

## EFEITO DO PAROTIN SOBRE O PROCESSO DE REPARO EM FERIDA DE EXTRAÇÃO DENTAL. ESTUDO MORFOLÓGICO EM RATOS

Ary de CARVALHO\*  
Gildo MATHEUS\*\*  
Maria Tereza Giroto MATHEUS\*\*\*

---

*RESUMO: Os autores estudam o processo de reparo de feridas de extração dental de ratos submetidos a administração de Parotin, via intraperitoneal. Decorridos 3, 6, 9, 15 e 21 dias após as exodontias, os animais foram sacrificados, tendo sido as peças obtidas processadas rotineiramente para o estudo histológico o qual revelou ligeira antecipação na cronologia do processo de reparo alveolar, assim como modificações morfológicas das trabéculas ósseas, compatíveis com esclerose óssea, nos animais injetados com Parotin.*

*UNITERMOS: Processo de reparo alveolar; parótida; parotin.*

---

### INTRODUÇÃO

A descrição do processo de reparo em feridas de extração dental como sendo uma seqüência de etapas, seguindo padrões bem definidos que compreendem desde a organização do coágulo, a multiplicação celular, a síntese de colágeno e finalmente, a mineralização intra e perialveolar, é um achado constante da literatura.

Assim, embora o processo de reparo alveolar, em ratos, obedeça a parâmetros determinados, sua cronologia pode ser alterada prolongando-se ou retardando-se o tempo necessário para a completa cicatrização<sup>1,2,3,15,18</sup>.

Por outro lado, o estudo das glândulas salivares como órgãos efetores de hormônios, avolumou-se a partir do isolamento<sup>13</sup> e cristalização<sup>8</sup> de uma substância extraída da parótida de bovinos, de natureza protéica, biologicamente ativa, considerada como um hormônio e denominada parotin. Tal substância, em ratos, atua sobre o desenvolvimento da ossificação, tendo-se verificado aumento da mineralização e aceleração no crescimento do tecido cartilaginoso epifisário, articulações, septo nasal e osso<sup>7,16,19</sup>.

Portanto, como o parotin mostra possuir ação bastante ampla, interferindo em vários tecidos e órgãos, especialmente sobre o tecido conjuntivo e ósseo, propomo-nos estudar, morfológicamente, o processo de reparo em feridas de extração dental de ratos injetados com esta droga.

---

\* Departamento de Diagnóstico e Cirurgia - Faculdade de Odontologia - UNESP - 16015 - Araçatuba - SP.

\*\* Departamento de Patologia - Faculdade de Odontologia - UNESP - 16015 - Araçatuba - SP.

\*\*\* Departamento de Morfologia - Faculdade de Odontologia - UNESP - 16015 - Araçatuba - SP.

## MATERIAL E MÉTODOS

No presente trabalho foram utilizados 50 ratos, pesando em média 153 gramas os quais foram alimentados com ração comercial Batavo\*, triturada, desde 15 dias antes das exodontias até o final da experiência e água à vontade.

Todos os animais foram, sob anestesia geral com éter sulfúrico, submetidos à extração do incisivo superior direito, com auxílio de instrumental apropriado tendo sido as bordas da ferida cirúrgica, suturadas com fio de poliéster\*\*. Immediatamente após a intervenção cirúrgica, foi administrada, via intraperitoneal, dose única de Pentabiótico\*\*\* diluído em 5 ml de água destilada (0,1 ml por animal).

Nas primeiras 24 horas pós-cirúrgicas foi suspensa a alimentação, e a seguir os animais foram divididos em dois grupos (Controle e Injetado), com 25 ratos cada.

Os animais do grupo injetado receberam, via intraperitoneal, injeções diárias de 0,1 mg de Parotin\*\*\*\* diluído em soro fisiológico, desde a véspera das exodontias até o final do período experimental. Os do grupo controle receberam, via intraperitoneal, injeções diárias de soro fisiológico na mesma proporção e pelo mesmo tempo previsto para os animais injetados.

O sacrifício dos animais, em grupos de 5 para cada período experimental, deu-se por inalação excessiva de vapores de éter sulfúrico, aos 3, 6, 9, 15 e 21 dias pós-cirúrgicos, ocasião em que se procedeu a remoção, em bloco com as estruturas anexas, do alvéolo do incisivo superior direito. Tais peças foram fixadas em formol neutro a 10%, durante 24 horas, em temperatura ambiente, após o que foram lavadas por 12 horas em água corrente, descalcificadas em solução de citrato de sódio a 20% e ácido fórmico a 50%, em partes iguais<sup>11</sup>. A seguir, as peças foram lavadas, desidratadas, diafanizadas e incluídas em parafina pelo método rotineiro.

A microtomia foi feita com 6 micrômetros de espessura no sentido longitudinal dos alvéolos, tendo os cortes sido corados pela hematoxilina de Harris e eosina aquosa a 1%, para estudo histológico.

## RESULTADOS

A análise dos resultados evidenciou que, nos animais controle, a morfologia e cronologia do processo de reparo alveolar apresentou-se dentro dos padrões preconizados pela literatura<sup>15,23</sup> tendo se completado a maior parte da cicatrização da ferida aos 21 dias pós-operatórios.

Nos animais injetados com parotin, o processo de reparo alveolar pode ser enfocado sob dois aspectos importantes. Em primeiro lugar, desde os períodos iniciais, notou-se nítida precocidade de formação, traduzida por intensa proliferação fibroblástica e capilar, concomitantemente à intensificação da atividade osteogênica com início precoce de deposição de matriz. Posteriormente, na fase intermediária do processo de reparo, acontece antecipação na formação de trabéculas ósseas neoformadas; tal antecipação é acompanhada do aumento da quantidade de trabéculas. Estes fatos tornaram-se mais evidentes a partir do 6º dia pós-operatório e persistem durante todo o período experimental. Na fase final, também tornam-se evidentes modificações na cronologia do processo de reparo alveolar, que mostrou ligeira antecipação de formação e maturação quando comparado ao observado nos animais controle. Também o padrão de mineralização das trabéculas neoformadas mostrou-se alterado, exibindo características morfológicas e tintoriais compatíveis com esclerose óssea.

---

\* Cooperativa Agropecuária Batavo Ltda.

\*\* Poliéster 0-4, mercilene - JOHNSON & JOHNSON.

\*\*\* Pentabiótico para animais de pequeno porte, FONTOURA-WYETH.

\*\*\*\* TEIKOKU HORMONE MFG CO LTDA-TOKYO-JAPAN.

Quando os animais controle (Figs. 1 e 2) são comparados aos injetados (Figs. 7 e 8) do mesmo período pós-operatório, verificamos que já aos 3 dias, nos animais injetados, tanto a proliferação fibroblástica quanto a neoformação vascular são mais intensas do que o observado nos animais controle, dando origem a um tecido de granulação mais celularizado; a atividade osteogênica é mais intensa, podendo já serem observadas trabéculas ósseas imaturas (Figs. 7 e 8). Tais diferenças acentuam-se no 6º e 9º dias pós-operatórios, ocasião em que se comparando os animais controle (Fig. 3) aos injetados (Fig. 9), nota-se intensa atividade osteogênica, traduzida pela presença de trabéculas ósseas neoformadas espessas, com espaços medulares pouco amplos cuja mineralização é bastante intensa.

As diferenças entre os grupos controle (Figs. 4, 5 e 6) para os 15 e 21 dias pós-operatórios seguem os parâmetros evidenciados aos 9 dias, porém intensificam-se nos animais injetados (Figs. 10, 11 e 12), especialmente aos 21 dias quando o alvéolo dental mostrou-se totalmente preenchido por trabéculas ósseas neoformadas, não mais sendo notada a presença de remanescentes do coágulo sangüíneo. Tais trabéculas são bastante espessas, exibem espaços medulares pouco amplos, intensa acidofilia não homogênea, o que permite evidenciar linhas concêntricas de aposição óssea, e pelo seu aspecto morfológico, apresentam características compatíveis com tecido ósseo esclerótico.

## DISCUSSÃO

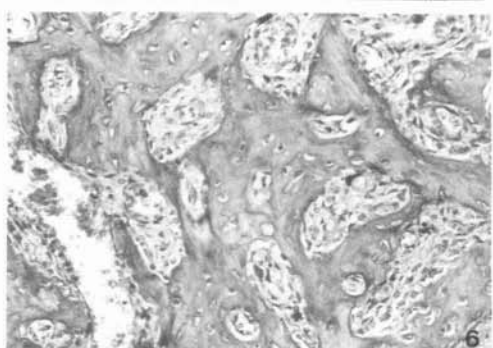
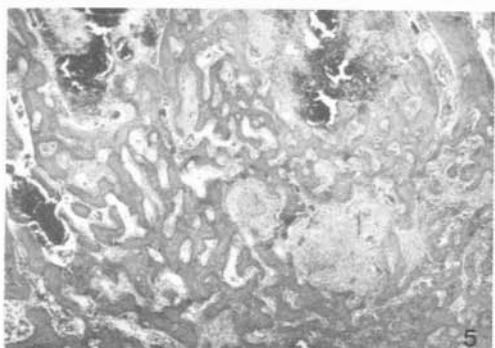
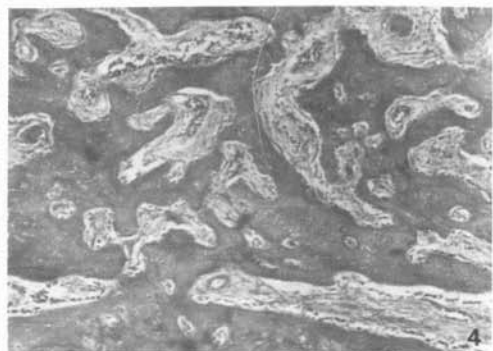
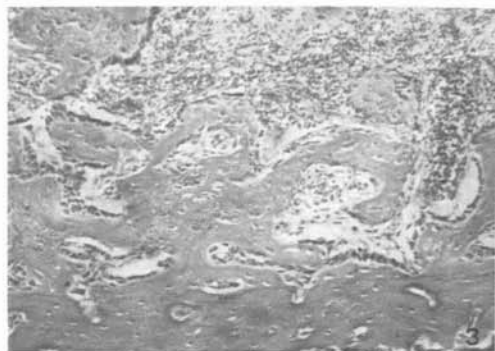
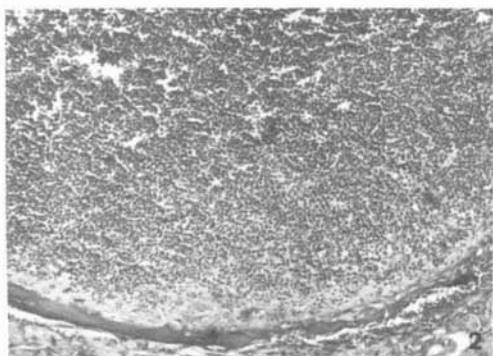
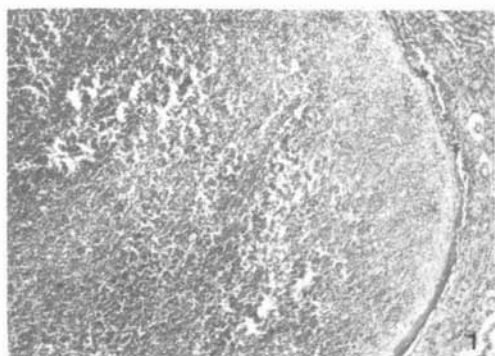
É sabido que dentre as diversas propriedades biológicas atribuídas ao Parotin, destaca-se sua ação sobre os derivados mesenquimais de modo geral e sobre o tecido conjuntivo de modo especial<sup>7</sup>, de tal forma que a administração da referida droga, em ratos, acelera a proliferação e maturação do tecido de granulação<sup>5,12,22</sup>. Assim, no que diz respeito à intensificação da proliferação fibroblástica e maturação precoce do tecido de granulação observado no presente trabalho, nossos resultados guardam relação com os dados da literatura.

Por outro lado, a administração de Parotin, em ratos, promove maior crescimento ósseo, assim como aumento da calcificação de ossos longos e osso alveolar<sup>4,6,9,10,13,16,19</sup>. Portanto, como em nossos resultados pudemos constatar que nos animais injetados houve aumento da atividade osteogênica, precocidade e aumento de neoformação óssea que culminou com o preenchimento dos alvéolos por trabéculas ósseas neoformadas, com características morfológicas de esclerose óssea, podemos dizer que tais achados estão em consonância com os dos autores referidos no início deste parágrafo.

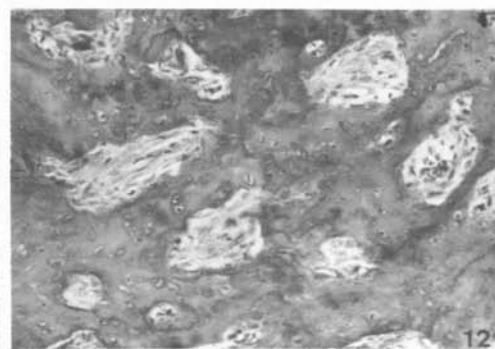
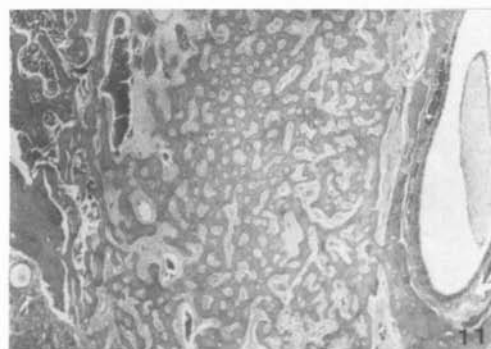
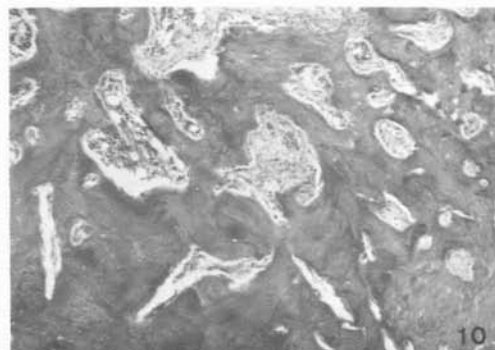
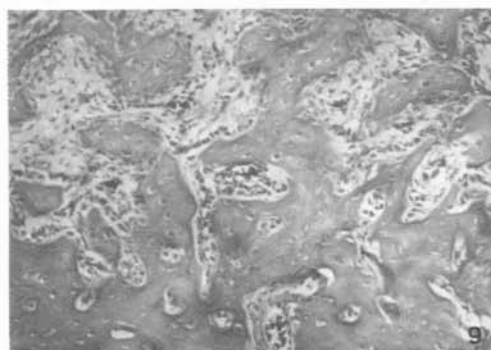
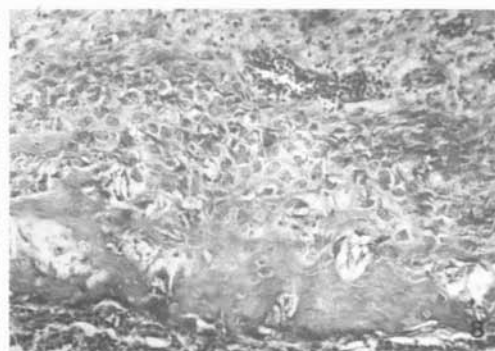
Partindo das observações de que a administração de Parotin ocasiona ganho de peso corporal, em ratos<sup>17</sup>, e de que este fato, talvez ocorra em consequência da ação direta desta droga sobre os centros de ossificação<sup>6</sup>, parece-nos plausível sugerir que o Parotin possa também, no presente caso, ter estimulado a osteogênese no processo de reparo alveolar. Portanto, uma osteogênese intensificada deve ter levado a um aumento da síntese de matriz orgânica o que poderia explicar o aumento da neoformação óssea.

A extirpação das glândulas salivares principais ou a hipofunção destas, acarreta osteoporose e a sua hiperfunção ou administração de Parotin leva à osteoesclerose<sup>14,21,25</sup>. Nossos achados, quanto às características morfológicas das trabéculas neoformadas, coincidem com tais observações pois, realmente, nos animais injetados com Parotin, tivemos a formação de trabéculas ósseas espessas, pouco celularizadas, com espaços medulares pouco amplos, de acidofilia pouco acentuada que se mostraram intensamente marcadas por linhas basófilas de remodelação, coincidindo, portanto, com características morfológicas de tecido ósseo esclerótico.

A explicação para a formação de trabéculas ósseas com características morfológicas de tecido ósseo esclerótico, parece estar ainda relacionada com um dos principais efeitos do Parotin que é o de promover o crescimento ósseo e favorecer a deposição de cálcio<sup>20,25</sup>.



- FIG. 1 - Animal controle, 3 dias pós-operatórios, terço apical. Coágulo sangüíneo preenchendo quase que totalmente o alvéolo. Discreta atividade osteogênica e início de deposição de matriz junto à compacta óssea. H.E., 80X.
- FIG. 2 - Idem Fig. 1. H.E., 158 X.
- FIG. 3 - Animal controle, 9 dias pós-operatórios, terço cervical. Tecido de granulação e trabéculas ósseas neoformadas delgadas junto à compacta óssea. H.E., 80X.
- FIG. 4 - Animal controle, 15 dias pós-operatórios, terço médio. Trabéculas ósseas neoformadas pouco espessas e com espaços medulares amplos, adjacente à cortical óssea lingual. H.E., 80 X.
- FIG. 5 - Animal controle, 21 dias pós-operatórios. Vista panorâmica do alvéolo dental com trabéculas ósseas neoformadas; remanescentes do coágulo sangüíneo e áreas de tecido de granulação. H.E., 20 X.
- FIG. 6 - Animal controle, 21 dias pós-operatórios, terço apical. Trabéculas ósseas neoformadas pouco espessas e espaços medulares ocupados por tecido conjuntivo pouco fibrosado. H.E., 158 X.
- FIG. 7 - Animal injetado, 3 dias pós-operatórios, terço apical. Observar que em relação à figura 1, o coágulo sangüíneo mostra-se em um estágio mais avançado de substituição, a atividade osteogênica é intensa e já existem trabéculas ósseas neoformadas. H.E., 80 X.
- FIG. 8 - Idem Fig. 7. H.E., 158 X.



- FIG. 9 - Animal injetado, 9 dias pós-operatórios, terço cervical. Observar que em relação à figura 3, existe maior presença de trabéculas ósseas mais espessas e bem maduras. H.E., 80 X.
- FIG. 10 - Animal injetado, 15 dias pós-operatórios, terço médio. Trabéculas ósseas espessas, espaços medulares pouco amplos, maturação mais avançada em relação à figura 4. H.E., 80 X.
- FIG. 11 - Animal injetado, 21 dias pós-operatórios. Vista panorâmica do alvéolo dental totalmente preenchido por trabéculas ósseas neoformadas; ausência de remanescentes do coágulo sangüíneo e áreas ocupadas por tecido de granulação menores em relação à figura 5. H.E., 20X.
- FIG. 12 - Animal injetado, 21 dias pós-operatórios, terço apical. Trabéculas ósseas espessas, pouco celularizadas, intensamente mineralizadas com presença marcante de linhas basófilas de remodelação e espaços medulares pequenos e pouco celularizados. H.E., 158 X.

Portanto, a constatação de maior atividade osteogênica observada na fase inicial do processo de reparo ósseo alveolar e que culminou com a substituição mais rápida do coágulo por trabéculas ósseas neoformadas, pode ser explicada com base no fato de que a administração de Parotin, além de atuar diretamente, estimulando a proliferação óssea e favorecendo a deposição de cálcio<sup>7</sup>, pode igualmente, através de uma ação indireta sobre a hipófise<sup>6</sup>, ter estimulado a síntese de STH, fato que justificaria não só a maior atividade osteoblástica, como também a deposição de maior proporção de matriz orgânica. Esta intensa proliferação de células osteoblásticas somada à presença abundante de matriz orgânica culminaria com o aparecimento precoce da deposição de cálcio em razão da ação do Parotin, o que poderia explicar a ossificação mais rápida e exuberante nos animais injetados. Além disso, a afirmativa de WILLIAMS<sup>24</sup>, de que o principal efeito do STH sobre o esqueleto, consiste no aumento do "índice de formação óssea", com aumento de sua remodelação, somada a observação de que o Parotin favorece a deposição de cálcio, não só reforça a hipótese aventada como ainda facilita a compreensão do aparecimento de trabéculas ósseas mais espessas e mais maduras nos animais injetados.

Podemos, portanto, observar que a administração de Parotin interfere no processo de reparo ósseo alveolar, tornando-se, porém, difícil explicar o mecanismo íntimo pelo qual se dá essa atuação. Assim, sugerimos que novos trabalhos sobre o assunto sejam realizados, objetivando, principalmente, explicar os fenômenos biológicos que produziram as modificações na cicatrização óssea alveolar relatadas.

## CONCLUSÕES

Nas condições experimentais do presente trabalho, baseados nos resultados obtidos, podemos concluir que a administração de Parotin ocasionou, em relação aos animais controle: a) intensificação da proliferação fibroblástica e capilar do tecido de granulação e antecipação da formação e maturação deste tecido; b) intensificação da atividade osteogênica na fase inicial, bem como da deposição de matriz e neoformação óssea na fase intermediária e final do processo de reparo e, c) modificação na cronologia do processo de reparo ósseo alveolar que mostrou ligeira antecipação assim como alterações no padrão de mineralização das trabéculas neoformadas, evidenciando características morfológicas compatíveis com esclerose óssea.

---

CARVALHO, A. de *et alii* - Effects of parotin on dental alveolar wound healing. Histological study in rats. **Rev. Odont. UNESP**, São Paulo, **15/16**: 105-114, 1986/87.

*ABSTRACT: The authors studied histologically the effects of parotin on dental alveolar wound healing in rats. The drug administration was by intraperitoneal via and the animals were sacrificed at 3, 6, 9, 15 and 21 days following tooth extraction. The pieces were obtained by dissection and processed by routine methods. The results showed slight advance of wound healing in dental alveolar bone and morphologic modifications in trabecular formation and the appearance of esclerotic bone in the animals treated with parotin.*

*KEY-WORDS: Alveolar wound healing; parotid gland; parotin.*

---



## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. BARROSO, J.S. - *Processo de reparo em feridas de extração dental em ratos submetidos à ação da tirocalcitonina. Estudo microscópico e pela densitometria radiográfica.* Bauru, Fac. Odont. Bauru, USP, 1977. (Tese - Livre Docência).
2. BOGARIN-RODRIGUES, J.E.; CASTRO, A.L. & MATHEUS, G. - Processo de reparo em feridas de extração dental em ratos submetidos à ação da difenil-hidantoína sódica. Estudo histológico. *Rev. Odont. UNESP, 11:* 73-9, 1982.
3. CARVALHO, A.; CASTRO, A.L.; SANTOS-PINTO, R. & SANTOS-PINTO, M.C. - Mineralização no processo de reparo em feridas de extração dentária em ratos. Contribuição ao estudo densitométrico. *Ars Cvrandi Odont., 7:* 304-12, 1980.
4. CHAUNCEY, H.H.; KRONMAN, J.H.; SPINALE, J.J. & SHKLAR, C. - Effect of partial desalivation and parotin administration on hamster epiphyseal plate. *J. dent. Res., 42:* 894, 1963.
5. IMAGAWA, Y. - The clinical effects of salivary gland hormone (Parotin and saliva-Parotin) for the treatment of alveolar pyorrhoea. *Bull. Tokyo med. dent. Univ., 5:* 135-43, 1957.
6. INOUE, T. - Effects of alpha-parotin on tibial epiphysis with special reference to its made of actions. *J. jap. orthop. Ass., 37:* 851-62, 1974.
7. ITO, Y. - Parotin: a salivary gland hormone. *Ann. N. Y. Acad. Sci., 85:* 228-310, 1960.
8. ITO, Y. & MIZUTANI, A. - Studies on the salivary gland hormones. *J. Pharm. Soc. Japan, 72:* 239-244, 1952. Apud: ITO, Y. - Biochemical studies on salivary gland hormone. *Endocr. jap., 1:* 1-50, 1954.
9. ITO, Y.; TSURUFUJI, S. & KUBOTA, T. - Studies of the salivary gland hormone. XXV. Effect of parotin on the distribution of radioactive  $^{32}\text{P}$  in vivo. *J. pharm. Soc. Japan, 74:* 350-7, 1954.
10. MORI, T. - The influence of the salivary gland (parotin) on the chick embryo. II. The influence on the general development and bone of the chick embryo. *Showa Igakukai Zasshi, 13:* 15-23, 1953.
11. MORSE, A. - Formic acid-sodium citrate descalcification and butyl alcohol dehydration of teeth and bone for sectioning in paraffin. *J. dent. Res., 24:* 143, 1945.
12. NARITA, - *J. jap. stomat. Soc., 4,* 1955. Apud BRACCINI, C. & SIERVO, R. - La parotina ormone delle ghiandole salivari. IV. Sua influenza sul processo de guarigione delle ferite sperimentali del ratto. *Riv. ital. Stomat., 17:* 556-80, 1962.
13. OGATA, A.; ITO, Y.; NOZAKI, Y.; OKABE, S.; OGATA, T. & ISHII, Z. - Chemical and pathological studies in isolation of salivary hormone. *Igaku-to-Seibutsugaku, 5:* 253-257, 1944. Apud: OGATA, T. The internal secretion of salivary gland. *Endocr. jap., 2:* 247-61, 1955.
14. OGURA, H. - Comparative studies on the growth promoting effects of growth hormone (STH) and salivary gland principle (parotin) in hypophysectomized or sialoadenectomized immature female rats. II. Effects on the proximal epiphysis of tibia. *Endocr. jap., 4:* 204-13, 1957.
15. OKAMOTO, T.; CARVALHO, A.C.P.; MILANEZI, L.A. & TAGLIAVINI, R.L. - Implante de Boplant em alvéolos dentais. Estudo histológico em ratos. *Rev. Fac. Odont. Araçatuba, 3:* 13-21, 1974.
16. OKUDAIRA, S. - Experimental studies on the effects of the salivary gland hormone (parotin) upon the ossification of nasal septum of rat. *Jap. J. Otol. Tokyo, 58:* 216-30, 1954.
17. OSÓRIO, J.A. & KRAEMER, A. - Effect of parotin on mice body weight. *Rev. bras. Biol., 25:* 233-6, 1964.
18. SANCHES, M.G.; OKAMOTO, T. & CARVALHO, A.C.P. - Processo de reparo em feridas de extração dental após implante de osso anorgânico. Estudo histológico em ratos. *Rev. Fac. Odont. Araçatuba, 1:* 83-90, 1972.

19. SASAKI, T. - Chondrodysplasia foetalis. *Acta paediat. jap.*, 57: 548, 1953. *Apud*: ITO, Y. - Parotin: a salivary gland hormone. *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 85: 228-310, 1960.
20. TAKIZAWA, N. - A pathological research on the internal secretion of salivary glands. *Acta path. jap.*, 4: 129-66, 1954.
21. TAKIZAWA, N.; NAGAO, N.; KUSANO, N. & HAYAMI, H. - *Nihon Byorigakkai Kaishi*, 29: 577-80, 1939. *Apud*: HONJO, S.; IMAMICHI, T.; ETO, T. - Comparative studies on the growth promoting effects of growth hormone (STH) and salivary gland principle (parotin) in hypophysectomized or sialoadenectomized immature female rats. II. Effects of the proximal epiphysis of tibia. *Endocr. jap.*, 4: 204-13, 1957.
22. TEIXEIRA, D.; VIZIOLI, M.R. & GUIMARÃES, A. - Effects of sialoadenectomy and Parotin hormone on the development of rat sponge-induced granulation tissue. *Acta anat.*, 94: 22-9, 1976.
23. VICTOR, J.O.; MARQUES-MIGUEL, R.; CALLESTINI, E.A. & CARVALHO, A. - Implante de gesso de Paris em alvéolos dentais de ratos. Contribuição ao estudo radiográfico. *Rev. Ass. paul. cirurg. Dent.*, 31: 382-6, 1977.
24. WILLIAMS, R.H. - *Tratado de endocrinologia*. Barcelona, Salvat, 1971. p. 657.
25. YAMADA, H. & SASE, T. - Comparative studies on the growth hormone (STH) and salivary gland principle (parotin) in hypophysectomized or sialoadenectomized immature female rats. II. Effects on the proximal epiphysis of tibia. *Endocr. jap.*; 4: 204-13, 1957.

Recebido para publicação em 27.11.85