

EFEITOS DA N-(PIRROLIDINO-METIL)-TETRACICLINA
SOBRE O GERME DENTÁRIO DO INCISIVO SUPERIOR E SOBRE O SANGUE
DA PREÁ (*Cavia aperea aperea*) - ERXLBEN 1777 (RODENTIA)*

José Roberto de OLIVEIRA E SILVA**

RESUMO: Na presente pesquisa foram estudados os efeitos da tetraciclina sobre o germe dentário do incisivo superior nos filhotes de preás, logo após o nascimento e com 3 dias de idade. Administrou-se a droga durante a prenhez, em diversos períodos, bem como em filhotes com 3 dias de idade. Estudou-se ainda os efeitos da tetraciclina sobre o teor de cálcio sanguíneo e a influência da droga no tempo de coagulação.

UNITERMOS: Preá (*Cavia aperea aperea*); tetraciclina; germe dentário; dente incisivo; cálcio sanguíneo; tempo de coagulação.

INTRODUÇÃO

O estudo da preá, como animal de experimentação, iniciou-se, em nosso laboratório, a partir de 1969 e se concretizou nos trabalhos que seguem. Assim, OLIVEIRA e SILVA & DELLIAS¹⁷ apresentaram dados gerais sobre a biologia das preás, relacionados com sua domesticação, reprodução, erupção e atrição dos incisivos superiores e inferiores e exames microscópicos de esfregaços vaginais, bem como procederam à identificação da espécie em estudo***; OLIVEIRA e SILVA^{13,14} aplicou-se ao estudo do crescimento contínuo dos dentes incisivos superior e inferior, além de fornecer dados referentes ao metabolismo do cálcio e do fósforo total e inorgânico da preá; DELLIAS & OLIVEIRA e SILVA⁴ e OLIVEIRA e SILVA & DELLIAS¹⁹, após inúmeras tentativas para captura das preás e após conhecimento dos diversos tipos de armadilhas citadas na bibliografia específica, para pequenos roedores, idealizaram um tipo especial que propiciava reais vantagens sobre as quantas então conhecidas. OLIVEIRA e SILVA & DELLIAS¹⁸, após várias tentativas, conseguiram obter a reprodução de preás em cativeiro. Porém, ao constatarem a morte de inúmeros filhotes, resolveram idealizar um biotério junto ao seu habitat natural, a fim de propiciar às preás condições para a procriação e sobrevivência dos filhotes, o que foi conseguido. Outrossim, DELLIAS & OLIVEIRA e SILVA⁵ e OLIVEIRA e SILVA & DELLIAS²⁰ testaram drogas mioativas no íleo terminal da preá, obtendo

* Resumo da Tese de Livre-Docência defendida na Faculdade de Odontologia de São José dos Campos - UNESP.

** Departamento de Ciências Fisiológicas-Faculdade de Odontologia - UNESP - 12200 - São José dos Campos - SP.

*** O Prof. Dr. Paulo Emilio Vanzolini, Diretor do Departamento de Zoologia do Estado de São Paulo, gentilmente identificou os animais, classificando-os como "*Cavia aperea aperea*" Erxleben 1777.

valores referentes ao comportamento deste órgão, bem como em relação ao preparo do animal para este gênero de experimentação.

Nesta mesma senda de estudos, outras pesquisas foram realizadas, conforme a seguir se assinala. MELLO *et alii*¹² forneceram dados referentes ao tempo de coagulação, à fórmula leucocitária e ao teor de hemoglobina, usando técnicas rotineiras de laboratório. No mesmo ano, DELLIAS & OLIVEIRA e SILVA⁶ estabeleceram curvas ponderais de crescimento das preás alimentadas com ração mista ("capim imperial"* e "ração balanceada"**), bem como outros fatores que pudessem intervir na reprodução, obtendo novos dados sobre o comportamento desses animais. Complementarmente, OLIVEIRA e SILVA¹⁵ comparou os dados referentes ao crescimento extrusivo (erupção) e à atrição nos roedores utilizados, rotineiramente nas experiências de laboratórios, com os determinados para a preá, bem como a técnica empregada para a tomada das medidas da erupção e da atrição em diversos roedores como a por ele mesmo desenvolvida.

Finalmente, OLIVEIRA e SILVA¹⁶, em nota prévia, relatou a toxicidade da N-(Pirrolidino-Metil)-tetraciclina em preás, após testar a referida droga em diferentes doses e em diversos lotes de animais em faixas etárias diversas, concluindo ser a de 10mg/kg de peso corporal a "dose de segurança", quando em administração única por via intraperitoneal.

MATERIAL E MÉTODOS

O animal utilizado foi a preá (*Cavia aperea aperea*). Foram realizados: (1) estudos relativos aos efeitos da tetraciclina nos filhotes de preás logo após o nascimento, administrando-se a droga às gestantes, bem como a filhotes com três dias de idade e (2) estudos em que se averiguaram os efeitos da tetraciclina sobre o teor de cálcio sanguíneo e a influência da droga no tempo de coagulação.

1. ESTUDO EM FILHOTES DE PREÁ APÓS O NASCIMENTO

a) *Efeito da N-(Pirrolidino-Metil) tetraciclina*** sobre o germe dentário do incisivo superior no período fetal.*

Foram utilizadas 8 fêmeas em estado de prenhez, com cerca de 90 dias de idade. Para a aplicação da tetraciclina, as fêmeas foram divididas em 3 grupos, relacionados com o período de prenhez em que se encontravam. Constituiu-se um 4º grupo de fêmeas prenhes, que não receberam a droga e que serviram para controle.

- Grupo I – Fêmeas nº 1 e 2 - Droga administrada aos 45 a 50 dias de prenhez.
- Grupo II – Fêmeas nº 3 e 4 – Droga administrada aos 40 a 45 dias de prenhez.
- Grupo III – Fêmeas nº 5 e 6 – Droga administrada aos 35 a 40 dias de prenhez.
- Grupo IV – Fêmeas nº 7 e 8 – *Controle*

De cada uma das fêmeas dos 3 primeiros grupos foi utilizado 1 filhote, com 1 dia de vida, para avaliação do depósito dentinário de tetraciclina; perfazendo um total de 8 fêmeas, inclusive os do grupo controle. Nas 6 fêmeas prenhes (Grupos I, II e III) administrou-se, por via intraperitoneal, 10mg/Kg da droga.

Os filhotes nascidos, um de cada fêmea respectivamente e com 1 dia de vida, foram sacrificados por decapitação e as cabeças colocadas numa solução de formol a 10%. Após 8 horas de fixação, foi praticada a dissecação dos germes dos incisivos superiores e feita a descalcificação pelo ácido tricloroacético a 5% e, em seguida, incluídos em parafina.

* *Axonopus scoparius* Fl. HI Tch.

** Coelhil "M"-Social-Pró-Pecuária S.A e Anhangüera.

*** Tetrin-I.M- Laboratório Bristol.

Foram obtidos cortes sagitais com 8 micrômetros de espessura longitudinalmente, em relação ao longo eixo do dente. De cada peça obteve-se 10 lâminas, sendo 4 coradas pelo método de tricrômico de Mallory e 6 lâminas destinadas à microscopia de fluorescência.

b) *Efeito da N-(Pirrolidino-Metil)-tetraciclina sobre o germe dentário do incisivo superior de filhote com 3 dias de idade, usando-se dose elevada, considerada tóxica para a preá.*

Foram utilizados 2 filhotes, sendo um macho e uma fêmea, nos quais se injetou, por via intraperitoneal 200mg/Kg da droga e constatou-se a morte dos animais, que ocorreu cerca de 10 horas após a aplicação. Imediatamente após a morte, os animais foram decapitados e as cabeças colocadas numa solução de formol a 10%. Após 8 horas de fixação, foi praticada a dissecação dos germes dos incisivos superiores, descalcificados pelo ácido tricloroacético a 5% e em seguida, incluídos em parafina. Foram obtidos cortes sagitais, conforme o anteriormente mencionado, com 8 micrômetros de espessura, longitudinalmente em relação ao longo eixo do dente. Os cortes obtidos foram corados pelo método do tricrômico de Mallory, sendo que duas lâminas não foram coradas, sendo reservadas para microscopia de fluorescência.

2. ESTUDO REFERENTE AOS EFEITOS DA N-(PIRROLIDINO-METIL)-TETRACICLINA SOBRE O TEOR DE CÁLCIO PLASMÁTICO E TEMPO DE COAGULAÇÃO DO SANGUE.

2.1. Determinação do valor plasmático do cálcio

a) *Obtenção do plasma.* Para a obtenção do sangue das preás, os animais foram anestesiados com éter sulfúrico e, em seguida, obteve-se o sangue para a determinação do teor de cálcio plasmático por punção cardíaca, conseguindo-se em média cerca de 8 ml por animal¹³. Usou-se como anticoagulante a heparina (Liquemine[®]). O sangue foi posteriormente centrifugado a 2.500 r.p.m durante 15 minutos. Em cada amostra do plasma, cerca de 3 ml, colocou-se como preservativo alguns cristais de timol e as amostras foram mantidas em geladeira.

Os animais foram divididos em 4 grupos, da seguinte maneira.

Grupo I – Controle 1 – 5 animais adultos, sendo 2 machos e 3 fêmeas, mantidos em biotério campestre (Km 125 da Estrada Estadual “São José dos Campos-Campos do Jordão”) e alimentados exclusivamente com “capim imperial”.

Grupo II – 10 animais adultos, sendo 5 machos e 5 fêmeas, mantidos no mesmo biotério do Grupo I, alimentados exclusivamente com o “capim imperial” e submetidos à ação da tetraciclina, por via intraperitoneal, durante 5 dias consecutivos, na dose de 10 mg/Kg.

Grupo III – Controle 2 – 4 animais adultos, sendo 2 machos e 2 fêmeas, mantidos no biotério da Faculdade de Odontologia do Campus de São José dos Campos, alimentados com ração balanceada e plantas verdes.

Grupo IV – 6 fêmeas adultas, mantidas no biotério da Faculdade de Odontologia do Campus de São José dos Campos, alimentadas com ração balanceada e plantas verdes e submetidas à ação da tetraciclina, por via intraperitoneal, durante 5 dias consecutivos, na dose de 10 mg/Kg.

b) *Determinação microcolorimétrica do cálcio.* O método utilizado foi preconizado por MARGER & FARESE¹⁰. Este método baseia-se na formação de um complexo entre o cálcio presente na amostra e o glyoxal-bis (2 hydroxylanil), com desenvolvimento de cor vermelha.

Para determinação microcolorimétrica, os tubos eram agitados até o aparecimento da cor vermelha. Esperou-se, então 10 minutos. Decorrido esse tempo e após o preparo do último tubo, as amostras eram levadas ao fotocolorímetro Klett-Summerson, usando-se filtro 54 de cor verde, que corresponde a cerca de 520 m μ . de comprimento de onda, lendo-se os valores em transmitância.

2.2. Determinação do tempo de coagulação do sangue

a) *Obtenção do sangue.* Para a obtenção do sangue, utilizou-se a técnica de FREIRE⁸, que consiste em cortar a unha da preá, junto da sua inserção, por meio de uma tesoura curva mantida inclinada na direção da referida inserção. A pata do animal foi colocada a cerca de 15 cm de uma lâmpada de raios infra-vermelhos durante 10 segundos, o que provocou uma dilatação, facilitando a coleta do sangue.

Os animais dos grupos II e IV foram submetidos a dose diária de 10mg/Kg de tetraciclina e a droga foi administrada por via intraperitoneal, durante 5 dias consecutivos, conforme mencionado anteriormente, sendo que no 6º dia foram colhidas as amostras de sangue para as determinações do teor de cálcio plasmático e do tempo de coagulação do sangue.

b) *Determinação do tempo de coagulação.* O método utilizado foi o tubo capilar.

RESULTADOS

As fêmeas foram divididas em grupos, de acordo com o período de prenhez em que se encontravam. Considerou-se as do *Grupo I* (fêmeas nºs 1 e 2), aquelas aos 45-50 dias de prenhez, as do *Grupo II* (fêmeas nºs 3 e 4), aos 40-45 dias; as do *Grupo III* (fêmeas nºs 5 e 6), 35-40 dias e finalmente as do *Grupo IV* (fêmeas nºs 7 e 8), que constituíram o *Grupo controle*, em que as fêmeas não receberam a tetraciclina.

Pôde-se constatar que o período de prenhez em que se encontravam as fêmeas do *Grupo I* (45-50 dias) foi aquele em que ocorreu a maior deposição dentinária de tetraciclina no filhote, o que se classificou como *intensa deposição* (+++).

Em relação às fêmeas do *Grupo II* (40-45 dias de prenhez), ocorreu uma média deposição dentinária de tetraciclina no filhote, o que se classificou como *média deposição* (++) .

No caso das fêmeas do *Grupo III* (35-40 dias de prenhez), ocorreu uma pequena deposição dentinária de tetraciclina no filhote, o que se classificou como *pequena deposição* (+). Finalmente, as fêmeas do *Grupo IV*, que não receberam a droga e que, como já se afirmou anteriormente, constituíram o *Grupo controle*.

Em dois filhotes, um macho e uma fêmea com 3 dias de idade, injetou-se por via intraperitoneal, a tetraciclina na dose de 200 mg/Kg, de acordo com COSTA CURTA *et alli*³, usada para ratos albinos. Cerca de 10 horas após a administração da droga, ocorreu a morte dos animais. Obtidos os cortes histológicos dos germes de incisivos superiores, pôde-se constatar, nas respectivas lâminas coradas pelo método tricônico de Mallory e para evidenciação da fluorescência, a *não deposição* de tetraciclina na dentina.

Em relação ao teor plasmático de cálcio nas preás, o valor médio obtido por grupo de animais foi o seguinte:

Grupo I – (*Controle 1*) – Animais alimentados exclusivamente com capim imperial, mantidos em biotério campestre, não tratados com tetraciclina - 1,60 mg Ca%.

Grupo II – Animais alimentados exclusivamente com capim imperial, mantidos em biotério campestre, submetidos à dose diária de 10 mg/Kg de tetraciclina por via intraperitoneal, durante 5 dias consecutivos – 0,8 mg Ca%.

Grupo III – (Controle 2) – Animais alimentados com ração balanceada e plantas verdes, mantidos no biotério da Faculdade de Odontologia do Campus de São José dos Campos, não tratados com tetraciclina – 6,7 mg Ca%.

Grupo IV – Animais alimentados com ração balanceada e plantas verdes, mantidos no biotério da Faculdade de Odontologia do Campus de São José dos Campos, submetidos à dose diária de 10 mg/Kg de tetraciclina, por via intraperitoneal, durante 5 dias consecutivos – 5,5 mg Ca%.

Em relação ao tempo de coagulação do sangue nas preás, o valor médio do tempo de coagulação obtido por grupo de animais foi:

Grupo I – 3,22m; Grupo II – 7,16m; Grupo III – 3,11m; Grupo IV – 5,12m.

DISCUSSÃO

1 - *Efeito da N-(Pirrolidino-Metil)- tetraciclina sobre o germe dentário do incisivo superior no período fetal*

Consultando-se a bibliografia em relação ao metabolismo das tetraciclinas, constatou-se que esta droga pode apresentar efeito sobre o germe dentário de embrião e posteriormente no filhote ao nascer, devido à possibilidade de ultrapassar a barreira placentária. No entanto, não se encontrou na literatura trabalho experimental em animais de laboratório em que se pudesse comprovar, no tecido dentário do filhote, a relação entre a intensidade desse efeito de deposição e o período de prenhez em que a mãe se encontrava quando a droga lhe era administrada. MELA & FILIPPI¹¹, publicaram a observação de que as ratas, que durante a gestação haviam recebido a tetraciclina junto com a alimentação, vinham a parir animais entre os quais eram comuns casos de anomalias e transtornos de crescimento, predominando-se especialmente as ausências e deformações dos maxilares e articulações.

RENDELE-SHORT²¹ afirma que a administração de tetraciclina às mulheres grávidas, especialmente nas últimas semanas de gravidez, pode dar lugar, mesmo passados muitos meses, ao desenvolvimento dos dentes de seus filhos com pigmentações e deformações típicas da ação nociva antibiótico.

GENOT *et alii*⁹ estudaram os efeitos da tetraciclina sobre a dentição decídua das crianças, quando era administrada durante a gravidez. Foram examinadas 139 crianças com idade de 3 e 5 anos e observou-se a relação entre manchas e fluorescência, em bandas correspondentes à época da administração e ao estágio da Odontogênese.

No presente trabalho usou-se para a administração da tetraciclina na preá prenhe a via intraperitoneal por se tratar de uma via rápida e de relativa facilidade de uso, além de permitir maior controle da dose observada. EPKER⁷ demonstrou a área precisa da deposição de tetraciclina na dentina. Este autor afirma que, se a droga tivesse afinidade pela matriz orgânica, a pré-dentina estaria fluorescente quando vista sob luz ultravioleta. Como isto não ocorre, torna-se evidente que a tetraciclina se combina com a porção mineralizada da dentina e não com a matriz orgânica. Pode-se concluir então que o período crítico para os fetos, seria quando se iniciasse o processo de mineralização da odontogênese, o que na espécie humana ocorre no último trimestre da gestação².

Em relação à preá pôde-se constatar tal fato, pois o período de prenhez em que se obteve maior deposição dentinária de tetraciclina foi, por analogia com a espécie humana, na última quinzena da prenhez.

2. *Efeito da N-(Pirrolidino-Metil)-tetraciclina sobre o germe dentário do incisivo superior de filhotes com 3 dias de idade, usando-se dose elevada, considerada tóxica para a preá*

Pelos resultados obtidos pode-se concluir que, durante as 10 horas em que os filhotes estiveram submetidos à ação de dose tóxica de tetraciclina, não ocorreu a deposição da

mesma na dentina, pelo menos em intensidade que pudesse ser detectada através da fluorescência, devido provavelmente a o tempo de exposição à droga não ter sido suficiente para que tal deposição ocorresse. BEVELANDER *et alli*¹ e COSTA CURTA *et alii*³ esperaram 24 horas após a administração de tetraciclina para sacrificarem os ratos, quando então evidenciaram as respectivas deposições dentinárias da droga.

3. *Estudo referente aos efeitos da N-(Pirrolidino-Metil)-tetraciclina sob o teor do cálcio plasmático e tempo de coagulação do sangue.*

Em virtude das controvérsias concernentes à relação entre teor de cálcio plasmático e tempo de coagulação sangüínea, resolveu-se determinar esses parâmetros utilizando nessa experiência 4 grupos de animais. O capim imperial utilizado na alimentação das preás que constituíram o *Grupo I*-(*Controle 1*) e o Grupo II respectivamente, apresenta um teor de matéria mineral em torno de 4,4% em análise realizada pelo Departamento de produção Animal da Secretaria da Agricultura do Estado de São Paulo.

Em relação à alimentação das preás constituintes dos Grupos III (*Controle 2*) e Grupo IV, mantidas no biotério da Faculdade de Odontologia do Campus de São José dos Campos, esta continha farinha de ossos, fosfato bicálcico, carbonato de cálcio, apresentando um teor máximo de cálcio em torno de 2,5%. Observando-se os dados obtidos constata-se que a tetraciclina interferiu nos valores do cálcio e no tempo de coagulação quando os animais eram submetidos aos seus efeitos, mesmo em dieta alimentar mais rica em cálcio.

Para a determinação do tempo de coagulação, optou-se pelo método do tubo capilar que permite a obtenção dos valores deste tempo com relativa facilidade.

CONCLUSÕES

- 1 - A tetraciclina, quando administrada à fêmea em estado de prenhez, atinge o feto em formação, depositando-se no tecido dentinário em processo de mineralização, através do transporte placentário.
- 2 - Há relação entre a intensidade da deposição da tetraciclina no germe dentário do filhote ao nascer com a época em que a droga foi administrada à mãe.
- 3 - Em nossa amostra, considerando de 60 dias a duração média da prenhez das preás, pôde-se constatar através das fotomicrografias obtidas, que a deposição dentinária de tetraciclina foi *intensa*, quando administrada aos 45-50 dias de prenhez, *média*, quando administrada aos 40-45 dias e *pequena*, quando a administração foi feita aos 35-40 dias de prenhez.
- 4 - A tetraciclina administrada a filhotes de 3 dias, em dose de 200 mg/Kg, não causou, dentro de cerca de 10 horas após, deposição dentinária evidenciável pela microscopia de fluorescência.
- 5 - A tetraciclina, quando administrada por via intraperitoneal, em preás adultas, durante 5 dias consecutivos, na dose de 10 mg/Kg, causou uma diminuição do teor de cálcio plasmático quando comparado aos valores encontrados nas preás não tratadas com o antibiótico (Controles), tal fato ocorreu tanto nos animais alimentados com o capim imperial, que consistia praticamente na alimentação básica em seu habitat natural, como também quando alimentados com ração balanceada e plantas verdes.

6 - A tetraciclina, nos grupos de animais em que foi administrada, causou um aumento na duração do tempo de coagulação, em relação aos valores encontrados nos grupos não tratados, que serviram para controle.

7 - A dieta alimentar praticamente não influenciou nos valores encontrados para o tempo de coagulação das preás, mas ocorreu diferença, muito significativa, quando a droga era administrada em ambas as condições de alimentação.

OLIVEIRA E SILVA, J.R. - Effects of N-(pyrrolidine-methyl)-tetracycline on the tooth germ of the upper incisor and the blood of the *Cavia aperea aperea*. Erxleben-1777 (Rodentia). **Rev. Odont. UNESP**, São Paulo, **15/16**: 115-122, 1986/87.

ABSTRACT: *In the present research it was studied the effects of tetracycline on the germ of the upper incisor in Cavia aperea aperea. The drug was administered in the dam during pregnancy, in several periods, as well as directly in the youngs, three days after birth. The effects of tetracycline were also studied upon the level of calcium in the blood (decreases) and upon coagulation time (increases).*

KEY-WORDS: *Cavia aperea aperea; tetracycline; tooth germ; incisor tooth; plasma calcium; coagulation time.*

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. BEVELANDER, G; ROLLE G.K. & COHLAN, Q.S. - The effect of the administration of tetracycline on the development of teeth. *J. dent. Res.*, 40: 1020-4, 1961.
2. CORBETT, C.E. - *Farmacodinâmica*. 6. ed. Rio de Janeiro, Guanabara Koogan, 1982. p. 934-7.
3. COSTA CURTA, L; KÖNIG, B. Jr. & SANCHIS, S.F. Efeitos da tetraciclina e oxitetraciclina em germes dentais de incisivos superiores de ratos Wistar. *Rev. Ass. paul. Cirurg. Dent.*, 21: 3-7, 1967.
4. DELLIAS, P.M. & OLIVEIRA e SILVA, J.R. - Armadilha utilizada na captura de preás - *Cavia aperea aperea* Erxleben-1777 (Rodentia). Nota prévia. *Rev. Fac. Odont. S. J. Campos*, 1: 37, 1972.
5. DELLIAS, P.M. & OLIVEIRA e SILVA, J.R. - Ensaio de drogas no fleo terminal da preá - *Cavia aperea aperea* (Rodentia) - Erxleben-1777. Nota prévia. *Rev. Fac. Odont. S. J. Campos*, 2: 54, 1973.
6. DELLIAS, P.M. & OLIVEIRA e SILVA, J.R. - Reprodução de preás (*Cavia aperea aperea*-Rodentia) em biotério utilizando ração balanceada. Análise de curvas ponderais. *Rev. Fac. Odont. S. J. Campos*, 3: 113-8, 1974.
7. EPKER, B.N. - Tetracycline in human dentin: Deposition in the zone of mineralization. *J. dent. Res.*, 45: 1825, 1966.
8. FREIRE, A.V. - A simple technique for repeated collection of blood samples from guinea pigs. *Science*, 114: 524-5, 1951.
9. GENOT, M.T.; GOLAN, H.P.; PORTER, P.J. & KASS, E.H. - Effect of administration of tetracycline impregnancy on the primary dentition of the offspring. *J. oral Med.*, 25: 75-9, 1970.
10. MAGER, M. & FARESE, G. - Direct photometric analysis of serum calcium with glyoxal bis (2-hydroxyanil). *Clin. Chem.*, 12: 234-42, 1966.

11. MELLA, V. & FILIPPI, B. - Malformazioni congenite mandibolari da presenti stati carenziale indotti com l'uso di antibiótico. La tetraciclina. *Minerva Stomat.*, 6: 307-16, 1957.
12. MELLO, J.B.; DELLIAS, P.M. & OLIVEIRA e SILVA, J.R. - Dados hematológicos da *Cavia aperea aperea* (Rodentia) - Erxleben - 1777. *Rev. Fac. Odont. S. J. Campos*, 3: 15-8, 1974.
13. OLIVEIRA E SILVA, J.R. - Crescimento dental e metabolismo do cálcio e do fósforo total e inorgânico das preás (*Cavia aperea aperea*)-Erxleben - 1777 (Rodentia). *Ortodontia*, 4: 23-6, 1971.
14. OLIVEIRA E SILVA, J.R. - Crescimento dentário e metabolismo do cálcio e do fósforo total e inorgânico das preás (*Cavia aperea aperea*)-Erxleben - 1777 (Rodentia). *Rev. Fac. Odont. S. J. Campos*, 3: 11-4, 1974.
15. OLIVEIRA e SILVA, J.R. - Crescimento dentário extrusivo (erupção) e atrição nos roedores estudados, especialmente na preá. *Cavia aperea aperea* - Erxleben 1777 (Rodentia) *Rev. Fac. Odont. S. J. Campos*, 5: 7-12, 1976.
16. OLIVEIRA e SILVA, J.R. - Toxicidade da N-(Pirrolidino-Metil)-tetraciclina para a preá - *Cavia aperea aperea* (Rodentia) Erxleben-1777. Nota prévia. *Rev. Fac. Odont. S. J. Campos*, 5: 121-2, 1976.
17. OLIVEIRA e SILVA, J.R. & DELLIAS, P.M. - Contribuição para o conhecimento da biologia da preá (*Cavia aperea aperea*). *Ciênc. Cult.*, 21: 75-6, 1969.
18. OLIVEIRA e SILVA & DELLIAS, P.M. - Reprodução de preás (*Cavia aperea aperea*) em cativeiro. Emprego de caixotes de madeira. Nota prévia. *Rev. Fac. Odont. S. J. Campos*, 1: 40-1, 1972.
19. OLIVEIRA e SILVA, J.R. & DELLIAS, P.M. - Armadilha utilizada na captura de preás - *Cavia aperea aperea* (Rodentia) - Erxleben - 1777. *Rev. Fac. Odont. S. J. Campos*, 2: 103-7, 1973.
20. OLIVEIRA e SILVA, J.R. & DELLIAS, P.M. - Ensaio de drogas mioativas no íleo terminal da preá - *Cavia* (Rodentia) Erxleben-1777. *Rev. Fac. Odont. S. J. Campos*, 4: 67-72, 1975.
21. RENDLE-SHORT, T.J. - Tetracycline in teeth and bone. *Lancet*, 1: 1188, 1962.

Recebido para publicação em 14.11.85