DP	**10,51**	**9,51**	**9,55**	**7,13**	**8,93**	**F= 0,894**
	Mediana	**44,80**	**42,18**	**45,27**	**42,36**	**52,14**	**p= 0,486^{ns}**
15 DIAS	**1**	54,29	50,97	56,88	59,42	56,06	
	2	49,89	62,77	52,55	60,89	47,28	
	3	55,51	68,88	58,51	60,17	68,16	
	4	50,92	65,44	56,56	54,93	48,98	
	5	36,23	38,87	53,52	62,07	65,04	
	Média	**49,37**	**57,38**	**55,60**	**59,49**	**57,10**	
	DP	**7,70**	**12,35**	**2,48**	**2,73**	**9,34**	**F= 1,184**
	Mediana	**50,92**	**62,77**	**56,56**	**60,17**	**56,06**	**p= 0,348^{ns}**
28 DIAS	**1**	26,51	60,63	71,82	52,23	37,51	
	2	48,25	48,69	48,07	59,58	54,69	
	3	22,74	84,57	41,57	61,17	50,66	
	4	30,00	46,11	51,47	55,02	49,90	
	5	33,66	80,81	57,23	62,31	48,21	
	Média	**32,23**	**64,16**	**54,03**	**58,06**	**48,19**	
	DP	**9,83**	**17,83**	**11,45**	**4,28**	**6,43**	**H= 12,798**
	Mediana	**30,00**	**60,63**	**51,47**	**59,58**	**49,90**	**p= 0,012***
DIF. PERÍODOS (por grupo)		**F= 5,013** **p= 0,026***	**F= 4,138** **p= 0,043***	**F= 3,279** **p= 0,073^{ns}**	**F= 21,205** **p< 0,001***	**F= 1,859** **p= 0,198^{ns}**	

* Diferença estatisticamente significante

Anexo 3- Média da densidade de infiltrado inflamatório encontrada por animal. Média, desvio padrão e mediana dos resultados por grupo em cada período estudado. Os dados foram analisados estatisticamente entre os grupos, por período e entre os períodos, por grupo, empregando-se os testes de Kruskal-Wallis (H) ou ANOVA (F)

		GRUPOS					
PERÍODO	**ANIMAL**	**I**	**II**	**III**	**IV**	**V**	**DIF.GRUPOS (por período)**
6 DIAS	**1**	3,21	36,29	19,23	2,53	3,20	
	2	8,68	46,23	12,49	13,09	3,83	
	3	0,00	7,39	6,64	3,31	4,29	
	4	2,22	24,59	4,36	4,72	7,00	
	5	0,00	12,22	6,18	4,32	0,62	
	Média	**2,82**	**25,34**	**9,78**	**5,59**	**3,79**	
	DP	**3,56**	**16,21**	**6,10**	**4,28**	**2,29**	**H= 13,859**
	Mediana	**2,22**	**24,59**	**6,64**	**4,32**	**3,83**	**p = 0,008***
15 DIAS	**1**	0,51	11,76	0,00	0,32	0,00	
	2	0,00	12,62	0,00	15,41	0,00	
	3	0,00	7,78	0,00	0,00	0,00	
	4	0,51	11,76	0,00	0,11	0,00	
	5	0,00	5,66	0,00	0,29	0,00	
	Média	**0,20**	**9,91**	**0,00**	**3,23**	**0,00**	
	DP	**0,28**	**3,03**	**0,00**	**6,81**	**0,00**	**H= 17,059**
	Mediana	**0,00**	**11,76**	**0,00**	**0,29**	**0,00**	**p = 0,002***
28 DIAS	**1**	0,00	6,51	1,58	0,00	0,00	
	2	0,00	15,71	0,20	0,00	0,00	
	3	0,00	4,13	0,00	0,00	0,00	
	4	0,00	17,84	1,11	0,035	0,00	
	5	0,00	10,87	0,00	0,00	0,00	
	Média	**0,00**	**11,01**	**0,58**	**0,007**	**0,00**	
	DP	**0,00**	**5,84**	**0,72**	**0,016**	**0,00**	**H= 18,947**
	Mediana	**0,00**	**10,87**	**0,20**	**0,00**	**0,00**	**p< 0,001***
DIF. PERÍODOS (por grupo)		**H= 4,626** **p= 0,099^{ns}**	**H= 3,386** **p= 0,184^{ns}**	**H= 11,667** **p= 0,003***	**H= 9,209** **p= 0,010***	**H= 13,291** **p= 0,001***	

* Diferença estatisticamente significante

Anexo 4- Média da densidade de coágulo encontrada por animal. Média, desvio padrão e mediana dos resultados por grupo em cada período estudado. Os dados foram analisados estatisticamente entre os grupos, por período e entre os períodos, por grupo, empregando-se os testes de Kruskal-Wallis (H) ou ANOVA (F)

		GRUPOS					
PERÍODO	**ANIMAL**	**I**	**II**	**III**	**IV**	**V**	**DIF. GRUPOS (por período)**
6 DIAS	**1**	30,01	1,32	32,01	42,98	57,06	
	2	26,63	20,78	14,51	18,80	39,48	
	3	56,19	37,63	46,21	44,30	39,22	
	4	26,24	27,94	47,19	58,44	29,91	
	5	55,60	43,82	37,48	37,65	50,89	
	Média	**38,93**	**26,30**	**35,48**	**40,43**	**43,31**	
	DP	**15,56**	**16,53**	**13,30**	**14,33**	**10,69**	**F= 1,063**
	Mediana	**30,01**	**27,94**	**37,48**	**42,98**	**39,48**	**p= 0,400^{ns}**
15 DIAS	**1**	22,62	23,95	26,26	12,56	30,81	
	2	33,31	14,15	27,24	6,12	24,18	
	3	19,92	16,26	19,96	25,90	16,84	
	4	31,52	3,30	16,57	27,29	32,36	
	5	39,74	50,44	31,53	22,22	14,30	
	Média	**29,42**	**21,62**	**24,31**	**18,81**	**23,70**	
	DP	**8,10**	**17,72**	**5,99**	**9,14**	**8,08**	**F= 0,678**
	Mediana	**31,52**	**16,26**	**26,26**	**22,22**	**24,18**	**p= 0,615^{ns}**
28 DIAS	**1**	16,34	18,66	5,49	27,42	26,82	
	2	3,08	28,60	32,53	10,42	14,46	
	3	5,29	1,46	32,80	9,57	14,37	
	4	15,95	22,52	17,86	23,71	19,28	
	5	11,53	2,72	17,06	7,27	11,18	
	Média	**10,44**	**14,79**	**21,15**	**15,68**	**17,22**	
	DP	**6,07**	**12,13**	**11,60**	**9,20**	**6,10**	**F= 0,857**
	Mediana	**11,53**	**18,66**	**17,86**	**10,42**	**14,46**	**p= 0,506^{ns}**
DIF. PERÍODOS (por grupo)		**F= 9,168** **p= 0,004***	**F= 0,684** **p= 0,523^{ns}**	**F= 2,448** **p= 0,128^{ns}**	**F= 7,298** **p= 0,008***	**F= 12,767** **p= 0,001***	

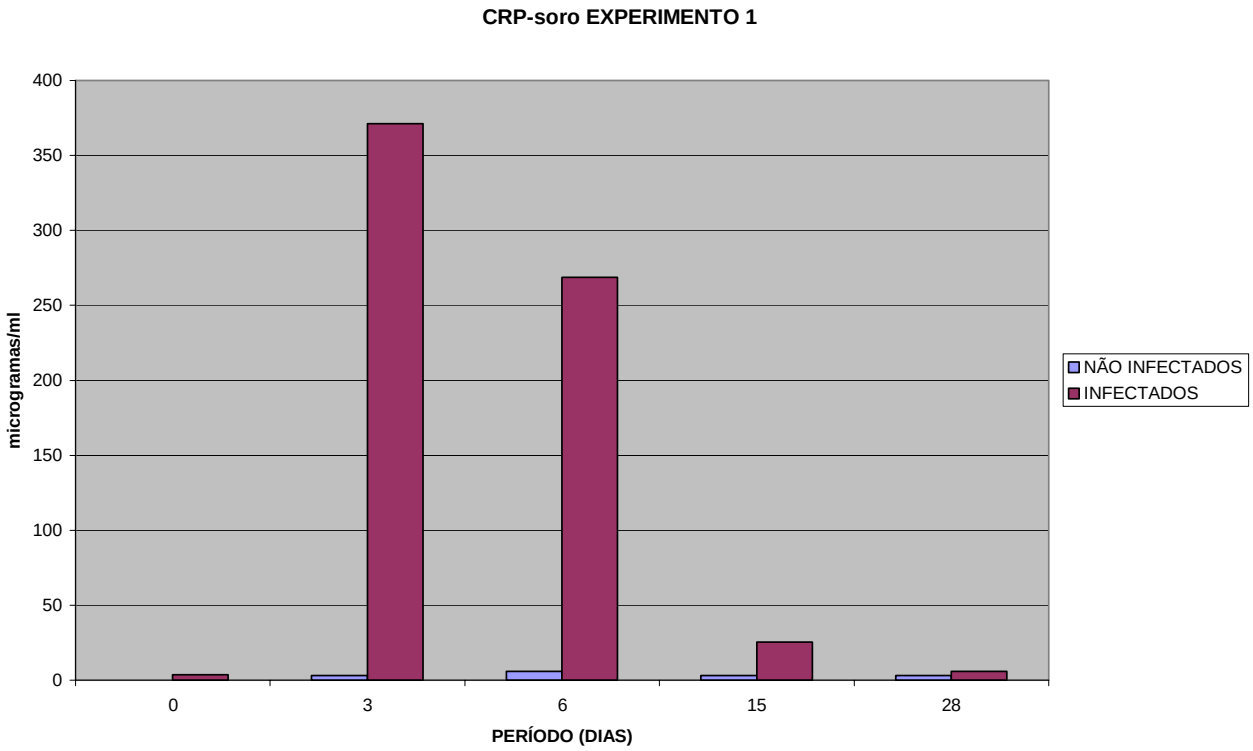
* Diferença estatisticamente significante

Anexo 5- Média da densidade de espaços vazios por animal. Média, desvio padrão e mediana dos resultados por grupo em cada período estudado. Os dados foram analisados estatisticamente entre os grupos, por período e entre os períodos, por grupo, empregando-se os testes de Kruskal-Wallis (H) ou ANOVA (F)

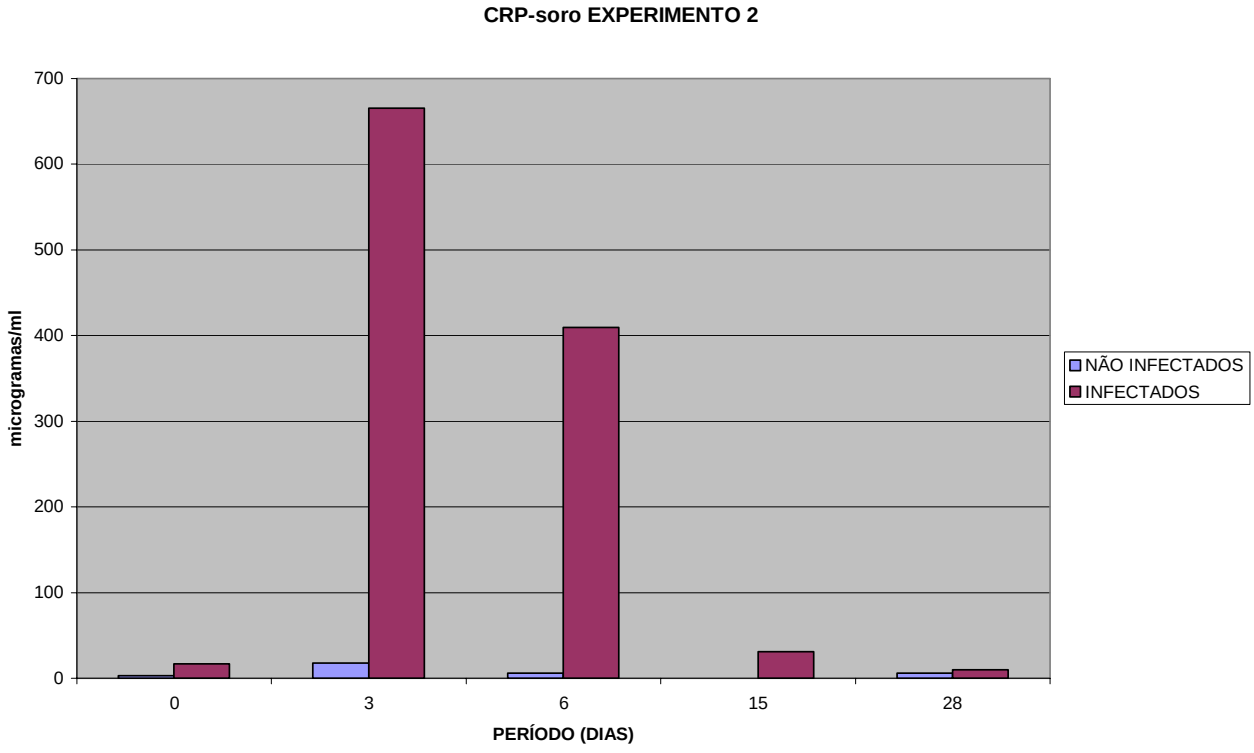
		GRUPOS					
PERÍODO	**ANIMAL**	**I**	**II**	**III**	**IV**	**V**	**DIF. GRUPOS (por período)**
6 DIAS	**1**	5,60	21,56	17,67	12,14	5,41	
	2	16,73	9,29	19,23	21,11	4,56	
	3	1,25	7,87	1,89	5,79	0,00	
	4	0,00	1,11	13,92	7,10	9,13	
	5	0,00	1,78	7,77	19,76	3,33	
	Média	**4,72**	**8,32**	**12,10**	**13,18**	**4,49**	
	DP	**7,10**	**8,23**	**7,21**	**7,05**	**3,31**	**F= 1,767**
	Mediana	**1,25**	**7,87**	**13,92**	**12,14**	**4,56**	**p= 0,175^{ns}**
15 DIAS	**1**	0,98	12,95	3,96	13,60	1,11	
	2	1,13	3,87	8,08	14,44	13,56	
	3	4,44	2,22	9,13	1,91	0,00	
	4	1,87	14,56	7,02	7,51	1,11	
	5	5,57	5,04	2,22	1,11	1,11	
	Média	**2,80**	**7,73**	**6,08**	**7,71**	**3,38**	
	DP	**2,08**	**5,62**	**2,90**	**6,27**	**5,71**	**F= 1,183**
	Mediana	**1,87**	**5,04**	**7,02**	**7,51**	**1,11**	**p=0,348^{ns}**
28 DIAS	**1**	0,00	0,00	0,07	1,44	0,00	
	2	0,00	2,56	2,00	2,29	0,00	
	3	2,02	2,48	6,42	7,50	0,00	
	4	2,76	10,00	3,33	1,99	0,00	
	5	0,00	0,00	1,71	0,14	3,34	
	Média	**0,96**	**3,01**	**2,71**	**2,67**	**0,67**	
	DP	**1,34**	**4,11**	**2,38**	**2,82**	**1,49**	**H= 4,769**
	Mediana	**0,00**	**2,48**	**2,00**	**1,99**	**0,00**	**p=0,312^{ns}**
DIF. PERÍODOS (por grupo)		**F= 0,938** **p= 0,418^{ns}**	**F= 1,094** **p= 0,366^{ns}**	**H= 6,020** **p= 0,049***	**H= 4,820** **p= 0,090^{ns}**	**H= 4,165** **p= 0,125^{ns}**	

* Diferença estatisticamente significante

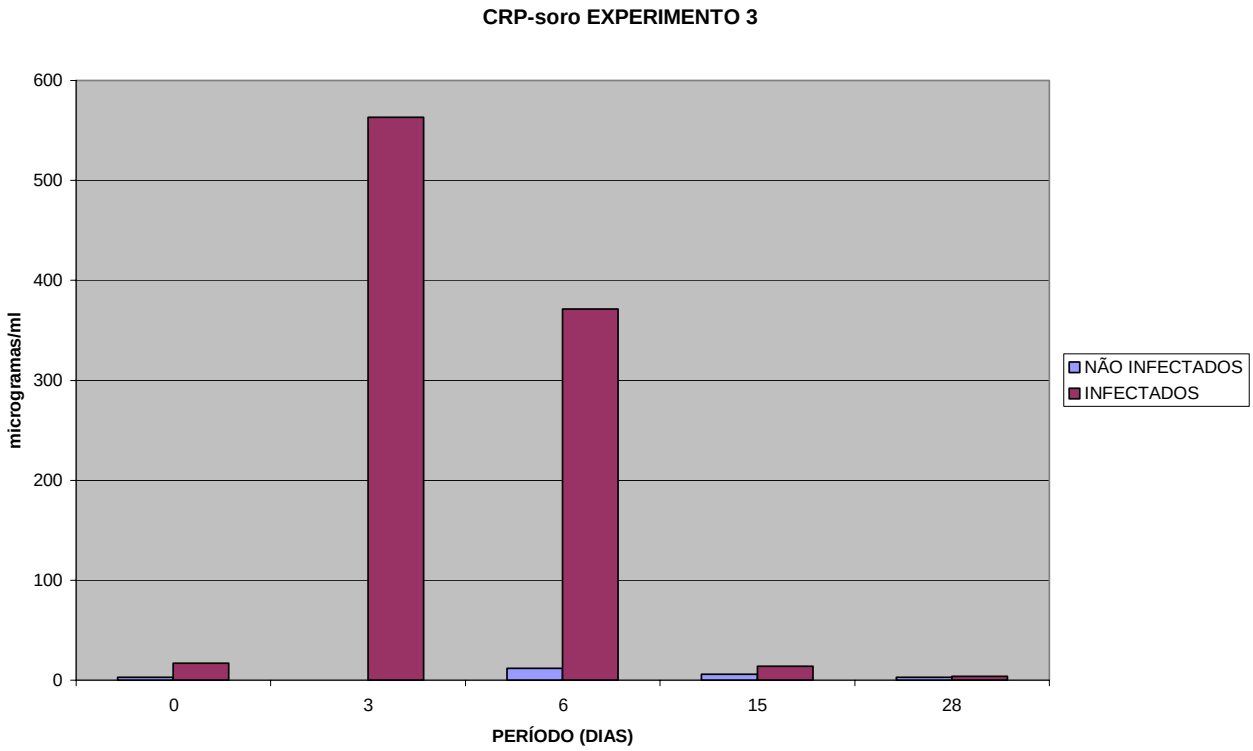
Anexo 6- Médias dos níveis de CRP em µg/ml nos animais infectados e não infectados, nos períodos de 0, 3 , 6, 15 e 28 dias (experimento 1)



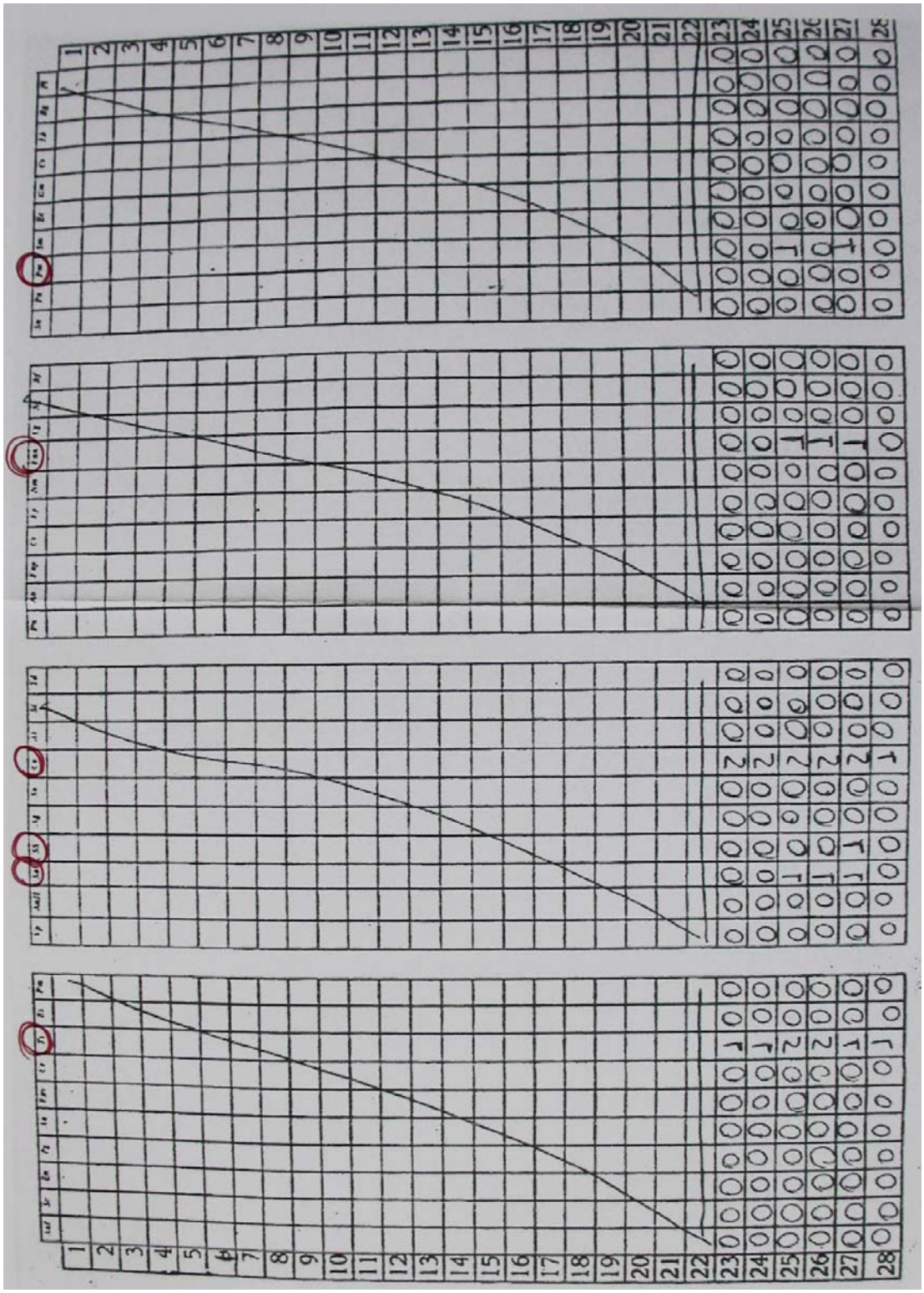
Anexo 7- Médias dos níveis de CRP em µg/ml nos animais infectados e não infectados, nos períodos de 0, 3 , 6, 15 e 28 dias (experimento 2)



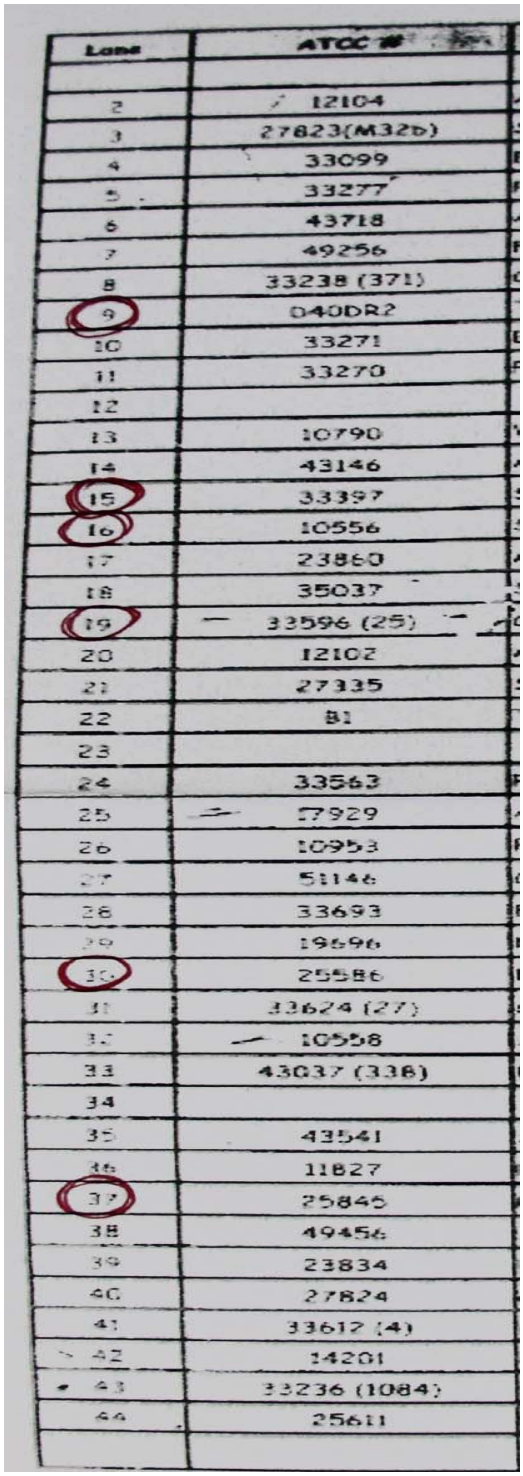
Anexo 8- Médias dos níveis de CRP em µg/ml nos animais infectados e não infectados, nos períodos de 0, 3 , 6, 15 e 28 dias (experimento 3)



Anexo 9- Resultados da hibridização Checkerboard DNA-DNA



Anexo 10- Resultados da hibridização Checkerboard DNA-DNA



Lane	ATCC #
2	12104
3	27823(M32b)
4	33099
5	33277
6	43718
7	49256
8	33238 (371)
9	D40DR2
10	33271
11	33270
12	
13	10790
14	43146
15	33397
16	10556
17	23860
18	35037
19	33596 (25)
20	12102
21	27335
22	B1
23	
24	33563
25	27929
26	10953
27	51146
28	33693
29	19696
30	25586
31	33624 (27)
32	10558
33	43037 (338)
34	
35	43541
36	11827
37	25845
38	49456
39	23834
40	27824
41	33612 (4)
42	14201
43	33236 (1084)
44	25611

Anexo 11- Resultados do exame coproparasitológico

CENTRO VETERINÁRIO DE BAURU

CLÍNICA - CIRURGIA - VACINAÇÕES - INTERNAÇÕES - RAIO-X
LABORATÓRIO CLÍNICO - ODONTOLOGIA - ENDOSCOPIA
PLANTÃO PERMANENTE - AMBULÂNCIA - ATENDIMENTO DOMICILIAR

AV. GETÚLIO VARGAS, 15-28 - CEP 17017-339 - JD.AMÉRICA - BAURU - S.P. - FONE/FAX: (14) 3224-3183

EXAMES COPROPARASITOLÓGICOS – *Rattus norvergicus*

REQUISITANTE: **MOACYR TADEU VICENTE RODRIGUES**

MÉDICAS VETERINÁRIAS: **DENISE MELO MORETTI E AMANDA KELLER SIQUEIRA**
(CENTRO VETERINÁRIO DE BAURU)

AMOSTRAS: **"POOL" DE FEZES DAS CAIXAS**
****OBS:** ESTE TIPO DE COLETA NÃO PERMITE A PESQUISA DE *Oxyuris* sp, UMA VEZ QUE O MESMO DEVE SER OBTIDO (QUANDO PRESENTE) COM A UTILIZAÇÃO DO MÉTODO DA "FITA ADESIVA"

MÉTODOS UTILIZADOS: **FLUTUAÇÃO (SULFATO DE ZINCO 33%) E SEDIMENTAÇÃO**

RESULTADOS:

1. **CAIXA 1**
   - OBSERVADO *Entamoeba muris* (20 POR CAMPO)
2. **CAIXA 2**
   - **NADA DIGNO DE NOTA (NDN)**
3. **CAIXA 3**
   - OBSERVADO *Entamoeba muris* (2 POR CAMPO)
4. **CAIXA 4**
   - OBSERVADO *Entamoeba muris* (8 POR CAMPO)
5. **CAIXA 5**
   - OBSERVADO *Entamoeba muris* (30 POR CAMPO)
6. **CAIXA 6**
   - OBSERVADO *Entamoeba muris* (4 POR CAMPO)
7. **CAIXA 7**
   - OBSERVADO *Entamoeba muris* (5 POR CAMPO)
8. **CAIXA 8**
   - **NDN**

****SEGUNDO WILLIAM J. FOREYT (PARASITOLOGIA VETERINÁRIA – MANUAL DE REFERÊNCIA, EDITORA ROCA. 5ª EDIÇÃO, 2005, P. 188 – 189) :**

- *Entamoeba muris* – PARASITA DE CECO E CÓLON DE RATOS, NÃO PATOGÊNICO.

Amanda Keller Siqueira
Médica Veterinária
CRMV - SP 14.627

Denise F. Melo Moretti
Médica Veterinária
CRMV 8035 - Cel: 9771-3094

BAURU, 26 DE OUTUBRO DE 2005

Anexo 12- Resultados do exame coproparasitológico

PARASITOLÓGICO DE FEZES - 20/01/2006
Requisitado por: DR. MOACIR

Proprietario: DR. MOACIR
Animal: RATOS
Especie: ROEDOR Raca:
Sexo: Nascimento: Pelagem:
Categoria: ROEDORES

MACROSCOPIA.:

- FEZES DE COLORAÇÃO MARROM, CONSISTÊNCIA SÓLIDA E ODOR CARACTERÍSTICO

MICROSCOPIA.:

- CAIXA 01.: AMOSTRA NEGATIVA
- CAIXA 02.: AMOSTRA NEGATIVA
- CAIXA 03.: AMOSTRA NEGATIVA
- CAIXA 04.: AMOSTRA NEGATIVA

* métodos empregados.: exame direto / flutuação fecal

Luciano S. da Fonseca
MÉDICO VETERINÁRIO
CRMV-SP - 14146

Anexo 13- Aprovação do CEEPA

Universidade de São Paulo
Faculdade de Odontologia de Bauru
Al. Dr. Octávio Pinheiro Brisolla, 9-75 – Bauru-SP – CEP 17012-901 – C.P. 73
PABX (0XX14)3235-8000 – FAX (0XX14)3223-4679

Comissão de Ética no Ensino e Pesquisa em Animais

CEEPA-Proc. Nº 23/2004

Bauru, 29 de outubro de 2004.

Senhor Professor,

Informamos que após o envio dos esclarecimentos solicitados quanto ao projeto de pesquisa **"Influência da pasta à base de metronidazol a 10% e lodocaína a 2% comparada à irrigação com iodeto de sódio a 2% associado ao peróxido de hidrogênio 10 vol. sobre o processo de reparo em alvéolos dentários infectados de ratos. Avaliação microscópica histológica e histométrica"**, de autoria do CD. Moacyr Tadeu Vicente Rodrigues, sob sua orientação, julgado em reunião do dia 06 de outubro de 2004 e novamente avaliado por esta Comissão, somos de **parecer favorável** à condução do trabalho, uma vez que não apresenta infrações éticas.

Sendo o que nos apresenta para o momento, despedimo-nos,

Atenciosamente,

Prof. Dr. Luis Antonio de Assis Taveira
Vice-Presidente da Comissão de Ética no
Ensino e Pesquisa em Animais

Ilmº Sr. **Prof. Dr. Osny Ferreira Júnior**
DD. Docente do Departamento de Estomatologia

REFERÊNCIAS

REFERÊNCIAS

1- Crawford JY. Dry sockets after extraction. Dental Cosmos. 1896;38(11):929-31.

2- Carvalho ACP, Okamoto T. Cuidados pós-exodônticos. Considerações clínicas e experimentais. Ars Cvrandi Odontol. 1978;5(1):19-27.

3- Saad Neto M, Carvalho ACP, Okamoto T. Comportamento do processo de reparo em feridas de extração dental após o implante de esponja de gelatina. Estudo histológico em ratos. Rev Assoc Paul Cir Dent. 1975;29(3):44-47.

4- Carvalho ACP. Enxerto de cartilagem autógena e homógena em alvéolo dental e em tecido conjuntivo subcutâneo de ratos. Estudo histológico. Araçatuba: Universidade Estadual Paulista; 1977.

5- Blum IR. Contemporary views on dry socket (alveolar osteitis): a clinical appraisal of standardization, aetiopathogenesis and management: a critical review. Int J Oral Maxillofac Surg. 2002 Jun;31(3):309-17.

6- Birn H. Etiology and pathogenesis of fibrinolytic alveolitis ("dry socket"). Int J Oral Surg. 1973;2:211-63.

7- Torres-Lagares D, Serrera-Figallo MA, Romero-Ruiz MM, Infante-Cossio P, Garcia-Calderon M, Gutierrez-Perez JL. Update on dry socket: a review of the literature. Med Oral Patol Oral Cir Bucal. 2005 Jan-Feb;10(1):81-5; 77-81.

8- Carvalho PSP, Poi WR. Alveolite: incidência e tratamento. Rev Cient Unoeste. 1989;9/10:49-56.

9- Rood JP, Murgatroyd J. Metronidazole in the prevention of 'dry socket'. Br J Oral Surg. 1979 Jul;17(1):62-70.

10- Barclay JK. Metronidazole and dry socket: prophylactic use in mandibular third molar removal complicated by non-acute pericoronitis. N Z Dent J. 1987 Jul;83(373):71-5.

11- Fridrich KL, Olson RA. Alveolar osteitis following surgical removal of mandibular third molars. Anesth Prog. 1990 Jan-Feb;37(1):32-41.

12- Rozanis J, Schofield ID, Warren BA. Is dry socket preventable? Dent J. 1977 May;43(5):233-6.

13- Lilly GE, Osbon DB, Rael EM, Samuels HS, Jones JC. Alveolar osteitis associated with mandibular third molar extractions. J Am Dent Assoc. 1974 Apr;88(4):802-6.

14- Schow SR. Evaluation of postoperative localized osteitis in mandibular third molar surgery. Oral Surg Oral Med Oral Pathol. 1974 Sep;38(3):352-8.

15- Nitzan DW. On the genesis of "dry socket". J Oral Maxillofac Surg. 1983 Nov;41(11):706-10.

16- MacGregor AJ, Hart P. Bacteria of the extraction wound. J Oral Surg. 1970 Dec;28(12):885-7.

17- Borthen L, Heimdahl A, Nord CE. Selective suppression of the anaerobic oropharyngeal microflora with local metronidazole. Br J Oral Maxillofac Surg. 1987 Feb;25(1):49-56.

18- Kruger GO. Cirurgia bucal e maxilo-facial. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 1984.

19- Catellani JE, Harvey S, Erickson SH, Cherkin D. Effect of oral contraceptive cycle on dry socket (localized alveolar osteitis). J Am Dent Assoc. 1980 Nov;101(5):777-80.

20- Sweet JB, Butler DP. The relationship of smoking to localized osteitis. J Oral Surg. 1979 Oct;37(10):732-5.

21- MacGregor AJ. Aetiology of dry socket: a clinical investigation. Br J Oral Surg. 1968 Jul;6(1):49-58.

22- Jensen JO. Alveolar osteitis (dry socket)- a review. Aust Dent J. 1978 Apr;23(2):159-63.

23- Summers L, Matz LR. Extraction wound sockets. Histological changes and paste packs- a trial. Br Dent J. 1976 Dec 21;141(12):377-9.

24- Herrmann AK, Baeza E. Alveolites seca e úmida. Atual Odontol Bras. 1984;1(1):1-9.

25- Viana DR. A terramicina no tratamento tópico da alveolite (alvéolo seco). Rev Bras Odontol. 1958;16(95):320-8.

26- Hansen EH. Alveolitis sicca dolorosa (dry socket): frequency of occurrence and treatment with trypsin. J Oral Surg Anesth Hosp Dent Serv. 1960 Sep;18:409-16.

27- Gonçalves RJ. Alveolites: tratamento preventivo e curativo. Bol Fac Odontol Piracicaba. 1970(40):1-13.

28- Hermesch CB, Hilton TJ, Biesbrock AR, Baker RA, Cain-Hamlin J, McClanahan SF, et al. Perioperative use of 0.12% chlorhexidine gluconate for the prevention of alveolar osteitis: efficacy and risk factor analysis. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. 1998 Apr;85(4):381-7.

29- Oikarinen K. True and nonspecific alveolitis sicca dolorosa related to operative removal of mandibular third molars. Proc Finn Dent Soc. 1989;85(6):435-40.

30- Sasaki T, Okamoto T. Topical treatment of infections of alveolar socket infections following dental extraction. Rev Bras Odontol. 1968 Mar-Apr;25(150):82-92.

31- Calhoun NR. Dry socket and other postoperative complications. Dent Clin North Am. 1971 Apr;15(2):337-48.

32- Caflin RS. Healing of disturbed and undisturbed extraction wounds. J Am Dent Assoc. 1936;23(6):945-59.

33- Faillo PS. Proteolytic enzyme treatment for the necrotic alveolar socket (dry socket). Oral Surg Oral Med Oral Pathol. 1948;1(7):608-13.

34- Amler MH. Pathogenesis of disturbed extraction wounds. J Oral Surg. 1973 Sep;31(9):666-74.

35- Vezeau PJ. Dental extraction wound management: medicating postextraction sockets. J Oral Maxillofac Surg. 2000 May;58(5):531-7.

36- Birn H. Bacteremia and fibrinolytic activity in "dry socket". Acta Odontol Scand. 1970;28(6):773-83.

37- Birn H. Fibrinolytic activity of alveolar bone in "dry socket". Acta Odontol Scand. 1972 Mar;30(1):23-32.

38- Birn H, Myhre-Jensen O. Cellular fibrinolytic activity of human alveolar bone. Int J Oral Surg. 1972;1(3):121-5.

39- Serrati S, Margheri F, Bruschi S, D'Alessio S, Pucci M, Fibbi G, et al. Plasminogen activators and inhibitor type-1 in alveolar osteitis. Eur J Oral Sci. 2006 Dec;114(6):500-3.

40- Carvalho PSP, Okamoto T, Carvalho ACP. The influence of intra-alveolar curettage on wound healing after tooth extraction. A histological study in rats. J Nihon Univ Sch Dent. 1982;24(1):28-34.

41- Catellani JE. Review of factors contributing to dry socket through enhanced fibrinolysis. J Oral Surg. 1979 Jan;37(1):42-6.

42- Sisk AL, Hammer WB, Shelton DW, Joy ED, Jr. Complications following removal of impacted third molars: the role of the experience of the surgeon. J Oral Maxillofac Surg. 1986 Nov;44(11):855-9.

43- Larsen PE. Alveolar osteitis after surgical removal of impacted mandibular third molars. Identification of the patient at risk. Oral Surg Oral Med Oral Pathol. 1992 Apr;73(4):393-7.

44- Jerjes W, El-Maaytah M, Swinson B, Banu B, Upile T, D'Sa S, et al. Experience versus complication rate in third molar surgery. Head Face Med. 2006;2:14.

45- Al-Khateeb TL, El-Marsafi AI, Butler NP. The relationship between the indications for the surgical removal of impacted third molars and the incidence of alveolar osteitis. J Oral Maxillofac Surg. 1991 Feb;49(2):141-5; discussion 5-6.

46- Simpson HE. The healing of extraction wounds. Br Dent J. 1969 Jun 17;126(12):550-7.

47- Saad Neto M. et al. Influência da irrigação do alvéolo dentário com anestésicos locais, na cronologia do processo de reparo em feridas de extração dental. Estudo histológico em ratos. Rev Assoc Paul Cir Dent. 1982;36(6):606-16.

48- Tsirlis AT, Lakovidis DP, Parissis NA. Dry socket: frequency of occurrence after intraligamentary anesthesia. Quintessence Int. 1992 Aug;23(8):575-7.

49- Penarrocha M, Sanchis JM, Saez U, Gay C, Bagan JV. Oral hygiene and postoperative pain after mandibular third molar surgery. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. 2001 Sep;92(3):260-4.

50- Rud J. Removal of impacted lower third molars with acute pericoronitis and necrotising gingivitis. Br J Oral Surg. 1970 Mar;7(3):153-60.

51- Brown LR, Merrill SS, Allen RE. Microbiologic study of intraoral wounds. J Oral Surg. 1970 Feb;28(2):89-95.

52- Videau D, Blanchard JC, Sebald M. Bucco-dental flora. Sensitivity to antibiotics and value of the spiramycin-metronidazole combination. Ann Microbiol (Paris). 1973 Dec;124(4):505-16.

53- Ingham HR, Hood FJ, Bradnum P, Tharagonnet D, Selkon JB. Metronidazole compared with penicillin in the treatment of acute dental infections. Br J Oral Surg. 1977 Mar;14(3):264-9.

54- Rozanis J, Schofield I, Kogon SL. Simulated dry socket: delayed healing of extraction wounds in rats. Dent J. 1976 Jan;42(1):41-5.

55- Nitzan D, Sperry JF, Wilkins TD. Fibrinolytic activity of oral anaerobic bacteria. Arch Oral Biol. 1978;23(6):465-70.

56- D'Antonio GM. Contaminação pós-exodontica do alvéolo dental de ratos. Estudo microbiológico e histológico. [Doutorado]. Araçatuba: Universidade Estadual Paulista - Faculdade de Odontologia de Araçatuba; 1984.

57- Mitchell R. Treatment of fibrinolytic alveolitis by a collagen paste (Formula K). A preliminary report. Int J Oral Maxillofac Surg. 1986 Apr;15(2):127-33.

58- Awang MN. The aetiology of dry socket: a review. Int Dent J. 1989 Dec;39(4):236-40.

59- de Melo Junior EJ, Raposo MJ, Lisboa Neto JA, Diniz MF, Marcelino Junior CA, Sant'Ana AE. Medicinal plants in the healing of dry socket in rats: microbiological and microscopic analysis. Phytomedicine. 2002 Mar;9(2):109-16.

60- Cohen ME, Simecek JW. Effects of gender-related factors on the incidence of localized alveolar osteitis. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. 1995 Apr;79(4):416-22.

61- Sweet JB, Butler DP. Increased incidence of postoperative localized osteitis in mandibular third molar surgery associated with patients using oral contraceptives. Am J Obstet Gynecol. 1977 Mar 1;127(5):518-9.

62- Sweet JB, Butler DP. Predisposing and operative factors: effect on the incidence of localized osteitis in mandibular third-molar surgery. Oral Surg Oral Med Oral Pathol. 1978 Aug;46(2):206-15.

63- Carvalho ACP, Okamoto T. Estudo preliminar sobre os efeitos de anticonceptivo no processo de reparo em feridas de extração dental em ratos. Ars Cvrandi Odontol. 1981;8(2):60-8.

64- Chapnick P, Diamond LH. A review of dry socket: a double-blind study on the effectiveness of clindamycin in reducing the incidence of dry socket. J Can Dent Assoc. 1992 Jan;58(1):43-52.

65- Garcia AG, Grana PM, Sampedro FG, Diago MP, Rey JM. Does oral contraceptive use affect the incidence of complications after extraction of a mandibular third molar? Br Dent J. 2003 Apr 26;194(8):453-5; discussion 45.

66- Ygge J, Brody S, Korsan-Bengtsen K, Nilsson L. Changes in blood coagulation and fibrinolysis in women receiving oral contraceptives. Comparison between treated and untreated women in a longitudinal study. Am J Obstet Gynecol. 1969 May 1;104(1):87-98.

67- Monaco G, Staffolani C, Gatto MR, Checchi L. Antibiotic therapy in impacted third molar surgery. Eur J Oral Sci. 1999 Dec;107(6):437-41.

68- Chiapasco M, Crescentini M, Romanoni G. The extraction of the lower third molars: germectomy or late avulsion?. Minerva Stomatol. 1994 May;43(5):191-8.

69- Grossi SG, Zambon J, Machtei EE, Schifferle R, Andreana S, Genco RJ, et al. Effects of smoking and smoking cessation on healing after mechanical periodontal therapy. J Am Dent Assoc. 1997 May;128(5):599-607.

70- Silverstein P. Smoking and wound healing. Am J Med. 1992 Jul 15;93(1A):22S-4S.

71- Lawrence WT, Murphy RC, Robson MC, Heggers JP. The detrimental effect of cigarette smoking on flap survival: an experimental study in the rat. Br J Plast Surg. 1984 Apr;37(2):216-9.

72- Cryer PE, Haymond MW, Santiago JV, Shah SD. Norepinephrine and epinephrine release and adrenergic mediation of smoking-associated hemodynamic and metabolic events. N Engl J Med. 1976 Sep 9;295(11):573-7.

73- Al-Belasy FA. The relationship of "shisha" (water pipe) smoking to postextraction dry socket. J Oral Maxillofac Surg. 2004 Jan;62(1):10-4.

74- Garcia Murcia MJ, Penarrocha Diago M. Alveolitos seca: Revisión de la literatura y mataanálisis. Rev Acta Odontoestomatol Esp. 1994;44:25-34.

75- Hooley JR, Golden DP. The effect of polylactic acid granules on the incidence of alveolar osteitis after mandibular third molar surgery. A prospective randomized study. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. 1995 Sep;80(3):279-83.

76- Sweet JB, Butler DP, Drager JL. Effects of lavage techniques with third molar surgery. Oral Surg Oral Med Oral Pathol. 1976 Feb;41(2):152-68.

77- Butler DP, Sweet JB. Effect of lavage on the incidence of localized osteitis in mandibular third molar extraction sites. Oral Surg Oral Med Oral Pathol. 1977 Jul;44(1):14-20.

78- Bloomer CR. Alveolar osteitis prevention by immediate placement of medicated packing. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. 2000 Sep;90(3):282-4.

79- Archer WH. An analysis of 226 cases of alveolalgia. J Dent Res. 1939;18(3):256-7.

80- Huebsch RF. Clinical and histological study of alveolar osteitis. J Oral Surg Anesth Hosp Dent Serv. 1958 Nov;16(6):473-82.

81- Swanson AE. Reducing the incidence of dry socket: a clinical appraisal. J Can Dent Assoc (Tor). 1966 Jan;32(1):25-33.

82- Hall HD, Bildman BS, Hand CD. Prevention of dry socket with local application of tetracycline. J Oral Surg. 1971 Jan;29(1):35-7.

83- Goldman DR, Kilgore DS, Panzer JD, Atkinson WH. Prevention of dry socket by local application of lincomycin in Gelfoam. Oral Surg Oral Med Oral Pathol. 1973 Apr;35(4):472-4.

84- MacGregor AJ, Hutchinson D. The effect of sulfonamides on pain and swelling following removal of ectopic third molars. Int J Oral Surg. 1975 Oct;4(5):184-90.

85- Davis WM, Jr., Buchs AU, Davis WM. The use of granular gelatin-tetracycline compound after third molar removal. J Oral Surg. 1981 Jun;39(6):466-7.

86- Julius LL, Hungerford RW, Nelson WJ, McKercher TC, Zellhoefer RW. Prevention of dry socket with local application of Terra-Cortril in gelfoam. J Oral Maxillofac Surg. 1982 May;40(5):285-6.

87- Rutledge JL, Marcoot RM. Terra-Cortril/Gelfoam for reduction of the incidence of localized osteitis following mandibular third molar removal. J Oral Med. 1984 Jan-Mar;39(1):51-3.

88- Okamoto T, Soler MH, Barroso JS. Implante de esponja de polivinil álcool associada a antibióticos e hemostático em alvéolos dentais. Estudo histológico em ratos. Rev Odontol Unesp. 1983;12(1/2):21-8.

89- Trieger N, Schlagel GD. Preventing dry socket. A simple procedure that works. J Am Dent Assoc. 1991 Feb;122(2):67-8.

90- Turner PS. A clinical study of "dry socket". Int J Oral Surg. 1982 Aug;11(4):226-31.

91- Grandini R, D'Avenia R, Borgioli G. Post-extraction alveolitis. G Stomatol Ortognatodonzia. 1984 Jul-Sep;3(3):325-8.

92- Lloyd CJ, Earl PD. Metronidazole: two or three times daily--a comparative controlled clinical trial of the efficacy of two different dosing schedules of metronidazole for chemoprophylaxis following third molar surgery. Br J Oral Maxillofac Surg. 1994 Jun;32(3):165-7.

93- Piecuch JF, Arzadon J, Lieblich SE. Prophylactic antibiotics for third molar surgery: a supportive opinion. J Oral Maxillofac Surg. 1995 Jan;53(1):53-60.

94- Poeschl PW, Eckel D, Poeschl E. Postoperative prophylactic antibiotic treatment in third molar surgery- a necessity? J Oral Maxillofac Surg. 2004 Jan;62(1):3-8; discussion 9.

95- Delilbasi C, Saracoglu U, Keskin A. Effects of 0.2% chlorhexidine gluconate and amoxicillin plus clavulanic acid on the prevention of alveolar osteitis following mandibular third molar extractions. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. 2002 Sep;94(3):301-4.

96- Carvalho ACP, Okamoto T, Sanches MG. Comportamento do alvéolo dental em presença de "Apenyl". Rev Fac Odontol Araçatuba. 1975;4(1):99-107.

97- Syrjanen SM, Syrjanen KJ. A new combination of drugs intended to be used as a preventive measure for the postextraction complications. A preliminary report. Int J Oral Surg. 1981 Feb;10(1):17-22.

98- Syrjanen SM, Syrjanen KJ. The effects on extraction wound healing of a new drug combination introduced for use in the prevention of post-extraction complications. A preliminary report. Br J Oral Surg. 1981 Mar;19(1):57-66.

99- Carvalho PSP, Poi WR, Garcia Júnior IR. Tratamento preventivo da alveolite: aplicaçäo intra-alveolar de Alveoliten ou de Alveosan. Estudo histológico em ratos. RGO. 1992 jul.-ago;40(4):285-8.

100- Pankhurst CL, Lewis DA, Clark DT. Prophylactic application of an intra-alveolar socket medicament to reduce postextraction complications in HIV-seropositive patients. Oral Surg Oral Med Oral Pathol. 1994 Apr;77(4):331-4.

101- Larsen PE. The effect of a chlorhexidine rinse on the incidence of alveolar osteitis following the surgical removal of impacted mandibular third molars. J Oral Maxillofac Surg. 1991 Sep;49(9):932-7.

102- Ragno JR, Jr., Szkutnik AJ. Evaluation of 0.12% chlorhexidine rinse on the prevention of alveolar osteitis. Oral Surg Oral Med Oral Pathol. 1991 Nov;72(5):524-6.

103- Schiott CR, Loe H, Jensen SB, Kilian M, Davies RM, Glavind K. The effect of chlorhexidine mouthrinses on the human oral flora. J Periodontal Res. 1970;5(2):84-9.

104- Berwick JE, Lessin ME. Effects of a chlorhexidine gluconate oral rinse on the incidence of alveolar osteitis in mandibular third molar surgery. J Oral Maxillofac Surg. 1990 May;48(5):444-8; discussion 9.

105- Larsen PE. Use of chlorhexidine to prevent alveolar osteitis. J Oral Maxillofac Surg. 1990 Nov;48(11):1244-5.

106- Caso A, Hung LK, Beirne OR. Prevention of alveolar osteitis with chlorhexidine: a meta-analytic review. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. 2005 Feb;99(2):155-9.

107- Torres-Lagares D, Gutierrez-Perez JL, Infante-Cossio P, Garcia-Calderon M, Romero-Ruiz MM, Serrera-Figallo MA. Randomized, double-blind study on effectiveness of intra-alveolar chlorhexidine gel in reducing the incidence of alveolar osteitis in mandibular third molar surgery. Int J Oral Maxillofac Surg. 2006 Apr;35(4):348-51.

108- Rodrigues TS, Poi WR, Panzarini SR, Bezerra CS, Silva JL. Histological investigation of a 10% metronidazole and 2% lidocaine dressing on wound healing in rats. Minerva Stomatol. 2006 Nov-Dec;55(11-12):619-26.

109- Hedström L, Sjögren P. Effect estimates and methodological quality of randomized controlled trials about prevention of alveolar osteitis following tooth extraction: a systematic review. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. 2007;103(1):8-15.

110- Alexander RE. Dental extraction wound management: a case against medicating postextraction sockets. J Oral Maxillofac Surg. 2000 May;58(5):538-51.

111- Schroff J, Bartels HA. Painful sockets after extractions. A preliminary report on the investigation of their etiology, prevention and treatment. Abstr Dent Res J. 1929;9(1):81-8.

112- Pell GJ. So-called dry socket. J Am Dent Assoc. 1934;21(6):1062-5.

113- Verri RA, Campos GM, Santini CE. Odontogramas: diagnóstico e tratamento das alveolites. Odontol Mod. 1978;5(6):4-9.

114- Schofield ID, Warren BA, Rozanis J. Review of localized osteitis. J Can Dent Assoc. 1980 Mar;46(3):189-94.

115- MacGregor AJ. Treatment of dry socket by general dental practitioners. Br Dent J. 1967 Jan 17;122(2):63-5.

116- Mainous EG. Foreign body reaction after zinc oxide-eugenol packing in localized osteitis. J Oral Surg. 1974 Mar;32(3):207-8.

117- Bonine FL. Effect of chlorhexidine rinse on the incidence of dry socket in impacted mandibular third molar extraction sites. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. 1995 Feb;79(2):154-7; discussion 7-8.

118- Kupfer SR. Prevention of dry socket with clindamycin. A retrospective study. N Y State Dent J. 1995 Jun-Jul;61(6):30-3.

119- Newman MG. Anaerobic oral and dental infection. Rev Infect Dis. 1984 Mar-Apr;6 Suppl 1:S107-14.

120- Bresco-Salinas M, Costa-Riu N, Berini-Aytes L, Gay-Escoda C. Antibiotic susceptibility of the bacteria causing odontogenic infections. Med Oral Patol Oral Cir Bucal. 2006 Jan;11(1):E70-5.

121- Ingham HR, Selkon JB, Hale JH. The antibacterial activity of netronidazole. J Antimicrob Chemother. 1975 Dec;1(4):355-61.

122- Shinn DLS. Metronidazole in acute ulcerative gingivitis. Lancet. 1962;1:1191.

123- Golomb G, Friedman M, Soskolne A, Stabholz A, Sela MN. Sustained release device containing metronidazole for periodontal use. J Dent Res. 1984 Sep;63(9):1149-53.

124- Kaziro GS. Metronidazole (Flagyl) and Arnica Montana in the prevention of post-surgical complications, a comparative placebo controlled clinical trial. Br J Oral Maxillofac Surg. 1984 Feb;22(1):42-9.

125- Mitchell L. Topical metronidazole in the treatment of 'dry socket'. Br Dent J. 1984 Feb 25;156(4):132-4.

126- Mitchell DA. Nitroimidazole for alveolar osteitis. J Oral Maxillofac Surg. 1988 Sep;46(9):720.

127- Moore JW, Brekke JH. Foreign body giant cell reaction related to placement of tetracycline-treated polylactic acid: report of 18 cases. J Oral Maxillofac Surg. 1990 Aug;48(8):808-12.

128- Boyes-Varley JG, Cleaton-Jones PE, Lownie JF. Effect of a topical drug combination on the early healing of extraction sockets in the vervet monkey. Int J Oral Maxillofac Surg. 1988 Apr;17(2):138-41.

129- Carvalho PSP. Influência da curetagem e irrigação e/ou aplicação de "Alveosan" sobre o processo de reparo em feridas de extração dental infectadas. Estudo histológico em ratos. [Livre-Docência]. Araçatuba: Universidade Estadual Paulista - Faculdade de Odontologia de Araçatuba; 1989.

130- Carvalho PSP, Araújo SV, Poi WR. Influência do Alveoliten no processo de reparo alveolar: em feridas de extraçäo dental infectadas. Estudo histológico em ratos. RGO. 1990 jul.-ago.;38(4):301-4.

131- Mariano RC. Influência da "Rifocina M", associada ou näo ao "Gelfoam", no processo de reparo alveolar em feridas de extraçäo dental infectadas: estudo histológico em ratos. [Mestrado]. Araçatuba: Universidade Estadual Paulista. Faculdade de Odontologia de Araçatuba; 1991.

132- Mariano RC, Oliveira Filho OB, Costa RE. Irrigação com rifamicina B dietilamina como terapia para alveolite. Rev Assoc Paul Cir Dent. 1994;48(5):1495-7.

133- Meira A. Influência da limpeza cirúrgica e irrigação e/ ou aplicação tópica de uma associação de triancinolona e antimicrobianos sobre o processo de reparo em feridas de extração dental infectadas. Estudo histológico em ratos. [Mestrado]. Araçatuba: Universidade Estadual Paulista; 1993.

134- Rood JP, Danford M. Metronidazole in the treatment of "dry socket". Int J Oral Surg. 1981 Oct;10(5):345-7.

135- Poi WR. Estudo histológico do comportamento do tecido conjuntivo subcutâneo de ratos ao implante de uma pasta à base de metronidazola 10% e lidocaína a 2%, indicada para o tratamento da alveolite. [Mestrado]. Araçatuba: Universidade Estadual Paulista; 1994.

136- Betts NJ, Makowski G, Shen YH, Hersh EV. Evaluation of topical viscous 2% lidocaine jelly as an adjunct during the management of alveolar osteitis. J Oral Maxillofac Surg. 1995 Oct;53(10):1140-4.

137- Poi WR, Carvalho PSP, Okamoto T, Andrade ED, Panzarini SR. Influência da pasta à base de metronidazol a 10 por cento e lidocaína a 2 por cento sobre o processo de reparo em alvéolo dental infectado. Análise histológica e histométrica em ratos. Rev Odontol UNESP. 1998;27(1):53-72.

138- Okamoto T, Russo MC. Wound healing following tooth extraction. Histochemical study in rats. Rev Fac Odontol Araçatuba. 1973;2(2):153-64.

139- Carvalho ACP, Okamoto T. Cirurgia bucal: fundamentos experimentais aplicados à clínica. Säo Paulo: Panamericana; 1987.

140- Cury A, Castro AL, Okamoto T, Sanches MG, Carvalho PSP. Influência do Alveosan sobre o processo de reparo perturbado de feridas de extração dental: estudo histológico em ratos. Rev Odontol UNESP. 1983 jan.-dez.;12(1/2):29-35.

141- Erickson RI, Waite DE, Wilkison RH. A study of dry sockets. Oral Surg Oral Med Oral Pathol. 1960 Sep;13:1046-50.

142- Abrão A. [Alveolitis: its treatment]. Quintessencia. 1981 Oct;8(10):21-5.

143- Carvalho PSP, Okamoto T, Barbosa DZ. Influência da limpeza cirúrgica e/ou aplicaçäo de "Alveosan" no processo de reparo em feridas de extraçäo dental infectadas: estudo histológico em ratos. Rev odontol UNESP. 1991;20(1):165-73.

144- Silva LJ, Poi WR, Panzarini SR, Rodrigues TS, Simonato LE. Clinical evaluation of an ointment with 10% metronidazole and 2% lidocaine in the treatment of alveolitis. Minerva Stomatol. 2006 Jul-Aug;55(7-8):431-6.

145- Poi WR et al. Efeito da pasta à base de metronidazol, lidocaína e ascorbosilone C sobre o processo de reparo de alvéolos dentais infectados de ratos. Rev Bras Cirg Impl. 2000;7(28):22-80.

146- Goodman LS, Gilman A. As bases farmacológicas da terapêutica. 4 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 1973.

147- Zhang EX, Zhang KH, Geng WQ, Zhang GX. Experimental "dry socket" and evaluation of common clinical treatments. Chin Med J (Engl). 1983 Jul;96(7):539-46.

148- Schneider HG, Franke K. [Clinical test of various oral applications of hydrogen peroxide]. Stomatol DDR. 1989 Nov;39(11):756-61.

149- Yamalik MK, Yucetas S, Abbasoglu U. Effects of various antiseptics on bacteremia following tooth extraction. J Nihon Univ Sch Dent. 1992 Mar;34(1):28-33.

150- Caufield PW, Allen DN, Childers NK. Bactericidal effect of iodine and hydrogen peroxide against suspected periodontopathogens. J Dent Res. 1986;65:267.

151- Mrzlikar I. [Rinsing with 6% solution of hydrogen peroxide in the treatment of postextraction pain]. Zobozdrav Vestn. 1990;45(1-2):35-6.

152- Ramp WK, Arnold RR, Russell JE, Yancey JM. Hydrogen peroxide inhibits glucose metabolism and collagen synthesis in bone. J Periodontol. 1987 May;58(5):340-4.

153- Zied IC, Milanezi LA, Okamoto T, Okamoto R. Estudo histológico do processo de reparo alveolar em ratos após exodontia e pressão com compressa de gaze embebida em solução de peróxido de hidrogênio. Rev Odontol Araçatuba. 2005;26(1):9-13.

154- Neidle EA, Yagiela JA. Farmacologia e terapêutica para dentistas. 3 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 1989.

155- Rodeheaver G, Turnbull V, Edgerton MT, Kurtz L, Edlich RF. Pharmacokinetics of a new skin wound cleanser. Am J Surg. 1976 Jul;132(1):67-74.

156- Maruniak J, Clark WB, Walker CB, Magnusson I, Marks RG, Taylor M, et al. The effect of 3 mouthrinses on plaque and gingivitis development. J Clin Periodontol. 1992 Jan;19(1):19-23.

157- Sabath LD. Synergy of antibacterial substance by aparebtly known mechanisms. Antimicrob Agents Chemother. 1968:210-7.

158- Clark WB, Magnusson I, Walker CB, Marks RG. Efficacy of Perimed antibacterial system on established gingivitis. (I). Clinical results. J Clin Periodontol. 1989 Nov;16(10):630-5.

159- Toy DM. TI and D treatment of acute alveolitis. CDS Rev. 1980 Jun;73(6):25-8.

160- Souza EW, Barbosa JRA. Procedimentos odontológicos em pacientes submetidos a radioterapia de cabeça e pescoço. Odontol Mod. 1991;18(5):23-5.

161- Biazolla ER, Castro AL, Pinto DS. Osteorradiomielite da mandíbula. Incidência e avaliação clínica da sua terapêutica. RGO. 1996;44(6):362-4.

162- Wenstrom J, Lindhe J. Effect of hydrogen peroxide on developing plaque and gingivitis in man. J Clin Periodontol. 1979;6:115-30.

163- Mariano RC. Estudo comparativo sobre a influência da limpeza cirúrgica associada a diferentes substâncias antimicrobianas, como soluções irrigadoras, no processo de reparo perturbado pela alveolite em ratos. Análises histológica e microbiológica. [Doutorado]. Araçatuba: Universidade Estadual Paulista; 1995.

164- Foreyt WJ. Parasitas de Animais de Laboratório. Parasitologia Veterinária. São Paulo: Roca; 2005. p. 188-9.

165- Socransky SS, Smith C, Martin L, Paster BJ, Dewhirst FE, Levin AE. "Checkerboard" DNA-DNA hybridization. Biotechniques. 1994 Oct;17(4):788-92.

166- Ylijoki S, Suuronen R, Jousimies-Somer H, Meurman JH, Lindqvist C. Differences between patients with or without the need for intensive care due to severe odontogenic infections. J Oral Maxillofac Surg. 2001 Aug;59(8):867-72; discussion 72-3.

167- Garlet GP, Cardoso CR, Campanelli AP, Ferreira BR, Avila-Campos MJ, Cunha FQ, et al. The dual role of p55 tumour necrosis factor-alpha receptor in Actinobacillus actinomycetemcomitans-induced experimental periodontitis: host protection and tissue destruction. Clin Exp Immunol. 2007 Jan;147(1):128-38.

168- Weibel ER. Stereological principles for morphometry in electron microscopic cytology. Int Rev Cytol. 1969;26:235-302.

169- American Dental Association:1990 survey of dental services rendered. ADA survey center. Chicago , IL; 1994.

170- Carvalho LH, D'Avila GB, Leao A, Goncalves C, Haffajee AD, Socransky SS, et al. Scaling and root planing, systemic metronidazole and professional plaque removal in the treatment of chronic periodontitis in a Brazilian

population II--microbiological results. J Clin Periodontol. 2005 Apr;32(4):406-11.

171- Thompson HL, Wilton JM. Effects of anaerobiosis and aerobiosis on interactions of human polymorphonuclear leukocytes with the dental plaque bacteria Streptococcus mutans, Capnocytophaga ochracea, and Bacteroides gingivalis. Infect Immun. 1991 Mar;59(3):932-40.

172- Feres M, Haffajee AD, Allard K, Som S, Goodson JM, Socransky SS. Antibiotic resistance of subgingival species during and after antibiotic therapy. J Clin Periodontol. 2002 Aug;29(8):724-35.

173- Nicholson NC, Ramp WK, Kneisl JS, Kaysinger KK. Hydrogen peroxide inhibits giant cell tumor and osteoblast metabolism in vitro. Clin Orthop Relat Res. 1998 Feb(347):250-60.

174- Takeuchi T, Kato N, Watanabe K, Morimoto K. Mechanism of oxidative DNA damage induction in a strict anaerobe, Prevotella melaninogenica. FEMS Microbiol Lett. 2000 Nov 1;192(1):133-8.

175- Narikiyo M, Tanabe C, Yamada Y, Igaki H, Tachimori Y, Kato H, et al. Frequent and preferential infection of Treponema denticola, Streptococcus mitis, and Streptococcus anginosus in esophageal cancers. Cancer Sci. 2004 Jul;95(7):569-74.

176- Ehmke B, Beikler T, Riep B, Flemmig T, Gobel U, Moter A. Intraoral dissemination of treponemes after periodontal therapy. Clin Oral Investig. 2004 Dec;8(4):219-25.

177- Garlet GP, Avila-Campos MJ, Milanezi CM, Ferreira BR, Silva JS. Actinobacillus actinomycetemcomitans-induced periodontal disease in mice: patterns of cytokine, chemokine, and chemokine receptor expression and leukocyte migration. Microbes Infect. 2005 Apr;7(4):738-47.

178- Damour O, Hua SZ, Lasne F, Villain M, Rousselle P, Collombel C. Cytotoxicity evaluation of antiseptics and antibiotics on cultured human fibroblasts and keratinocytes. Burns. 1992 Dec;18(6):479-85.

179- Newman M, Kornman K. Antibiotic/antimicrobial use in dental practice. 1 ed. Chicago: Quintessence Publishing Co.; 1990.

180- Mitchell DA. Metronidazole: its use in clinical dentistry. J Clin Periodontol. 1984 Mar;11(3):145-58.

181- Rood JP. The value of metronidazole in dental and oral surgery. Dent Update. 1980;7:293-300.

182- van Winkelhoff AJ, Herrera D, Oteo A, Sanz M. Antimicrobial profiles of periodontal pathogens isolated from periodontitis patients in The Netherlands and Spain. J Clin Periodontol. 2005 Aug;32(8):893-8.

183- Miyasaki KT, Genco RJ, Wilson ME. Antimicrobial properties of hydrogen peroxide and sodium bicarbonate individually and in combination against selected oral, gram-negative, facultative bacteria. J Dent Res. 1986;65(9):142-8.

184- Boyd RL. Effects on gengivitis of daily rinsing with 1,5% H202. J Clin Periodontol. 1989;16:557-62.

185- Rotstein I. Role of catalase in the elimination of residual hydrogen peroxide following tooth bleaching. J Endod. 1993 Nov;19(11):567-9.

186- Weitzman SA, Weitberg AB, Niederman Rea. Chronic treatment with hydrogen peroxide. Is it safe? J Periodontol. 1984;55(9):510-1.

187- Rotstein I, Wesselink PR, Bab I. Catalase protection against hydrogen peroxide-induced injury in rat oral mucosa. Oral Surg Oral Med Oral Pathol. 1993 Jun;75(6):744-50.

188- Rotstein I, Torek Y, Lewistein I. Effect of bleaching time and temperature on the radicular penetration of hydrogen peroxide. Endod Dent Traumatol. 1991;7(5):196-8.

ABSTRACT

ABSTRACT

MICROSCOPIC AND HISTOMETRIC COMPARATIVE ANALYSIS OF A METRONIDAZOLE OINTMENT APPLICATION AND SODIUM IODIDE PLUS HYDROGEN PEROXIDE IRRIGATION IN THE TREATMENT OF INFECTED TOOTH SOCKETS OF RATS

The healing process in infected tooth sockets was evaluated after application of three types of treatment.: (1) surgical cleaning of the socket with alveolar curettes, saline solution irrigation and complete filling of the socket with a 10% metronidazole, 2% lidocaine, carboxymethylcelullose and mint as flavoring, (2) Single irrigation with 2% sodium iodide and 3% hydrogen peroxide solution (1:1) and (3) Daily irrigation, for three days, with 2% sodium iodide and 3% hydrogen peroxide solution (1:1). Seventy-five rats were randomly assigned to the following groups: Group I: Non-infected tooth socket (positive control group); Group II: Infected tooth socket without treatment; Group III: Infected tooth socket treated with single irrigation of 2% sodium iodide and 3% hydrogen peroxide solution (1:1); Group IV: Infected tooth socket treated daily, for three days, with irrigation of 2% sodium iodide and 3% hydrogen peroxide solution (1:1); Group V: Infected tooth socket treated with surgical cleaning of the socket with alveolar curettes, saline solution irrigation and complete filling of the socket with a 10% metronidazole, 2% lidocaine, carboxymethylcelullose and mint as flavoring. The rats were killed in number of five at each group after 6, 15 e 28 days of superior incisor extraction. The histological findings were measured by qualitative and quantitative methods. The results demostrated better results of tooth socket healing in treated groups. Based on the results it was possible to conclude that groups III, IV and V exhibited better conditions of alveolar healing, compared to group II, although significant difference was observed with group I. Group V showed the best results in bone formation at 15 and 28 days, consisting in an interesting option for dry socket treatment.

Keywords: Dry socket, Metronidazole, Sodium iodide, Hydrogen peroxide, Oral surgery