

# PROCESSO DE REPARO EM FERIDAS DE EXTRAÇÃO DENTAL EM RATOS TRATADOS COM VARFARINA SÓDICA. ESTUDO HISTOLÓGICO

Roque Nanci GROSSO\*  
Izidoro Antonio PESPININI\*  
Tetuo OKAMOTO\*\*

- **RESUMO:** Foi analisada a influência da varfarina sódica na cronologia do processo de reparo em feridas de extração dental em ratos, nas seguintes situações: a) animais normais; b) administração diária da droga; c) administração diária da droga, com exceção dos 6 dias que antecederam a exodontia, tendo 20 animais em cada grupo, sendo extraídos seus incisivos superiores direitos. Nos períodos de 1, 6, 9, 15 e 21 dias pós-exodontia os animais foram sacrificados e as peças após processamento laboratorial de rotina, foram incluídas em parafina para permitir a obtenção dos cortes histológicos. Os resultados obtidos mostraram que a varfarina sódica provocou atraso acentuado na cronologia do processo de reparo alveolar, havendo retardo moderado com a interrupção prévia da sua administração.
- **UNITERMOS:** Extração dental; reparo alveolar; varfarina sódica.

## Introdução

Os mecanismos de reparação em feridas de extração dental estão intimamente relacionados com processos de natureza endógena e exógena, sistêmica<sup>2,3,6,12,13,24</sup> ou local<sup>7,25</sup> que podem induzir a uma aceleração<sup>6</sup> ou retardo<sup>2,3,12,13,24</sup> da restauração tecidual.

A ação da vitamina K se faz no fígado, agindo nas células hepáticas, resultando na síntese de fatores da coagulação, mediante carboxilação do carbono gama de certos resíduos do ácido glutâmico das cadeias polipeptídicas, especificamente aos fatores II (protrombina), VII (proconvertina), IX (componente tromboplástico do plasma) e X (fator Stuart-Prower). Na ativação do mecanismo de coagulação, as moléculas deste

\* Departamento de Ciências Fisiológicas – Faculdade de Odontologia – UNESP – 16015 – Araçatuba – SP.

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

aminoácido permitem a orientação e interação destes fatores da coagulação com íons, cálcio e fosfolipídeos, promovendo rapidamente a formação da trombina, indispensável à efetiva hemostasia<sup>9,14</sup>.

Caso sejam fornecidas doses diárias suficientemente altas de varfarina sódica, ocorre inibição completa da carboxilação daqueles quatro fatores pró-coagulantes, restando a atividade dos fatores já formados, cuja ação diminui gradativamente, paralela à degradação destes no organismo. Doses menores, insuficientes para a inibição total, resultam em reduções da concentração destes pró-coagulantes, havendo hipocoagulabilidade sanguínea<sup>23</sup>.

O cirurgião-dentista, freqüentemente, vê-se na contingência de submeter seu paciente ao tratamento exodôntico, o qual está com medicação cumarínica<sup>5</sup>. As extrações dentais, sem a interrupção da terapia anticoagulante, resultam, inevitavelmente, em prolongada hemorragia, que pode ser estancada mediante o uso de hemostáticos<sup>4,29</sup>, podendo ou não alterar a cicatrização da ferida<sup>28</sup>. Por outro lado, a interrupção da terapia anticoagulante permite que a hemostasia se normalize a curto prazo, entretanto, expondo o paciente a um risco de tromboembolismo<sup>1</sup>. Constitui nosso objetivo, tanto num caso, com terapia anticoagulante contínua, como no outro, com interrupção da terapia anticoagulante, analisar o processo de reparo da ferida de extração dental em tais situações.

## Material e método

Foram utilizados 60 ratos Wistar com peso corporal inicial compreendido entre 130 e 160 gramas. Os animais foram alimentados com ração sólida (Labina, Purina), exceto nas 24 horas após a intervenção cirúrgica, tendo em todo o período, água à vontade.

Os ratos foram divididos em 3 grupos com 20 animais em cada um: Grupo I (controle) – foi administrado diariamente, por via oral, 0,1 ml/100 g de peso corporal de água potável, com início 5 dias antes da exodontia. Grupo II – os animais receberam, por via oral, 5 dias antes da exodontia, 0,1 ml/100 g de peso corporal de solução de varfarina sódica (Glaxo do Brasil S/A) 0,25 mg/ml, diariamente, até os períodos de sacrifício. Grupo III – foi ingerida a mesma dosagem do Grupo II, porém, 11 dias antes do ato cirúrgico. A droga neste grupo foi suspensa nos 6 dias que antecederam a exodontia, sendo reiniciada 24 horas após a cirurgia.

Para a avaliação da coagulação sanguínea, foram colhidas amostras de sangue mediante secção da cauda do animal e misturadas com citrato de sódio 0,64 mol/l (Bioclin Quibasa), obtidos os plasmas e determinado o tempo de protrombina (TP) de cada amostra.

Os animais, após anestesia com tiopental sódico (Tiomembusal sódico – Abbot Laboratório do Brasil Ltda.), na dose de 45 mg/kg de massa corporal, foram submetidos à extração do incisivo superior direito com auxílio de instrumental adaptado e técnica descrita por Okamoto & Russo<sup>20</sup>. Após a exodontia, as bordas da ferida foram suturadas com fio de seda 4-0 (Ethicon, J. & J.).

Decorridos 1, 6, 9, 15 e 21 dias após as exodontias, foram separados 4 animais de cada grupo e sacrificados por inalação de vapor de éter sulfúrico. Após o sacrifício, a maxila direita foi separada da esquerda, possibilitando a obtenção da peça com o alvéolo dental direito.

As peças obtidas foram fixadas em formol a 10%, desmineralizadas em solução de citrato de sódio e ácido fórmico<sup>19</sup>. Cortes, com 6 micrômetros de espessura, foram corados pela H-E para estudo histológico.

## Resultado

Durante o procedimento cirúrgico, para a extração do incisivo superior direito, notou-se sangramento intenso nos ratos do grupo II, enquanto no grupo III o sangramento foi moderado e no grupo I, discreto. No dia da exodontia no grupo II, os Tempos de Protrombina (TP) foram normais, sendo os valores elevados e significativos para o grupo II ( $95,9 \pm 4,4$  s). Os TP, medidos imediatamente antes do sacrifício dos animais, não apresentaram diferenças significativas entre os grupo II ( $92,5 \pm 2,9$  s) e III ( $89,2 \pm 5,9$  s).

Para a descrição dos resultados histológicos, o alvéolo dental foi dividido em três terços: cervical, médio e apical, considerados a partir da margem gengival livre em direção ao fundo alveolar.

### 1 dia

No grupo I, junto à parede óssea lingual, observam-se restos de ligamento periodontal bem vascularizados e ricos em fibroblastos. Ao nível do terço médio notam-se alguns fibroblastos invadindo o coágulo sangüíneo próximo ao ligamento periodontal (Figura 1). Mais próximo à margem gengival livre o ligamento periodontal exibe moderado número de neutrófilos e alguns linfócitos.

No grupo II, no lado lingual, junto à parede óssea do terço médio, o ligamento periodontal exibe vasos dilatados e fibroblastos em número moderado (Figura 2). Com exceção do terço apical, o alvéolo dental é preenchido por exsudato inflamatório com pequena quantidade de hemáceas (Figura 3).

No grupo III, ao longo do alvéolo dental observam-se inúmeras áreas ocupadas por coágulo sangüíneo. Em alguns pontos, no entanto, o coágulo encontra-se ausente, apresentando características semelhantes àquelas descritas para o grupo II. O número de neutrófilos ou de macrófagos, todavia, é sempre menor. Em alguns casos é possível observar a proliferação de poucos fibroblastos e capilares junto ao ligamento periodontal, principalmente ao nível do terço médio.

Em todos os espécimes, o epitélio da mucosa gengival mostra solução de continuidade, e o seu conjuntivo subjacente exhibe número moderado de polimorfonucleares neutrófilos.

## **6 dias**

Nota-se no grupo I, ao longo dos três terços, o alvéolo dental parcialmente ocupado por tecido conjuntivo neoformado, apresentando diferentes características. Junto ao terço médio e notadamente nas proximidades da parede óssea alveolar, nota-se tecido conjuntivo neoformado, evidenciando, inclusive, algumas espículas ósseas com osteoblastos em suas bordas (Figura 4) e intensa atividade osteoblástica. Nas demais áreas, o tecido de granulação é imaturo, notando-se grande quantidade de fibroblastos jovens e capilares neoformados. Em inúmeros pontos, observam-se restos de coágulo sangüíneo sem organização.

No grupo II, ao longo de toda extensão do alvéolo observa-se uma discreta neoformação conjuntiva, notadamente nas proximidades da parede óssea alveolar junto aos terços médio e apical. O tecido de granulação é bastante imaturo, notando-se grande número de macrófagos, linfócitos e alguns neutrófilos polimorfonucleares. Em todos os espécimes, a parede óssea lingual entre os terços médio e cervical sofre intensa reabsorção com presença de inúmeros osteoclastos (Figura 5).

No grupo III, ao nível dos terços médio e apical e com maior intensidade junto à parede alveolar, pode ser evidenciada a presença de tecido conjuntivo neoformado, bem vascularizado e rico em fibroblastos. Nota-se, também, moderado número de linfócitos e macrófagos. Mais em direção ao centro do alvéolo e também junto ao terço cervical, podem ser observadas pequenas áreas ocupadas por coágulo sangüíneo sem organização. Entre os terços cervical e médio, a parede óssea lingual sofre moderada reabsorção em presença de alguns osteoclastos.

O epitélio da mucosa gengival recobre aproximadamente os dois terços do alvéolo dental no grupo I, e menos da metade nos grupos II e III.

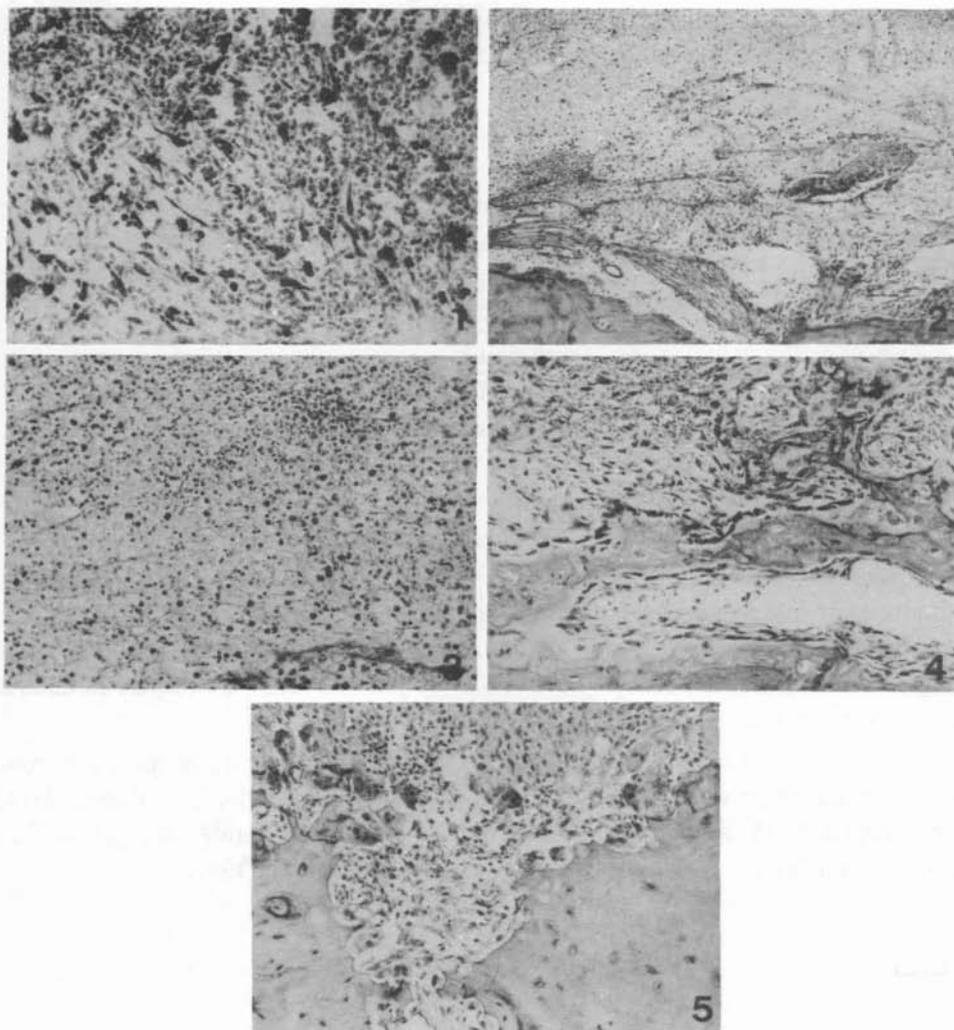


FIGURA 1 – Grupo I. 1 dia. Terço médio de alvéolo, mostrando fibroblastos e capilares neoformados próximos ao ligamento periodontal remanescente. HE 160 X.

FIGURA 2 – Grupo II. 1 dia. Alvéolo dental preenchido por exsudato inflamatório com pequena quantidade de hemáceas. HE 63 X.

FIGURA 3 – Grupo II. 1 dia. Maior aumento da figura anterior evidenciando ausência de coágulo sanguíneo. HE 160 X.

FIGURA 4 – Grupo I. 6 dias. Terço médio do alvéolo evidenciando início de neoformação óssea. HE 160 X.

FIGURA 5 – Grupo II. 6 dias. Terço médio exibindo intensa reabsorção da parede óssea lingual. HE 160 X.

## 9 dias

Os três terços alveolares do grupo I encontram-se preenchidos por tecido conjuntivo neoformado, com exceção de algumas áreas, ora no terço médio, ora no apical, ocupadas por coágulo sanguíneo sem organização. Junto ao terço médio, aproximadamente a metade da área está ocupada por tecido ósseo neoformado representado por trabéculas delgadas pouco organizadas (Figura 6).

No grupo II, ocorrem pequenas trabéculas ósseas neoformadas ao nível do terço médio do alvéolo (Figura 7) e algumas espículas isoladas com moderado número de osteoblastos em suas bordas. O tecido conjuntivo nas proximidades apresenta moderado número de linfócitos e macrófagos.

O grupo III apresenta, ao longo dos três terços alveolares, tecido conjuntivo neoformado, mas pouco diferenciado quando comparado ao grupo I, determinando pequena quantidade de tecido ósseo neoformado, restringindo-se praticamente aos terços médios e apical, representado por pequenas trabéculas isoladas com numerosos osteoblastos em suas bordas. Em alguns pontos, podem ser detectadas pequenas quantidades de coágulo sanguíneo sem organização.

A reabsorção da parede óssea lingual entre os terços cervical e médio à presença de inúmeros osteoclastos persiste em todos os espécimes do grupo II e em alguns casos do grupo III. Por outro lado, inúmeras áreas erodidas pela reabsorção óssea encontram-se reparadas por tecido ósseo neoformado no grupo III. Essa reparação no grupo II só ocorreu no 15º dia após a exodontia.

O epitélio da mucosa gengival em todos os espécimes do grupo I recobre o alvéolo dental. No grupo II, recobre, em alguns casos, praticamente o alvéolo dental e, em outros, oclui aproximadamente os dois terços da ferida. No grupo III, o epitélio da mucosa gengival recobre praticamente o alvéolo dental.

## 15 dias

No grupo I, aos 15 dias, toda a extensão do alvéolo dental encontra-se preenchida por tecido conjuntivo neoformado, com exceção de algumas áreas ocupadas por coágulo sanguíneo remanescente. Ao nível dos terços médio e apical, as trabéculas ósseas neoformadas são mais organizadas, ocupando aproximadamente os dois terços da área. Junto ao terço cervical, observam-se extensas áreas ocupadas por tecido conjuntivo sem diferenciação óssea.

No grupo II, a neoformação óssea no interior do alvéolo é relativamente discreta, observando-se delicadas trabéculas ósseas somente próximas à parede alveolar dos terços médio e apical. A parede óssea alveolar acha-se praticamente reparada por tecido ósseo neoformado. O epitélio da mucosa gengival recobre totalmente o alvéolo nos grupos II e III.

No grupo III, a ossificação também é pequena, ocupando pouco menos da metade dos terços médio e apical. Entretanto, as trabéculas ósseas nas proximidades da parede alveolar são mais desenvolvidas quando comparadas com as do grupo II.

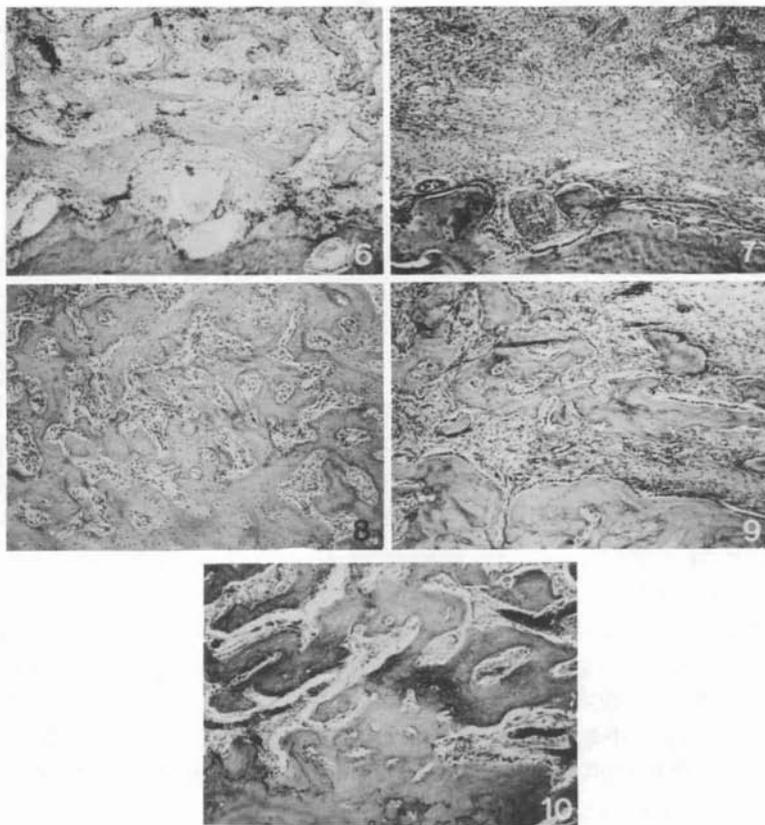


FIGURA 6 – Grupo I. 9 dias. Terço médio do alvéolo mostrando a presença de trabéculas ósseas delgadas. HE 63 X.

FIGURA 7 – Grupo II. 9 dias. Terço médio com pequena quantidade de tecido ósseo neoformado. HE 63 X.

FIGURA 8 – Grupo I. 21 dias. Terço médio preenchido por trabéculas ósseas espessas e bem definidas. HE 63 X.

FIGURA 9 – Grupo II. 21 dias. Terço médio com discreta ossificação. HE 63 X.

FIGURA 10 – Grupo III. 21 dias. Terço médio exibindo trabéculas ósseas mais definidas que aquelas observadas na figura anterior. HE 63 X.

## 21 dias

No grupo I, aos vinte e um dias, à exceção de alguns pontos junto ao terço cervical, o alvéolo dental está praticamente preenchido por trabéculas ósseas espessas (Figura 8) e bem definidas.

No grupo II, o tecido ósseo neoformado ocupa aproximadamente pouco menos da metade do alvéolo. Em alguns casos a neoformação óssea é bastante discreta mesmo junto à parede óssea alveolar do terço médio (Figura 9). O tecido conjuntivo nas proximidades é bem diferenciado, notando-se discreto número de linfócitos.

No grupo III, quase toda a extensão do alvéolo dental encontra-se preenchida por trabéculas ósseas neoformadas que são desenvolvidas junto à parede óssea alveolar (Figura 10) dos terços médio e apical. Nas demais áreas, inclusive o terço cervical, notam-se extensas áreas de tecido conjuntivo sem diferenciação óssea.

## Discussão

É amplamente conhecido que, imediatamente após a exodontia, o sangue proveniente dos feixes vasculares da região apical e dos restos do ligamento periodontal preenche todo o alvéolo, seguido, normalmente, da sua coagulação<sup>20</sup>. Os elementos figurados do sangue são aprisionados por uma densa e ampla rede de fibrina, inclusive as extremidades lesadas dos vasos, com a conseqüente obliteração destas.

Numa ferida, a fibrina é depositada pelo processo da coagulação e removida por mecanismo fibrinolítico. Em animais anticoagulados, a deposição de fibrina está diminuída. Ela é importante no tecido conjuntivo neoformado jovem (tecido de granulação) para a correta seqüência dos eventos na reparação da ferida. Tanto a trombina quanto a fibrina estimulam o crescimento e mitose (proliferação) dos fibroblastos perivasculares nos restos do ligamento periodontal que migram por entre a rede de fibrina; assumem, dessa forma, importância no reparo tecidual<sup>8,21</sup>.

Durante a administração da varfarina, os fatores de coagulação vitamina K dependentes (II, VII, IX e X) desaparecem a velocidades diferentes, dependendo da meia-vida de cada um. O último a desaparecer é o fator II (protrombina), prejudicando a formação da trombina<sup>16</sup>. O processo de coagulação sanguínea torna-se mais lento devido ao número reduzido de moléculas funcionais dos fatores VII e X para a formação do ativador da protrombina pelo mecanismo extrínseco e dos fatores IX e X para a formação do ativador da protrombina pelo mecanismo intrínseco, além do que a redução da taxa de protrombina plasmática funcional<sup>15</sup> resulta em menor formação de trombina, a qual hidrolisa o fibrinogênio<sup>14</sup>. Como a quantidade de trombina é consideravelmente reduzida sob a ação da varfarina sódica, causa redução na rede de fibrina formada no coágulo e retardo na sua formação.

Estas duas conseqüências, retardo na coagulação e coágulo com menos fibrina, concorrem no sentido de prolongar a hemorragia. Por outro lado, a menor estimulação sobre os fibroblastos perivasculares para mitose e crescimento, conseqüente à redução da trombina e fibrina e a deficiência de suporte para a migração dos fibroblastos,

oferecidos pelos filamentos de fibrina, contribuem para o retardo do processo de reparo da ferida de extração dental.

Os efeitos da terapia anticoagulante com varfarina sódica são percebidos já no primeiro dia pós-exodontia pela nítida alteração na formação do coágulo sanguíneo e presença de maior infiltrado inflamatório no grupo II.

No coágulo sanguíneo formado, tendo a rede de fibrina com os elementos figurados, o plasminogênio, que é uma betaglobulina plasmática, é aprisionado e convertido em plasmina mediante ativadores teciduais e plasmáticos<sup>17</sup>. Esta substância age enzimaticamente sobre a fibrina, originando diversos peptídeos como produtos de degradação que, estando em áreas de intenso fluxo de líquidos, são removidos do local. Nas áreas em que não ocorre tal fluxo, os macrófagos fagocitam os produtos de degradação da fibrina, e os fibroblastos e outras células se encarregam na reparação da lesão<sup>14</sup>.

Ocorreu discreta diferença no recobrimento epitelial do alvéolo dos animais do grupo III em relação ao grupo I; o fechamento estabeleceu-se, praticamente, também no 9º dia após a exodontia. Expressivo atraso no recobrimento epitelial do alvéolo dental ocorreu nos animais que receberam o anticoagulante sem interrupção. Nesses ratos, o epitélio da mucosa gengival ocluiu, aproximadamente, apenas 2/3 da ferida, demonstrando que a varfarina sódica influenciou na proliferação epitelial, uma vez que o completo fechamento só foi observado ao 15º dia pós-exodontia.

A fibrinólise é ativada pela injúria tecidual. No entanto, varia sua intensidade e o momento de sua ativação, podendo ser desencadeado mesmo antes de ocorrer a coagulação sanguínea<sup>17</sup>. É pertinente ressaltar que o ácido tranexâmico e também o ácido epsilon aminocapróico, ambas substâncias antifibrinolíticas, comprovadamente, previnem episódios de hemorragias tardias seguidas às exodontias em pacientes com hemofilia<sup>18,22,27</sup>, enquanto Vinckier & Vermynen observaram que o ácido tranexâmico impede o retardo da epitelização da mucosa gengival de coelhos tratados com varfarina sódica<sup>29</sup>. Apesar de não haver diferenças significativas dos TP do grupo III em relação ao grupo I, notou-se hemorragia moderada após extração dos incisivos no grupo III, neste ocorrendo discreto retardo no processo de reparo alveolar, enquanto no grupo II o retardo fora mais intenso. Provavelmente, também no grupo III, tenha havido ocorrência da exacerbação da fibrinólise quando confrontada com o grupo I, havendo também no grupo II a contribuição, para o retardo, da deficiência no mecanismo da coagulação.

Existe, ainda, a possibilidade da ação da varfarina sódica por outra via, além de alterar o mecanismo da coagulação. A síntese de outras proteínas que exigem a ação da vitamina K tem sido demonstrada. Importante proteína não-colagênica do osso tem sido a vitamina K dependente, contendo o ácido gama-carboxiglutâmico e que, portanto, tem sua síntese inibida pela varfarina sódica<sup>10,26</sup>. Além disso, Cjerde & Helgeland<sup>11</sup> mostraram em hepatócitos isolados de ratos que a varfarina reduz o conteúdo de ATP nessas células, provavelmente pelo não acoplamento na fosforilação

oxidativa que ocorre nas mitocôndrias. Se tais fenômenos ocorrem ao nível dos alvéolos dentais, é esperado que seja afetado o processo de reparo alveolar no grupo II.

Embora as informações obtidas neste trabalho tenham sido através de experimentos em ratos, é muito provável que, similarmente, tal ocorra na espécie humana; indicando, pelos resultados e presumíveis razões para a sua ocorrência, que o tempo de protrombina no dia da exodontia não permite a correta cronologia do processo de reparo em ferida de extração dental, embora não seja tão pronunciado o atraso quando comparado ao reparo nos animais com a medicação cumarínica sem interrupção. É bom lembrar, contudo, que a interrupção da administração da varfarina sódica pode determinar processos tromboembólicos graves ou mesmo fatais para o paciente<sup>1</sup>, enquanto sua medicação ininterrupta provoca um quadro hemorrágico intenso e prolongado, exigindo o uso de procedimentos a drogas hemostáticas prontas e eficientes após as cirurgias.

## **Conclusão**

Com base nos resultados obtidos e nas observações constatadas nos exames histológicos realizados neste trabalho, conclui-se que:

1. A varfarina sódica provoca atraso acentuado no processo de reparação alveolar após a extração dental em ratos, quando essa droga é administrada sem interrupção por ocasião do ato cirúrgico.
2. A interrupção prévia, ocorrendo até ao dia subsequente à exodontia, não impede o retardo, embora moderado, no processo de reparo alveolar.
3. A regeneração do epitélio da mucosa gengival é retardada de forma mais intensa quando a varfarina sódica é administrada sem interrupção.

GROSSO, R. N. et al. Wound healing following dental extractions in rats medicated with warfarin sodium. Histological study. *Rev. Odontol. UNESP, São Paulo*, v. 21, n. 1, p. 97-109, 1992.

- **ABSTRACT:** It was analysed the influence of the warfarin sodium in the cronology of the process of wound healing dental extractions in rats in the following situations: a) normal animals; b) daily administration of the drug; c) daily administration of drug, except six days before the extraction, with twenty animals per group. The upper right incisors were extracted and the animals were killed at 1, 6, 9, 15 and 21 days after extractions. The pieces were then prepared for histopathologic examination. The results obtained showed that the warfarin sodium caused high delay in the cronology of the process of socket repair and the previous interruption resulted in a moderate delay.
- **KEYWORDS:** Dental extraction; wound healing; warfarin sodium.

## Referências bibliográficas

1. AKBARIAN, M., AUSTIN, W.G., YURCHAK, P.M., SCANNELL, J.G. Thromboembolic complications of prosthetic cardiac valves. *Circulation*, v. 37, p. 826-31, 1968.
2. ALVES, M.C.R., OKAMOTO, T. Influência do *stress* no processo de reparo em feridas de extração dental. Estudo histológico em ratos. *Rev. Odont. UNESP, São Paulo*, v. 18, p. 119-30, 1989.
3. 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*, v. 1, p. 71-82, 1972.
4. BEHRMAN, S.J., WRIGHT, I.S. Dental surgery during continuous anticoagulant therapy. *J. Am. Dent. Assoc.*, v. 62, p. 172-80, 1961.
5. BROZOVIC, M. Oral anticoagulants in clinical practice. *Semin. Hemat.*, n. 1, v. 15, p. 27-34, 1978.
6. CALANDRIELLO, M., CAPUZZI, P., MARTANI, F., STEFANINI, F. Ricerche sperimentali sull'impiego della vitamina E (alfatocoferolo) sul processo di cicatrizzazione della ferida post-estrattiva. *Riv. Ital. Stomal.*, v. 22 p. 743-71, 1967.
7. CARVALHO, P.S.P. *Influência de curetagem e da irrigação intra-alveolar na cronologia do processo de reparo em feridas de extração dental*. Araçatuba, 1980. Tese (Mestrado) – Faculdade de Odontologia, Universidade Estadual Paulista.
8. CHEN, L.B., BUCHANAN, J.M. Mitogenic activity of blood components. I thrombin and prothrombin. *Proc. Natl. Acad. Sci., USA*, v. 72, p. 131-35, 1975.
9. DEYKIN, D. Current status of anticoagulant therapy. *Am. J. Med.*, v. 72, p. 659-64, 1982.
10. ETEIH, R., TASSINARI, M.S., LIAN, J.B. Effect of sodium warfarin on vitamin K dependent proteins and skeletal development in rat fetus. *J. Bon Miner. Res.*, v. 5, p. 885-94, 1990.
11. GJERDE, H., HELGELAND, L. Effect of warfarin on ATP content, viability, glicosylation and protein synthesis in isolated hepatocytes. *Acta Pharmacol. Toxicol.*, v. 54, p. 385-8, 1984.

12. GOSUEN, L.C., SANTOS-PINTO, R., OKAMOTO, T., AZOUBEL, R. Processo de reparo em feridas de extração dental após tireoparatiroidectomia. Estudo histológico em ratos. *Rev. Bras. Pesq. Med. Biol.*, v. 5, p. 229-35, 1972.
13. GRANDINI, S.A., MIGLIORINI, R.H., OKAMOTO, T. Processo de reparo em feridas de extração dental em ratos com diabete aloxânico. *Bol. Fac. Odontol. Rib. Preto*, n. 1, v. 7, p. 44-71, 1970.
14. GUYTON, A.C. *Tratato de Fisiologia Médica*. 7. ed. Rio de Janeiro: Ed. Guanabara, 1989. p.65.
15. KUMAR, S.J., HAICH, J.R.M., TATE, G., BOOTHBY, M., JONES, D.N., DAVIES, J.A. ROBERTS, B.E., FEELY, M.P. Effects of warfarin on plasma concentrations of vitamin K dependent coagulation factors in patients with stable control and monitored compliance. *Br. J. Hematol.*, v. 74, p. 82-5, 1990.
16. LEAVELL, B.S., THORUP, Jr., O.A. *Hematologia Clínica*. Rio de Janeiro: Ed. Interamericana, 1979. p. 390-8.
17. LINMAN, J.W. *Hematology physiologic, pathophysiologic, and clinical principles*. New York: Macmillan Publishing Co., Inc., 1975. p. 878-81.
18. LUCAS, O.N., ALBERT, T.W. Epsilon aminocaproic acid in hemophiliacs undergoing dental extractions: a concise review. *Oral Surg.*, n. 2, v. 51, p. 115-20, 1981.
19. MORSE, A. Formic acid-sodium citrate descalcification and butyl alcohol dehydration of teeth and bones for sectioning in paraffin. *J. Dent. Res.*, v. 24, p. 143-53, 1945.
20. OKAMOTO, T., RUSSO, M.C. Wound healing following tooth extraction. Histochemical study in rats. *Rev. Fac. Odontol. Araçatuba*, n. 2, v. 2, p. 153-69, 1973.
21. POHL, J., BRUHN, H.D., CHRISTOPHERS, E. Thrombin and fibrin induced growth of fibroblast. Role in wound repair and thrombus organization. *Klin. Wochenschr.*, v. 57, p. 273-7, 1979.
22. RAMSTROM, G., BLOMBACK, M. Tooth extractions haemophiliaes. *Int. J. Oral Surg.*, v. 4, p. 1-17, 1975.
23. ROSER, S. M., ROSENBLON, B. Continued anticoagulation in oral surgery procedures. *Oral Surg.*, n. 4, v. 40, p. 448-57, 1975.
24. SALOMÃO, J. I. S., GRANDINI, S.A., OKAMOTO, T. Processo de reparo em feridas de extração dental em ratos ooforectomizadas. Estudo histológico. *Rev. Fac. Odontol. Araçatuba*, n. 2, v. 3, p. 183-95, 1974.
25. SILVA, A. O. de *Processo de reparo em feridas de extração dental em ratos. Influência da remoção parcial da parede óssea alveolar*. Araçatuba, 1981. Tese (Mestrado) – Faculdade de Odontologia de Araçatuba, Universidade Estadual Paulista.
26. SUTTIE, G. N. The metabolic role of vitamin K. *Fed. Proc.*, v. 39, p. 2730-5, 1980.
27. TAVENNER, R. W. H. Epsilon aminocaproic acid in the treatment of haemophilia and christmas disease with special reference to the extraction of teeth. *Br. Dent. J.*, v. 2, p. 19-22, 1968.

28. VINCKIER, F., VERMYLEN, J. Wound healing following dental extractions in rabbits: Effects of tranexamic acid, warfarin anticoagulation and socket packing. *J. Dent. Res.*, n. 5, v. 63, p. 646-9, 1984.
29. VINCKIER, F., VERMYLEN, J. Blood loss following dental extraction in anticoagulated rabbits: Effects of tranexamic acid and socket packing. *Oral Surg.*, v. 59, p. 2-5, 1985.

Recebido em 25.11.1991.

