

INFLUÊNCIA DO “STRESS” NO PROCESSO DE REPARO EM FERIDAS DE EXTRAÇÃO DENTAL. ESTUDO HISTOLÓGICO EM RATOS

Maria Cristina Rosifini ALVES*
Tetuo OKAMOTO**

RESUMO: Foi analisada a influência pré e pós-exodôntica do stress por contenção motora sobre o processo de reparo alveolar em ratos. Três grupos de 24 animais cada foram utilizados, sendo seus incisivos superiores direitos extraídos e o stress aplicado em dois grupos (stress pré e pós-operatório). Os animais foram sacrificados em períodos de 3, 6, 9, 15, 21 e 24 dias pós-operatórios, e as peças obtidas coradas por hematoxilina e eosina para estudo histológico. Os resultados obtidos permitiram concluir que o stress altera a cronologia do processo de reparo alveolar, retardando-o. Essa alteração se mostra agravada quando o stress é aplicado no pós-operatório.

UNITERMOS: Extração dental; reparo alveolar; stress.

INTRODUÇÃO

A base dinâmica do processo de reparo alveolar tem sido exaustivamente pesquisada, desde os trabalhos iniciais de EULER¹¹, nas mais variadas espécies animais como cães²⁷, ratos¹⁸, macacos³¹ e no homem¹, por meio de métodos densitométricos, radiográficos, histoquímicos e histológicos.

Potencialmente, diversos mecanismos participam na seqüência de fases que culminam com a formação de um trabeculado ósseo maduro, a partir de uma massa organizada de coágulo sangüífero inicial. Todavia, os fatores metabólicos e plasmáticos operam continuamente, respondendo basicamente pelas fases proliferativa e formativa subseqüentes à exodontia.

Influências locais^{5,25} e sistêmicas³ sobre o processo de reparo alveolar têm sido investigadas com o intuito de se avaliar possíveis alterações cronológicas. No que se refere à influência do *stress* sobre o processo de reparo alveolar, a literatura odontológica não aponta quaisquer relatos.

* Aluna do Curso de Pós-Graduação da Faculdade de Odontologia – UNESP – Araçatuba. Área de Concentração em Cirurgia e Traumatologia Buco-Maxilo-Facial; nível de Doutorado.

** Departamento de Diagnóstico e Cirurgia – Faculdade de Odontologia – UNESP – 16100 – Araçatuba – SP.

Segundo PAVARINI *et alii*²⁰, estímulos estressores produzidos pela alta e pela baixa temperatura em ratos aceleram tanto o irrompimento dos molares quanto o crescimento dos incisivos.

Retardo na aposição óssea com diminuição do tecido osteóide e osteoporose do osso alveolar foram encontrados experimentalmente por GUPTA *et alii*¹³ e SHKLAR & GLICKMAN³⁰, em hamster e ratos albinos, respectivamente, após submeterem tais animais a estímulos estressores. Em adição, observaram ainda diminuição significativa do número de osteoclastos, células e fibras do ligamento periodontal.

PALMBLAD *et alii*¹⁹ sugerem uma ação fibrinolítica do *stress* por ação direta das prostaglandinas liberadas durante a atuação do agente estressor.

Para CASH & WOODFIELD⁴ e COHEN *et alii*⁷, basicamente, o sistema plasminogênio-plasmina (sistema enzimático proteolítico do plasma circulante normal) sofre desequilíbrio de sua atividade durante o *stress*, por aumento dos níveis (e portanto da atividade) dos ativadores do plasminogênio.

Assim, considerando-se a relação direta do mecanismo fibrinolítico com a fase inicial da reparação alveolar (a organização do coágulo sangüíneo) e a prática frequente de exodontias em pacientes estressados, torna-se justificável a realização de um trabalho experimental nesse sentido, utilizando-se um modelo biológico no qual a reparação alveolar tem sido sistematicamente pesquisada. O objetivo deste trabalho é analisar a influência do *stress* pré e pós-exodôntico no processo de reparo alveolar em ratos.

MATERIAL E MÉTODOS

Para o presente trabalho foram empregados 72 ratos (*Rattus norvegicus albinus*, Wistar) machos, com peso entre 110 e 120 gramas.

Os animais foram divididos em 3 grupos contendo 24 animais cada, a saber:

Grupo I – Controle

Grupo II – Tratado A (*Stress* pré-exodôntico)

Grupo III – Tratado B (*Stress* pós-exodôntico)

Os animais do grupo Controle, após anestesia geral com éter sulfúrico, tiveram seus incisivos superiores direitos extraídos com instrumental especialmente adaptado para este fim¹⁸. Imediatamente após as exodontias, as feridas foram suturadas com fio de poligalactina 5-0* e foi injetada intraperitonealmente dose única de Pentabiótico**, diluído em 5 ml de água destilada.

Os animais do grupo Tratado A receberam procedimentos estressores pré-exodônticos. Assim, após anestesia geral com éter sulfúrico foram colocados em um cilindro estressor constituído de um tubo PVC com 5,5 cm de diâmetro e 13,5 cm de compri-

* Ethicon – Johnson & Johnson.

** Fontoura Wyeth.

mento, dotado de 4 orifícios para exteriorização das patas do animal. A seguir, as patas foram atadas por meio de esparadrapo, conforme mostra a Figura 1, e os animais mantidos imobilizados por um período de 4 horas, horizontalmente pendurados em um fio de nylon, tomando-se o cuidado para que o fio guardasse uma distância de pelo menos 3 cm do cilindro estressor e as patas do animal não tocassem qualquer plano. A técnica descrita é uma modificação dos métodos de contenção propostos por ROSSI *et alii*²³ e MARINHO¹⁶, nos quais os animais eram envolvidos em uma tela de arame ou contidos em bobs plásticos, respectivamente.



FIG. 1 - Técnica de contenção modificada de ROSSI *et alii*²³ e MARINHO¹⁶.

Após serem retirados do cilindro estressor, os animais sofreram exodontia de maneira similar ao grupo Controle, bem como procedimentos idênticos no que se refere à sutura e ao uso do Pentabiótico.

Os animais do grupo Tratado B, após serem anestesiados com éter sulfúrico, tiveram seus incisivos superiores direitos extraídos e receberam procedimentos de sutura e administração de Pentabiótico semelhantes ao grupo Controle. A seguir, foram colocados no cilindro estressor de maneira similar ao grupo Tratado A, particularmente no que se refere ao tempo de contenção e ao horário em que os animais foram submetidos à mesma.

Durante o período experimental, os animais foram alimentados com ração sólida triturada (Produtor), exceto nas primeiras 24 horas após a cirurgia, e água à vontade.

De cada grupo foram sacrificados quatro animais, por inalação de éter sulfúrico, aos 3, 6, 9, 15, 21 e 24 dias pós-operatórios.

Para obtenção das peças, a maxila direita foi separada da esquerda na linha mediana do maxilar, utilizando-se bisturi montado em lâmina nº 11. Um corte com te-

soura de ponta romba nesta área e tangenciando a face distal dos molares possibilitou a obtenção da peça com o alvéolo do incisivo superior direito.

Cada peça foi fixada em formol a 10%, descalcificada em solução de ácido fórmico/citrato de sódio e incluída em parafina, sendo orientada de forma a permitir cortes em seu sentido longitudinal. Cortes semi-seriados com 6 micrômetros de espessura foram corados pela hematoxilina e eosina para estudo histológico.

RESULTADOS

Para facilitar a descrição dos resultados, dividiu-se o alvéolo dental em terços cervical, médio e apical, considerados a partir da margem gengival livre em direção ao fundo do alvéolo. Os resultados foram descritos em conjunto quando existiram semelhanças entre os grupos. Deu-se ênfase às diferenças observadas entre os grupos nos mesmos períodos de tempo pós-operatórios.

3 Dias

O alvéolo dental dos animais de todos os grupos exibe coágulo sangüíneo. No grupo I, ao nível dos terços médio e apical, próximo à parede óssea lingual, observa-se a proliferação vascular e de fibroblastos. Nos grupos II e III essa proliferação é discreta ou ausente. Em todos os grupos nota-se discreta atividade osteoclástica nas paredes ósseas alveolares dos terços médio e cervical.

6 e 9 Dias

Aos 6 dias, no grupo I observa-se intensa proliferação vascular e de fibroblastos (Fig. 2). Aos 9 dias, notam-se trabéculas ósseas delgadas no terço apical e próximo à parede óssea dos terços médio e cervical do alvéolo (Fig. 3). No grupo II, aos 6 dias, a proliferação vascular e fibroblástica é bem menos intensa do que a verificada no grupo I, mostrando-se mais significativa aos 9 dias. Quantidades discretas de trabéculas ósseas delgadas podem ser vistas próximas à parede lingual no terço apical.

No grupo III, aos 6 dias, quase todo o alvéolo encontra-se preenchido por coágulo sangüíneo sem organização, exceto pequenas áreas junto à parede óssea lingual onde se observa proliferação vascular e fibroblástica (Fig. 4). O terço cervical exibe um intenso infiltrado neutrofilico. Aos 9 dias, pode ser observado tecido conjuntivo neoformado ocupando os terços médio e apical (Fig. 5).

Aos 6 dias pós-operatórios, a crista óssea alveolar exibe áreas de reabsorção nos três grupos. Aos 9 dias, pequenas áreas de neoformação óssea são vistas apenas no grupo I.

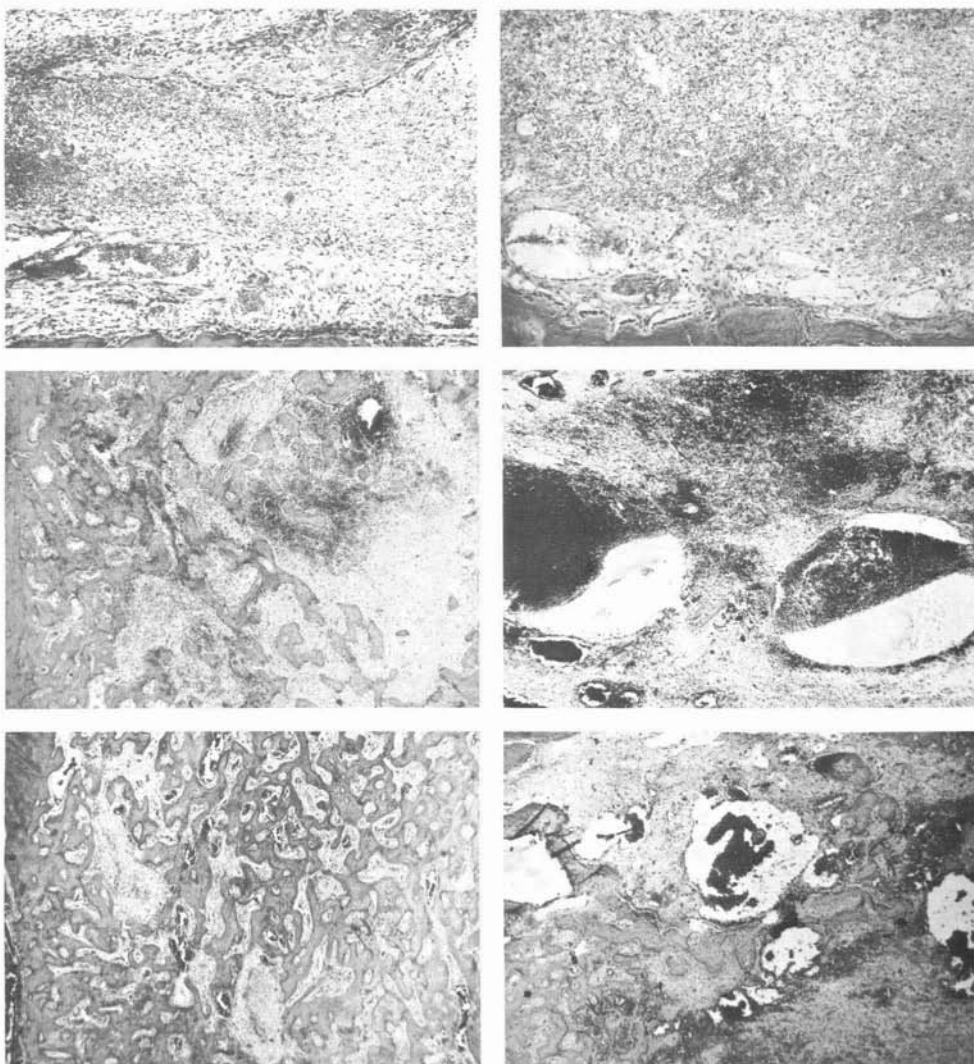


FIG. 2 - GRUPO I - 6 Dias: terço médio do alvéolo dental, lado lingual, exibindo tecido de granulação e espícula óssea neoformada rodeada por numerosos osteoblastos. H.E. 63X

FIG. 3 - GRUPO III - 6 Dias: terço médio do alvéolo dental, lado lingual, com tecido conjuntivo neoformado. H.E. 63X

FIG. 4 - GRUPO I - 9 Dias: terço médio do alvéolo dental exibindo trabéculas ósseas mais definidas junto à parede alveolar. H.E. 25X

FIG. 5 - GRUPO III - 9 Dias: terço médio do alvéolo dental exibindo grandes quantidades de coágulo sanguíneo. H.E. 25X

FIG. 6 - GRUPO I - 15 Dias: terço médio do alvéolo ocupado por trabéculas ósseas neoformadas. H.E. 25X

FIG. 7 - GRUPO II - 15 Dias: parte dos terços médio e apical do alvéolo dental mostrando inúmeras áreas ocupadas por coágulo sanguíneo. H.E. 25X

15 Dias

No grupo I observam-se trabéculas ósseas espessas no terço apical e junto à cortical óssea lingual, no terço médio. Nas demais regiões do alvéolo as trabéculas ósseas são delgadas, apresentando intensa atividade osteoblástica (Fig. 6). Em várias áreas persistem porções de coágulo sangüíneo sem organização. As cristas ósseas reabsorvidas estão sendo substituídas por tecido ósseo neoformado.

No grupo II, grande parte do alvéolo dental acha-se preenchido por tecido conjuntivo neoformado, persistindo ainda coágulo sangüíneo desorganizado (Fig. 7). As trabéculas ósseas presentes são delgadas, com espaços intertrabeculares amplos, dispostos espaçadamente junto às corticais ósseas alveolares e ao fundo do alvéolo. A crista óssea mostra áreas de reabsorção e de neoformação óssea.

No grupo III, nos terços médio e apical persistem áreas de coágulo sangüíneo sem organização (Fig. 8) e proliferação fibroblástica e vascular no terço cervical.

21 e 24 Dias

Aos 21 dias, no grupo I, observa-se a formação de trabéculas ósseas bem definidas e espessas no terço apical e médio; no terço cervical as trabéculas ósseas mostram-se bastante delgadas (Fig. 9).

No grupo I, aos 24 dias, as trabéculas ósseas ocupam todo o alvéolo dental.

No grupo II, aos 21 dias, no terço médio do alvéolo podem ser observadas grandes áreas de tecido conjuntivo sem qualquer diferenciação óssea (Fig. 10), enquanto as trabéculas ósseas delgadas são encontradas junto à cortical óssea alveolar lingual, particularmente no terço apical. Aos 24 dias, podem ser observadas trabéculas ósseas delgadas dispersas por todo o alvéolo (Fig. 11), exibindo espaços intertrabeculares amplos, tecido conjuntivo com intensa proliferação fibroblástica, grande número de macrófagos e poucos vasos sangüíneos.

No grupo III, aos 21 dias, extensas áreas de coágulo sangüíneo sem organização podem ser observadas ocupando todo o terço médio do alvéolo (Fig. 12). Aos 24 dias, esse mesmo quadro ainda se apresenta (Fig. 13) ao lado de um delgado trabeculado ósseo no terço apical do alvéolo.

DISCUSSÃO

Os extensos estudos de SELYE²⁸ trouxeram uma contribuição inigualável aos conceitos e pesquisas na área de *stress*, constituindo ponto de partida para sua análise pormenorizada. SELYE definiu o *stress* como sendo o denominador comum de todas as reações de adaptação do corpo, isto é, como o estado manifestado por uma síndrome específica, constituído por todas as alterações inespecíficas produzidas em um sistema biológico. Ademais, formulou uma teoria de resposta ao *stress* prolongado, como parte do mecanismo de adaptação individual que pode acarretar sinais e sintomas clínicos denominados Síndrome Geral de Adaptação.

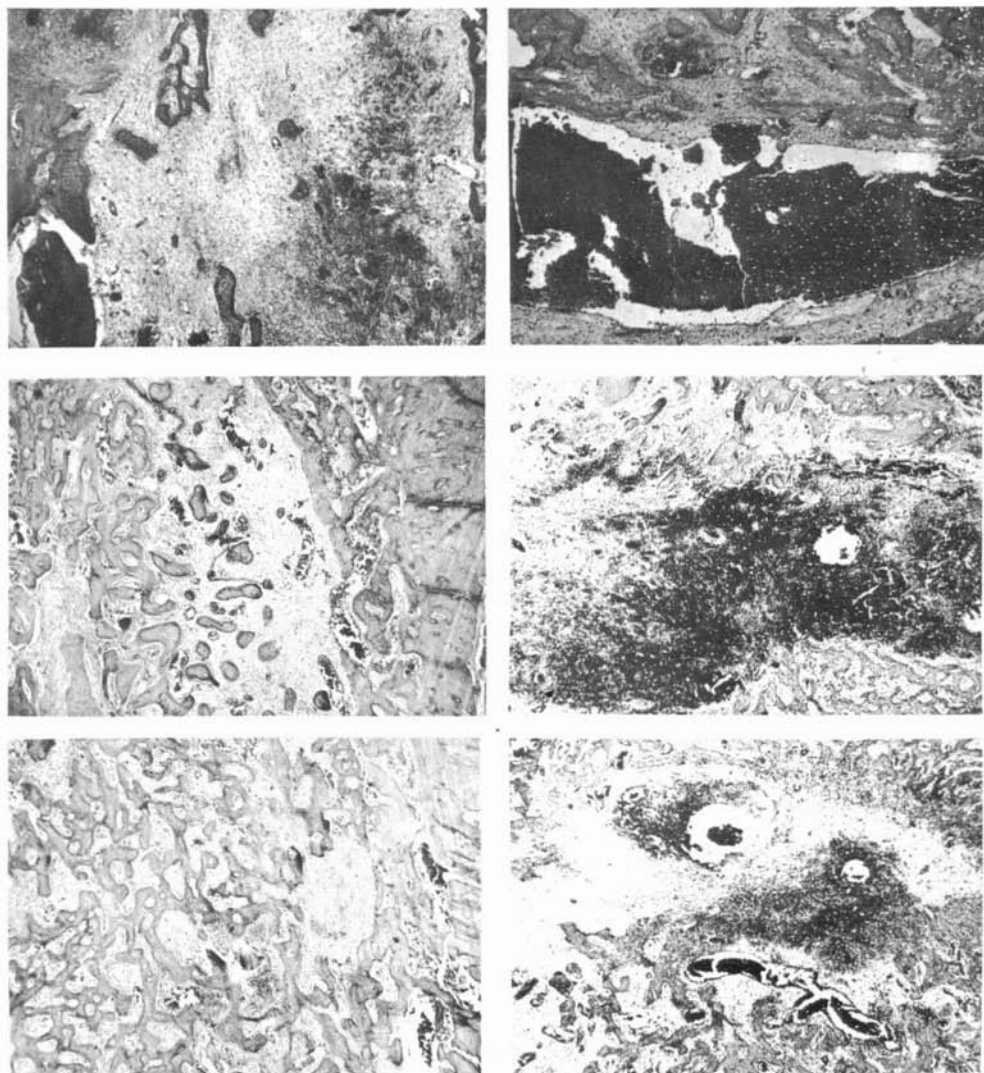


FIG. 8 - GRUPO III - 15 Dias: terço cervical do alvéolo dental exibindo extensa área ocupada por coágulo sangüíneo sem organização. H.E. 25X

FIG. 9 - GRUPO III - 15 Dias: terço médio do alvéolo dental exibindo extensa área ocupada por coágulo sangüíneo sem organização. H.E. 25X

FIG. 10 - GRUPO II - 21 Dias: terço médio do alvéolo dental exibindo grandes áreas ocupadas por tecido conjuntivo sem diferenciação óssea. H.E. 25X

FIG. 11 - GRUPO III - 21 Dias: terço médio do alvéolo dental mostrando extensa área ocupada por coágulo sangüíneo. H.E. 25X

FIG. 12 - GRUPO II - 24 Dias: terço médio do alvéolo dental mostrando trabéculas ósseas delgadas. H.E. 25X

FIG. 13 - GRUPO III - 24 Dias: terço médio do alvéolo dental ocupado por coágulo sangüíneo sem organização. H.E. 25X

Acredita-se que uma grande gama de agentes estressores (traumatismos, infecções, calor ou frio intensos, aplicação sistêmica de noradrenalina ou de outras substâncias simpaticomiméticas, intervenções cirúrgicas, injeções subcutâneas de substâncias narcóticas, situações de imobilização forçada e doenças debilitantes) produzam sinais neurais que são transmitidos à eminência média hipotalâmica, na qual o HLC (hormônio liberador da corticotrofina) é secretado para o sistema porta-hipofisário. Em poucos minutos, toda a seqüência resulta em quantidades aumentadas dos níveis séricos de cortisol, que por sua vez inicia uma série de efeitos metabólicos orientados no sentido de aliviar a natureza lesiva do estado estressante (aumento da gliconeogênese, diminuição da síntese protéica e aumento da concentração de ácidos graxos no plasma).

Além do aumento dos níveis séricos de cortisol, os estímulos estressores promovem um aumento dos níveis de prolactina, testosterona e, dependendo da natureza do agente estressor, aumento ou diminuição dos níveis de hormônio do crescimento¹⁴. DEMAREST *et alii*⁹ demonstraram a ação inibitória da testosterona sobre a prolactina, na atividade basal dos neurônios tubero-infundibulares dopaminérgicos em ratos submetidos ao *stress* por imobilização forçada. Para estes autores, embora a prolactina seja liberada tanto nos machos como nas fêmeas em resposta ao *stress*, sua ação sobre a atividade basal dos neurônios tubero-infundibulares dopaminérgicos só ocorre nas fêmeas, uma vez que a testosterona nos machos inibe a ação da prolactina.

DEAN & HIRAMAMOTO⁸ observaram diminuição da resposta imune em ratos submetidos à fratura coronária e exposição traumática de seus molares. Esses resultados são compatíveis com os de WANG *et alii*³³, que registraram a supressão da capacidade imune em ratos submetidos ao *stress* cirúrgico, e com os de MIGUEZ *et alii*¹⁷, que observaram a ação imunossupressora do *stress* cirúrgico pelo total comprometimento da função fagocítica do sistema mononuclear fagocitário ou sistema histiocitário em modelo canino.

Isto vem colaborar com os nossos achados neste experimento, pois os animais tratados, quando comparados com os seus respectivos controles, apresentaram alterações no processo de reparo alveolar traduzidas por considerável atraso na cronologia do processo, discretamente acentuado no grupo III.

É muito provável que o atraso no desenvolvimento do tecido conjuntivo de reparação decorra de um atraso considerável na organização do coágulo sangüíneo, por aumento da atividade fibrinolítica, deficiência de vascularização do ligamento periodontal remanescente e um pequeno número de fibroblastos. A produção aumentada de cortisol tem efeito linfocitolítico, inibe a mobilização de macrófagos, a migração de polimorfonucleares e a síntese de anticorpos humorais¹⁹. Aumentos notáveis da atividade fibrinolítica do plasma aparecem durante os estados estressantes³⁴.

Desta forma, a liberação de cortisol teria uma ação depressora sobre a formação de tecido de granulação, proliferação de fibroblastos e de novos brotos endoteliais, e de substância fundamental amorfa, elementos essenciais à reparação alveolar. Aparentemente não há uma supressão real da atividade mesenquimatosa, mas sim um retardo na reação mesenquimatosa²⁹.

Ademais, o cortisol, por atuar aumentando o catabolismo protéico e a gliconeogênese, acarreta alterações na síntese molecular e na formação de colágeno, determinando um quadro bastante compatível com insuficiência tireóidea. Isto encontra respaldo nos estudos de CHE-KUO & JOHANESSEN⁶, que concluíram que a cortisona (análogo da hidrocortisona) induz a uma inibição da tireóide. BARROSO *et alii*² observaram extensas reabsorções da crista e cortical ósseas alveolares e um pronunciado atraso no processo de reparo em alvéolos de ratos hipotireóideos. Resultados compatíveis foram encontrados por GOSUEN *et alii*¹².

Por outro lado, o cortisol atua sobre o tecido ósseo em formação por um mecanismo ainda bastante discutido. STOREY³² relata importantes alterações na proliferação, maturação e formação de osteoblastos sob ação da cortisona, o que sugere um efeito direto desta sobre o metabolismo celular. Tem-se verificado, em pacientes penfigosos submetidos à corticoterapia prolongada, a presença de osteoporose²², necrose óssea por deficiência de suprimento sanguíneo¹⁰ e uma acentuada hipocalcemia¹⁵. RAMUSSEIN & REIFENSTEIN²¹ também observaram hipocalcemia em ratos após a administração de glicocorticóides.

Acentuado retardo na reparação de feridas de extração dental, inclusive com intensa reabsorção da cortical óssea alveolar, foi observado por SANCHES *et alii*²⁶ após a administração de prednisolona em ratos. A cortisona, quando administrada, exerceria sua ação nos processos cicatriciais interferindo na organização do coágulo sanguíneo e nas atividades osteogênicas.

RUSSO *et alii*²⁴ observaram que após a administração de paratormônio há discreto atraso na reparação de feridas de extração dental em ratos.

O aumento dos níveis séricos de cortisol durante o *stress* induz a um desequilíbrio negativo na concentração de cálcio, com aumento da secreção de paratormônio, determinando aumento da absorção e redução da excreção do íon cálcio e conseqüente reabsorção óssea¹⁴. Esta ação compensatória da paratireóide (hiperparatireoidismo secundário) esclarece a origem das extensas reabsorções verificadas em nosso trabalho no nível da crista e da cortical óssea alveolar, notadamente no grupo III.

O maior atraso no processo de reparo alveolar encontrado no grupo III seria explicado pela forte interferência do agente estressor sobre a fase inicial do referido processo, qual seja, a organização do coágulo sanguíneo. É sabido que, imediatamente após a exodontia, o sangue oriundo do feixe vascular apical e do ligamento periodontal preenche todo o alvéolo¹⁸ e coagula, com as hemácias sendo aprisionadas na rede de fibrina e as extremidades dos vasos rompidos do ligamento periodontal obliteradas. Desta forma, as horas seguintes à extração são críticas, pois quaisquer distúrbios sobre o coágulo, no sentido de desorganizá-lo, podem retardar consideravelmente o reparo alveolar²⁹.

Assim, o *stress* atuaria justamente sobre este conjunto de eventos, contrapondo-se a eles. A desorganização do coágulo dar-se-ia pelo desequilíbrio do sistema plasminogênio-plasmina, pelo aumento acentuado dos níveis de ativadores do plasminogênio, o que induz ao aumento da fibrinogênólise e da plasmina na rede de fibrina, com conseqüente dissolução do coágulo.

É importante observar ainda que a presença de grande quantidade de coágulo sanguíneo desorganizado aos 15 dias pós-exodônticos no grupo III – notadamente no terço médio – provavelmente se deva à redução na capacidade fagocitária e digestiva dos macrófagos, bem como à inibição da sua migração por ação direta do cortisol¹⁹.

Cumprе ressaltar que a participação do agente anestésico e do trauma cirúrgico nos mecanismos de imunodepressão foi anulada pelo uso pareado nos três grupos estudados.

CONCLUSÕES

Com base na metodologia empregada para realizar-se este trabalho e nos resultados obtidos, conclui-se que:

1. Os *stresses* pré e pós-exodôntico provocaram um atraso considerável na cronologia do processo de reparo alveolar em feridas de extração dental em ratos;
2. Este atraso foi particularmente mais acentuado no grupo III (*stress* pós-exodôntico);
3. No grupo III (*stress* pós-exodôntico) foi possível observar considerável quantidade de coágulo sanguíneo desorganizado até os últimos estádios pós-operatórios.

AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem o auxílio da FAPESP (processo nº 85/1007-7), que possibilitou a realização deste trabalho.

ALVES, M. C. R. & OKAMOTO, T. – Influence of stress on the dental extraction wound healing. Histological study in rats. *Rev. Odont. UNESP*, São Paulo, **18**: 119-130, 1989.

ABSTRACT: The aim of this paper was to analyse the wound healing of dental extraction in rats following stress. Three groups of 24 male albino rats each were utilized; their right upper incisors were extracted and stress was employed in two groups (stress before dental extraction and stress after dental extraction). The animals were sacrificed in groups of four after postoperative periods of 3, 6, 9, 15, 21 and 24 days. The sections of the obtained pieces were stained with hematoxylin and eosin for morphological study. According to the results obtained in the present paper it was possible to conclude that the chronological evolution of the dental extraction wound healing is delayed in presence of stress. These changes were aggravated with the use of postoperative stress.

KEY-WORDS: Tooth extraction; wound healing; stress.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. AMLER, M. H.; JOHNSON, P. L. & SALMAN, I. – Histological and histochemical investigation of human alveolar socket healing in undisturbed extraction wounds. *J. Am. dent. Ass.*, 61: 32-44, 1960.
2. BARROSO, J. S.; SANTOS-PINTO, R. & OKAMOTO, T. – Efeitos do 6-propil-2-tiouracil no processo de reparo em feridas de extração dental. Estudo histológico em ratos. *Rev. Fac. Odont. Araçatuba*, 1: 71-82, 1972.
3. CARVALHO, A. C. P. & OKAMOTO, T. – *Cirurgia bucal*. São Paulo, Pan-americana, 1987, p.71-4.
4. CASH, J. D. & WOODFIELD, D. G. – Fibrinolytic response to moderate, exhaustive and prolonged exercise in normal subjects. *Nature*, 215: 628, 1967.
5. CASTRO, A. L.; CALLESTINI, E. A.; CARVALHO, A. C. P. & OKAMOTO, T. – “Syntetic bone” implants following tooth extraction. A histological study in rats. *Bull. Tokyo dent. Coll.*, 11: 193-9, 1970.
6. CHE-KUO, H. & JOHANESSEN, L. B. – Skeletal changes in cortisone treaty male rats. *J. dent. Res.*, 49: 34-41, 1970.
7. COHEN, L. S. & DENNIS, L. N. – Alterations of fibrinolysis and blood coagulation induced by exercise and the role of beta-adrenergic receptor stimulation. *Lancet*, 2: 1.264, 1968.
8. DEAN, D. H. & HIRAMAMOTO, R. N. – Imune response after oral surgery stress of rats. *J. oral Med.*, 40: 183-4, 1985.
9. DEMAREST, K. T.; MOORE, K. E. & RIEGLE, G. D. – Acute restraint stress decreases tuberoinfundibular dopaminergic neuronal activity: evidence for a differential response in male versus female rats. *Neuroendocrinology*, 41: 504-10, 1985.
10. EPSTEIN, N. M.; TUFFANELLI, D. L. & EPSTEIN, J. H. – A vascular bone necrosis. A complication of long-term corticosteroid therapy. *Arch. Dermat.*, 92: 178-80, 1965.
11. EULER, H. – Heilung von extractions wunden: line tue experimentalle studie. *Dt. Mschr. Zahnheiek.*, 41: 687-700, 1923.
12. GOSUEN, L. C.; SANTOS-PINTO, R.; OKAMOTO, T. & AZOUBEL, R. – Processo de reparo em feridas de extração dental após tiroparatidectomia. Estudo histológico em ratos. *Rev. bras. Pesq. méd. biol.*, 5: 229-35, 1972.
13. GUPTA, O. P.; BLECHMAN, H.; GUGGENHEIN, L.; GUGGENHEIN, M. & STAHL, S. S. – Effects of stress on the periodontium of the hamster. *J. dent. Res.*, 38: 724, 1959.
14. GUYTON, A. C. – *Fisiologia humana e mecanismo das doenças*. 3ª ed. Rio de Janeiro, Interamericana, 1984, p.511-14.
15. HADIDA, M. E. & SAYAG, J. – Accidents multiples et graves cour du traitement d'un pemphigus par corticoides. *Bull. Soc.fr. Derm. Syph.*, 70: 670-1, 1963.
16. MARINHO Jr., A. – *Efeitos da associação “lesão-septal-contenção” na ocorrência de ulcerações gástricas em ratos*. Ribeirão Preto, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto – USP, 1980 (Tese de Doutorado).
17. MIGUEZ, L. A.; CASTRO, M. C. V.; MACEDO, J. C. M.; IKUTA, M. M. S. & CUNHA-PINTO, J. F. – Resposta das células fagocíticas ao trauma cirúrgico: estudo experimental em modelo canino. *Ars Cvrandi*, 17: 59-61, 1985.
18. OKAMOTO, T. & RUSSO, M. C. – Wound healing following tooth extraction. Histochemical study in rats. *Rev. Fac. Odont. Araçatuba*, 2: 153-69, 1973.

19. PALMBLAD, J.; BLOMBACK, M. & EGBERG, N. – Experimentally induced stress in man: effects of blood coagulation and fibrinolyses. *J. Psychosom. Res.*, 21: 87, 1977.
20. PAVARINI, A.; VONO, B. G. & PINHEIRO, C. E. – Influência do stress no irrompimento de molares e crescimento dos incisivos em ratos. *Estomat. Cult.*, 9: 155-60, 1975.
21. RAMUSSEN, H. & REIFENSTEIN, E. C. Jr. – The parathroid glands. In: WILLIAMS, R. H. – *Textbook of Endocrinology*. Philadelphia, W. B. Saunders, 1962, p.792.
22. ROCHA, G. L.; MIRANDA, O.; CIUFFO, D.; MESQUITA, A.; OLIU, W. R.; BALLAGIANO, E. & SZERMAN, W. H. – Considerações sobre alguns casos de pênfigo. Tratamento com corticosteróide e imunossupressor. *Hospital*, 76: 223-30, 1969.
23. ROSSI, G.; BONFILS, S.; LIEFFOOGH, F. R. & LAMBLING, A. – Technique nouvelles pour produire des ulcerations chez rat blanc: l'ulcère de contrainte. *Compt. rend. Soc. biol.*, 150: 21-24, 1956.
24. RUSSO, M. C.; OKAMOTO, T. & SANTOS-PINTO, R. – Parathormone effect on the healing of extraction wounds in rat. Histological study. *Bull. Tokyo dent. Coll.*, 10: 12-8, 1969.
25. SAAD-NETO, M.; CARVALHO, A. C. P. & OKAMOTO, T. – Comportamento do processo de reparo em feridas de extração dental após o implante de esponja de gelatina. Estudo histológico em ratos. *Rev. Ass. paul. Cir. Dent.*, 29: 44-7, 1975.
26. SANCHES, M. G.; OKAMOTO, T. & CARVALHO, A. C. P. – Efeito da prednisolona no processo de reparo em feridas de extração dental. Estudo histológico em ratos. *Rev. Fac. Odont. Araçatuba*, 4: 195-205, 1975.
27. SANTOS-PINTO, R. – *Mineralização no processo de reparo em feridas de extração dental em cães. Estudo radiográfico e microscópico*. Araçatuba, Faculdade de Odontologia de Araçatuba – UNESP, 1964 (Tese de Livre-Docência).
28. SELYE, H. – The alarm reaction and diseases of adaptation. *Ann. Int. Med.*, 26: 403, 1946.
29. SHAFER, W. G. – Effect of gonadectomy and sex hormones on the structure of the rat salivary glands. *J. dent. Res.*, 59: 262, 1980.
30. SHKLAR, G. & GLICKMAN, I. – The effect of cold: as a stressor periodontium of albino rats. *J. dent. Res.*, 38: 723, 1959.
31. SIMPSON, H. E. – Experimental investigation into healing of extraction wound in macacus rhesus monkeys. *J. oral Surg. Anesth. Hosp. dent. Serv.*, 18: 391-9, 1960.
32. STOREY, E. – The influence of adrenal cortical hormones on bone formation and resorption chin. *Orthoped.*, 30: 197-217, 1963.
33. WANG, B. S.; HEACOCK, E. H.; WU, A. V. O. & MANNICK, J. A. – Generation of supressor cells in mice after surgical trauma. *J. clin. Invest.*, 66: 200, 1980.
34. WILLIAMS, J. W.; BEUTLER, E.; ERSLEZ, A. J. & RUNDLES, R. W. – *Hematologia*. Rio de Janeiro, Guanabara Koogan, 1976, p.893-9.

Recebido para publicação em 24.05.1988