

# EFEITO DA DEAFERENTAÇÃO HIPOTALÂMICA ANTERIOR NO PROCESSO DE REPARO ALVEOLAR EM RATOS. ESTUDO HISTOLÓGICO

Alvimar Lima de CASTRO\*

Almir Lima de CASTRO\*\*

Ronaldo Maia MELHADO\*\*\*

João César BEDRAN DE CASTRO\*\*

- **RESUMO:** Para determinar o papel das estruturas extra-hipotalâmicas nas diversas fases do processo de reparo do osso alveolar, ratos machos adultos com deafferentação hipotalâmica anterior (DHA) foram submetidos à extração dental e sacrificados após 3, 6, 9, 12 e 21 dias. As maxilas foram removidas e submetidas ao estudo histológico. A análise do estudo histológico demonstrou que a DHA: 1. não interferiu na formação do coágulo na fase inicial; 2. aumentou a permanência do coágulo e do tecido de granulação; 3. interferiu no processo de mineralização do tecido neoformado, induzindo um retardo no processo de reparo alveolar. Nossos resultados confirmam o envolvimento do eixo neuroendócrino e demonstraram pela primeira vez a importância das vias extra-hipotalâmicas nos mecanismos que envolvem o processo de reparo do osso alveolar após a extração dental em ratos.
- **PALAVRAS-CHAVE:** Processo alveolar; cicatrização de feridas; região hipotalâmica anterior; sistema neuroendócrino; deafferentação hipotalâmica.

## Introdução

Durante os últimos 30 anos, evidências têm sido acumuladas demonstrando que a secreção dos hormônios da hipófise anterior está sob o controle neuroumoral através de hormônios liberadores ou inibidores hipotalâmicos.<sup>23</sup>

No hipotálamo, foram descritas regiões importantes que controlam os mecanismos liberadores dos hormônios hipofisários, através de uma complexa interação intra-hipotalâmica monaminérgica, dopaminérgica e peptidérgica.<sup>23, 24, 25</sup> A essas es-

---

\* Departamento de Cirurgia – Faculdade de Odontologia – UNESP – 16015-050 – Araçatuba – SP.

\*\* Departamento de Ciências Fisiológicas – Faculdade de Odontologia – UNESP – 16015-050 – Araçatuba – SP.

\*\*\* Departamento de Patologia – Faculdade de Odontologia – UNESP – 16015-050 – Araçatuba – SP.

truturas intra-hipotalâmicas, uma série de áreas extra-hipotalâmicas contribuem com informações para o hipotálamo.<sup>26, 31</sup> Assim sendo, áreas da amígdala estão envolvidas na estimulação do ACTH, GH e gonadotrofinas, enquanto outras áreas inibem o ACTH e o GH. O hipocampo é provavelmente inibitório para o ACTH e gonadotrofinas e estimulatório para o GH; o mesencéfalo é estimulatório para o ACTH, GH e TSH e inibitório ou excitatório para as gonadotrofinas.<sup>16</sup> Por outro lado, é sabido que a deaferentação hipotalâmica induz modificação nos níveis dos hormônios hipofisários,<sup>15</sup> suportando o conceito de que níveis de controle intra-hipotalâmico e extra-hipotalâmico atuam nos mecanismos finos de liberação hormonal pela hipófise.<sup>5</sup>

Numerosos trabalhos têm demonstrado o envolvimento dos hormônios hipofisários na cavidade bucal através da hipofisectomia experimental ou sinais clínicos com comprovada alteração hipofisária. Microdontia e alterações na velocidade da erupção dental são características da ausência da hipófise. A hipofunção hipofisária induz um desenvolvimento menor da maxila e da mandíbula. Na fase adulta, a enfermidade de Simmonds causa mobilidade e, a seguir, queda dos dentes. Retardo da cicatrização, baixa resistência do tecido periodontal à irritação local e aparecimento de doenças periodontais são também alterações inerentes à hipofunção hipofisária.<sup>10, 24, 29, 34, 36</sup>

Estudos pioneiros da dinâmica do processo de reparo alveolar pós-extração dental<sup>11</sup> e da influência da cortisona nesse processo<sup>35</sup> têm sido realizados, demonstrando que o estado hormonal é importante nos mecanismos envolvidos na cronologia desse processo em ratos.<sup>1, 2, 8, 13, 14, 28, 32</sup> Recentemente, através da lesão da eminência mediana do hipotálamo, demonstraram-se alterações na cronologia do processo de reparo alveolar, sugerindo que a modulação hipotalâmica para a adeno-hipófise constitui um fator importante nesses eventos.<sup>9</sup>

Assim sendo, o objetivo do presente experimento foi analisar a participação do hipotálamo e de estruturas extra-hipotalâmicas nas diversas fases do processo de reparo do alvéolo pós-extração dental através da deaferentação hipotalâmica.

## **Material e método**

Foram utilizados 50 ratos (*Rattus norvegicus, albinus, Wistar*), com massa corporal variando de 175 a 220 gramas, mantidos com luz controlada (14 horas/luz), com livre acesso à comida (Ração Productor n.49 – Anderson Clayton S. A.) e à água, separados em dois grupos de trabalho: um grupo controle (C) e um grupo com deaferentação hipotalâmica (DHA).

## **Deaferentação hipotalâmica**

Foi suspensa a alimentação 24 horas antes das cirurgias e cada animal recebeu nesse período 80.000 UI de Pentabiótico para animais de pequeno porte (Fontoura

Wyeth S. A.) intramuscular. A anestesia foi realizada com pentobarbital sódico a 3% na dose de 45 mg/kg de massa corporal, intraperitonealmente.

A deaferentação hipotalâmica foi realizada como previamente descrito.<sup>15, 20</sup> Em resumo, consiste na colocação do animal no aparelho estereotáxico com a barra do dente incisivo posicionada a 5 mm abaixo da linha interaural. A faca hipotalâmica de 3 mm de altura e 2 mm de raio, montada em agulha hipodérmica 30/10, foi posicionada a 1,5 mm caudal ao bregma na linha mediana. Após a remoção da porção óssea desse local, a faca foi introduzida no cérebro, tomando-se o cuidado para não lesar o seio sagital, até tocar no osso esfenóide, e então girada 90° para a esquerda e 90° para a direita. Essa manobra possibilita a separação do hipotálamo anterior do restante caudal do neuroeixo, no nível do núcleo arqueado e deixando intacta a região antero ventral do terceiro ventrículo. Após a cirurgia, os animais foram acondicionados em gaiolas metabólicas individuais por um período de 10 dias. A vantagem dessas gaiolas é permitir a separação perfeita de fezes e urina e as anotações dos consumos de água e de ração. Desses dados, o consumo de água e a diurese foram utilizados como indicativos da eficiência da lesão.

## **Exodontias, sacrifícios e processamento histológico**

Decorrido o prazo de uma semana dos procedimentos da deaferentação, os ratos dos dois grupos foram anestesiados com éter sulfúrico e submetidos à extração do incisivo superior direito, seguindo método previamente descrito.<sup>26</sup> A seguir foram recolocados nas gaiolas e mantidos nas mesmas condições de alimentação. Os ratos dos grupos controles e com deaferentação hipotalâmica foram sacrificados com éter sulfúrico, em número de 5 para cada grupo, nos seguintes períodos pós-extração: 3, 6, 9, 12 e 21 dias. Foram retirados os cérebros dos animais do grupo deaferentado para a verificação histológica, utilizando-se somente animais com lesão comprovada.

Para o estudo histológico do alvéolo dental, separou-se a maxila direita no nível do plano sagital mediano. Em seguida, as peças contendo o alvéolo dental intacto foram fixadas em formol neutro a 10% por 24 horas.<sup>18</sup> Após a fixação, as peças foram lavadas em água corrente e submetidas à descalcificação, com solução de citrato de sódio a 20% e ácido fórmico a 50% em partes iguais. As peças desidratadas e clarificadas foram incluídas em parafina a vácuo e, a seguir, cortadas no sentido longitudinal a uma espessura de 6 µm e coradas com hematoxilina de Harris e eosina aquosa.

Para a análise histológica, os alvéolos dentais foram divididos em terços cervical, médio e apical. As observações foram orientadas a partir das cristas alveolares vestibular e lingual em direção ao fundo do alvéolo.

## **Resultado**

A evolução temporal dos eventos envolvidos no processo de reparo do alvéolo dental após 3, 6, 9, 12 e 21 dias das exodontias nos animais controles e com deafe-

rentação hipotalâmica anterior (DHA), obtida através da análise histológica, foi a seguinte:

### **Controle – 3 dias**

Alvéolo dental totalmente preenchido por coágulo sanguíneo. No terço apical, moderada proliferação fibroblástica invadindo o coágulo (Figura 1). No terço médio, junto às corticais ósseas vestibular e lingual, moderada proliferação fibroblástica e discreto infiltrado inflamatório crônico.

### ***Deaferentação hipotalâmica – 3 dias***

O alvéolo dental apresentou-se totalmente preenchido por coágulo sanguíneo. No terço apical, foi observada moderada proliferação fibroblástica invadindo o coágulo. No terço médio, junto às corticais ósseas vestibular e lingual, verificou-se moderada proliferação fibroblástica e discreto infiltrado inflamatório crônico não apresentando, portanto, diferenças significativas com relação aos animais do grupo controle.

### **Controle – 6 dias**

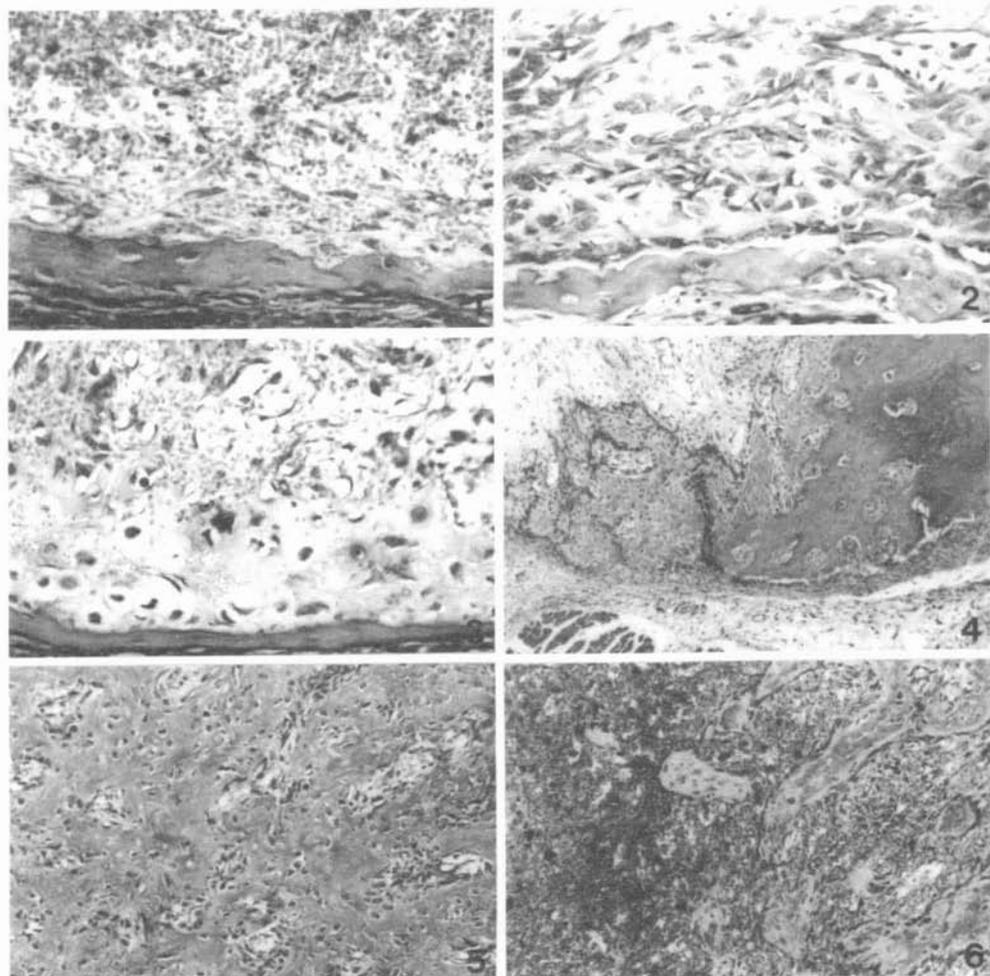
O terço cervical mostrou-se preenchido por coágulo sanguíneo; os terços médio e apical, quase totalmente preenchidos por tecido de granulação. Nas áreas junto às corticais ósseas vestibular e lingual, moderada proliferação osteoblástica com deposição de tecido osteóide (Figura 2).

### ***Deaferentação hipotalâmica – 6 dias***

O terço cervical apresentou-se preenchido por coágulo sanguíneo e os terços médio e apical parcialmente preenchidos por tecido de granulação, com áreas de coágulo ainda presentes. Ocorreu proliferação osteoblástica junto às corticais ósseas vestibular e lingual (Figura 3).

### **Controle – 9 dias**

As cristas ósseas mostraram-se em fase de remodelação, com aposição óssea junto às corticais alveolares vestibular e lingual (Figura 4). Os terços cervical, médio e apical estavam preenchidos por tecido de granulação e tecido ósseo imaturo. Observou-se presença de tecido ósseo mais intenso junto às corticais ósseas vestibular e lingual e no terço apical do alvéolo e trabéculas ósseas imaturas com grande quantidade de osteócitos jovens (Figura 5).



- FIGURA 1 - Controle 3 dias. Moderada proliferação de fibroblastos invadindo o coágulo sanguíneo. HE  $\pm$  260X.
- FIGURA 2 - Controle 6 dias. Moderada proliferação osteoblástica com deposição de tecido osteóide junto à cortical óssea vestibular. HE  $\pm$  260X.
- FIGURA 3 - Deaferentação hipotalâmica 6 dias. Discreta proliferação osteoblástica junto à cortical óssea vestibular. HE  $\pm$  260X.
- FIGURA 4 - Controle 9 dias. Crista óssea vestibular em fase de remodelação, com aposição óssea junto à cortical alveolar. HE  $\pm$  65X.
- FIGURA 5 - Controle 9 dias. Presença de trabéculas ósseas imaturas com grande quantidade de osteoblastos junto à cortical óssea vestibular no terço apical. HE  $\pm$  130X.
- FIGURA 6 - Deaferentação hipotalâmica 9 dias. Áreas remanescentes de coágulo sanguíneo no terço médio, na área central do alvéolo. HE  $\pm$  130X.

### ***Deaferentação hipotalâmica – 9 dias***

Foram observadas cristas ósseas em fase de remodelação, com aposição óssea junto às corticais alveolares vestibular e lingual. Os terços cervical, médio e apical foram preenchidos por tecido de granulação e tecido ósseo imaturo. Na região central do terço médio do alvéolo encontram-se, ainda, áreas de coágulo sanguíneo remanescente (Figura 6).

### **Controle – 12 dias**

Cristas ósseas mostraram-se em fase de remodelação com aposição óssea junto às corticais alveolares vestibular e lingual e em direção à área central do alvéolo. O terço cervical apresenta-se parcialmente preenchido por tecido de granulação, especialmente na área central do alvéolo (Figura 7). Parte do terço cervical junto às corticais vestibular e lingual e os terços médio e apical mostram-se ocupados por tecido ósseo, mais maturo junto às corticais e menos maturo na área central do alvéolo.

### ***Deaferentação hipotalâmica – 12 dias***

Notaram-se cristas ósseas em fase de remodelação com aposição óssea junto às corticais alveolares, e os terços cervical, médio e apical, preenchidos por tecido de granulação e tecido ósseo maturo junto às corticais alveolares (Figura 8). Algumas áreas de coágulo sanguíneo remanescentes ainda são observadas.

### **Controle – 21 dias**

As cristas ósseas alveolares vestibular e lingual estão remodeladas (Figura 9) e o terço cervical quase totalmente preenchido por tecido ósseo imaturo nas áreas mais centrais do alvéolo e trabéculas maduras nas áreas próximas às corticais alveolares, com discreta presença de tecido de granulação na parte superficial e central do terço cervical (Figura 10). Os terços médio e apical estão quase totalmente preenchidos por tecido ósseo trabecular (Figura 11).

### ***Deaferentação hipotalâmica – 21 dias***

As cristas ósseas alveolares vestibular e lingual estão remodeladas, e os terços cervical, médio e apical, preenchidos por tecido de granulação e tecido ósseo maturo, especialmente junto às corticais ósseas e as áreas centrais do alvéolo estão ainda ocupadas principalmente por tecido de granulação (Figura 12).

A análise em conjunto dos nossos resultados demonstrou que a deaferentação hipotalâmica anterior induziu um retardo ao processo de reparo alveolar, aumentou o tempo de permanência do coágulo e do tecido de granulação e interferiu no processo de mineralização do tecido neoformado pela menor quantidade de trabéculas maduras, porém não interferiu na formação do coágulo na fase inicial pós-exodontia.

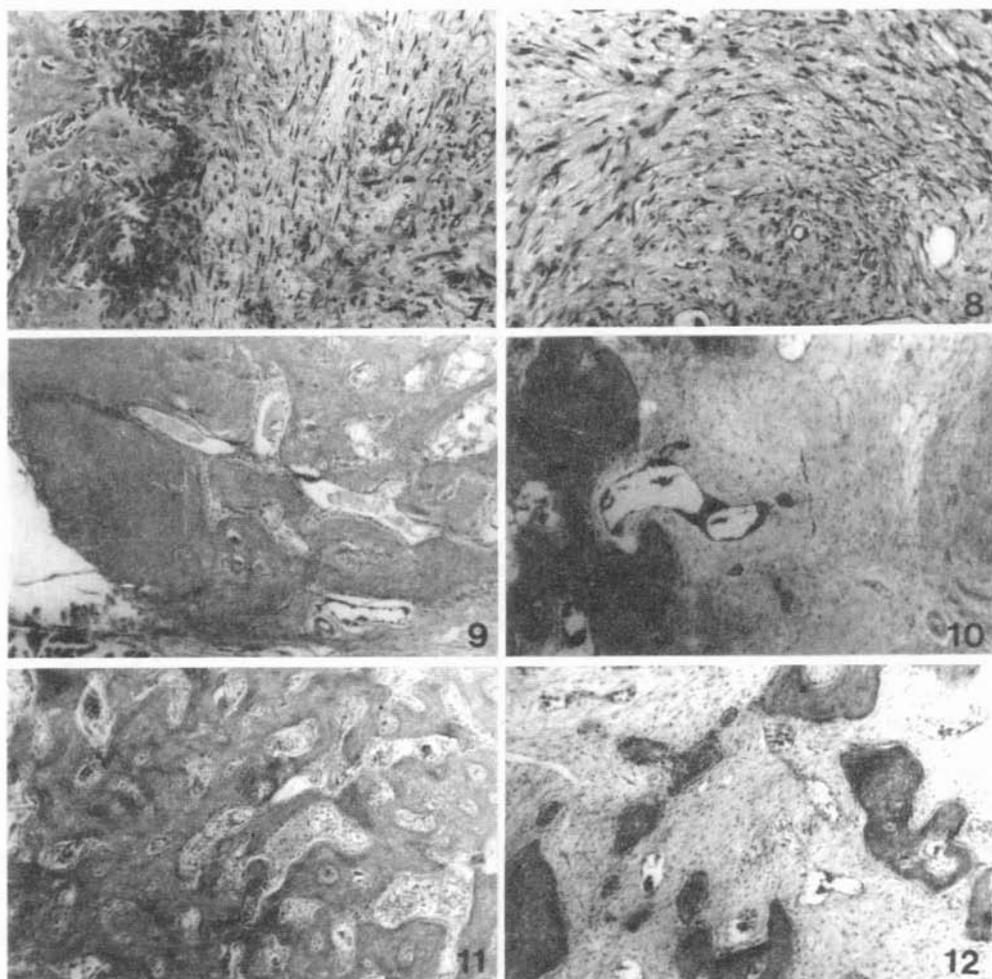


FIGURA 7 - Controle 12 dias. Tecido de granulação ocupando parcialmente o alvéolo no terço cervical. HE  $\pm$  130X.

FIGURA 8 - Deaferentação hipotalâmica 12 dias. Tecido de granulação no terço médio do alvéolo. HE  $\pm$  130X.

FIGURA 9 - Controle 21 dias. Crista óssea alveolar vestibular remodelada. HE  $\pm$  65X.

FIGURA 10 - Controle 21 dias. Terço cervical do alvéolo com discreto tecido de granulação na parte superficial e central. HE  $\pm$  65X.

FIGURA 11 - Controle 21 dias. Terço médio quase totalmente preenchido por tecido ósseo trabecular. HE  $\pm$  65X.

FIGURA 12 - Deaferentação hipotalâmica 21 dias. Áreas centrais do alvéolo, no terço cervical, ocupadas por tecido de granulação. HE  $\pm$  65X.

## Discussão

Os presentes resultados demonstram que a remoção das vias inibitórias e excitatórias extra-hipotalâmicas, oriundas do hipocampo, da área septal, do córtex piriforme e de outras áreas corticorinencefálicas anteriores,<sup>29</sup> que modulam a atividade do hipotálamo<sup>5, 16</sup> e que participam do controle da secreção dos hormônios hipofisários,<sup>23</sup> induziu alteração na cronologia dos eventos envolvidos no processo alveolar após a extração dental na formação do osso alveolar, observada através da análise histológica, retardando a reparação alveolar pós-exodontia.

Os fenômenos presentes no processo de reparo alveolar pós-extração dental obedecem a uma seqüência biológica considerada completa quando o alvéolo se encontra preenchido por tecido ósseo neoformado, crista alveolar remodelada e proliferação da mucosa gengival, evoluindo paralelamente para completar o revestimento do alvéolo. Esse processo tem seu início a partir da hemorragia que preenche o alvéolo dental.

O coágulo sanguíneo, presente em quantidade decrescente durante os períodos considerados neste trabalho, não interfere na cronologia do reparo alveolar, conforme observado por outros autores.<sup>3, 12, 21, 22, 37, 38, 41</sup> As análises de reparação alveolar mostram que o coágulo sanguíneo é gradualmente substituído por tecido de granulação e, na seqüência, pela formação do tecido conjuntivo, pelo aparecimento de tecido osteóide na porção apical do alvéolo e sua transformação em tecido ósseo maturo, tanto nos animais controles quanto nos deaferentados, o que está de acordo com observações anteriores.<sup>2, 7, 19, 27</sup>

Nos dois grupos, foi detectada a presença de remanescentes do ligamento periodontal ao terceiro dia pós-extração, de importância para o início da proliferação fibroblástica, que parte da parede óssea lingual em direção ao centro do alvéolo, conforme observado também por vários autores.<sup>6, 17, 25, 40</sup>

A análise da reparação alveolar dos animais deaferentados mostrou que, apesar de desenvolvimento paralelo ao do grupo controle até o sexto dia pós-extração, nas fases seguintes, a presença de tecido ósseo trabecular mais imaturo, principalmente na área central do alvéolo, focos de tecido de granulação e coágulo remanescente, sugere que a reparação alveolar nos animais submetidos à deaferentação hipotalâmica esteve aquém de uma evolução temporal adequada. Como essa lesão modifica o funcionamento da hipófise, talvez isso tenha contribuído para as alterações observadas pela mudança no comportamento hormonal e, em conseqüência, no metabolismo geral com repercussão na formação do novo osso alveolar.

Essas observações, em parte, convergem para outras conclusões similares em que a hipofisectomia induziu modificações na estrutura celular da camada de ameloblastos, diminuição marcante na vascularização da polpa e aumento da espessura do cimento, a partir do décimo quarto dia da manobra cirúrgica.<sup>4</sup> Essas manifestações, embora não analisadas no presente trabalho, servem para mostrar que os efeitos da hipofisectomia demoram algum tempo para ser demonstráveis. Após a hipofisectomia

e a análise a curto prazo do processo de reparo alveolar, essas alterações não aparecem.<sup>40</sup>

Por outro lado, foi demonstrado que a hipófise, quando isolada do hipotálamo, pode manter algum grau de função sem, no entanto, ser especificado qual o grau e qual o tempo dessa atuação.<sup>34</sup> A falta dos hormônios hipofisários, que se encarregam principalmente do metabolismo, provoca diminuição da temperatura e da pressão arterial e, na boca, alterações como atrofia dos maxilares e diminuição volumétrica da gengiva estão presentes.<sup>39</sup> Em consequência da queda metabólica, teríamos modificações importantes também na neoformação óssea observadas no presente trabalho, cujos resultados permitem afirmar que a deaferentação hipotalâmica provocou um retardo no processo de reparo alveolar, aumentando o tempo de permanência do coágulo e do tecido de granulação, interferindo no processo de mineralização do tecido neoformado, apesar de não interferir na formação do coágulo na fase inicial pós-exodontia.

Nossos resultados confirmam a importância da integridade funcional do hipotálamo e demonstram que a remoção das modulações extra-hipotalâmicas, induzidas pela deaferentação anterior, retarda a cronologia dos eventos na formação do osso alveolar, sugerindo, portanto, a participação de estruturas corticorinencefálicas nos mecanismos finos da secreção dos hormônios envolvidos na reparação do osso alveolar.

CASTRO, A. L. de et al. The effects of anterior hypothalamic deafferentation on tooth extraction healing in rats: histological study. *Rev. Odontol. UNESP (São Paulo)*, v.24, n.2, p.199-209, 1995.

- **ABSTRACT:** *To determine the role of extra-hypothalamic pathways in the healing of tooth extraction, anterior hypothalamic deafferented (DHA) adult male rats were sacrificed 3, 6, 9, 12 and 21 days post-extraction. The maxilars were removed and submitted to histological study. It was observed: 1. no change in blood clot formation; 2. increase in the duration of blood clot and granular tissue; 3. changes in mineralization of the new formed bone, delaying tooth healing in DHA compared with control rats. Our results confirm an involvement of the neuroendocrine axis and show for the first time the importance of extra-hypothalamic pathways in the mechanisms of tooth extraction healing in rats.*
- **KEYWORDS:** *Alveolar process; wound healing; hypothalamic pathways; neuroendocrine system; hypothalamic deafferentation.*

## Referências bibliográficas

- 1 ALVES, M. C. R., OKAMOTO, T. Influência do *stress* no processo de reparo em feridas de extração dental. Estudo histológico em ratos. *Rev. Odontol. UNESP (São Paulo)*, v.18, p.119-30, 1989.
- 2 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, 1977. Tese (Livre-Docência) – Faculdade de Odontologia, Universidade de São Paulo.

- 3 BEALER, S. L., CARITHERS, J., JOHNSON, A. K. Fluid regulation, body weight and drinking responses following hypothalamic knife cuts. *Brain Res.*, v.305, p.239-45, 1984.
- 4 BECKS, H. et al. Changes in the central incisors of hypophysectomized female rats after different postoperative periods. *Arch. Pathol.*, v.41, n.5, p.457-75, 1946.
- 5 BEDRAN DE CASTRO, J. C., PETROVIC, S. L., McCANN, S. M. The effect of unilateral decortication on the patterns of pulsatile follicle stimulating hormone (FSH) and luteinizing hormone (LH) release and on mean plasma prolactin (Prl) levels in the ovariectomized rat. *Brain Res. Bull.*, p.433-737, 1986.
- 6 CARVALHO, A. *Mineralização no processo de reparo em feridas de extração dentária em ratos: contribuição ao estudo densitométrico*. Araçatuba, 1980. Dissertação (Mestrado) – Faculdade de Odontologia, Universidade Estadual Paulista.
- 7 CARVALHO, A. A. F. *Processo de reparo em feridas de extração dental em ratos com hipertensão renal: estudo histológico*. Araçatuba, 1981. Dissertação (Mestrado) – Faculdade de Odontologia, Universidade Estadual Paulista.
- 8 CARVALHO, A. C. P., OKAMOTO, T. Estudo preliminar sobre os efeitos de anticoncepcionais em feridas de extração dental. *Ars Curandi Odont.*, v.8, p.60-8, 1981.
- 9 CINTRA, P. A. et al. Temperatura, massa corporal e proteinemia de ratos lesados na eminência média do hipotálamo. *Rev. Cient. ÁPEC*, v.3, p.27-36, 1983.
- 10 DECHAUME, M. *Estomatologia*. Barcelona: Toray-Masson, 1969. p.901-2.
- 11 EULER, H. Die heilung von extraktionswunden. *Dtsch. Mschr. Zahnheilk.*, v.41, p.685-9, 1923.
- 12 GANONG, W. F. *Tratado de fisiologia médica*. 2.ed. São Paulo: Ateneu, 1973.
- 13 GOSUEN, L. C. et al. Processo de reparo em feridas de extração dental após tireoparatiroidectomia. Estudo histológico em ratos. *Rev. Pesq. Med. Biol.*, v.5, p.229-35, 1972.
- 14 GRANDINI, S. A., MIGLIORINI, R. H., OKAMOTO, T. Processo de reparo em feridas de extração dental em ratos com diabetes aloxônico. *Bol. Fac. Farm. Odontol. Ribeirão Preto*, v.7, p.47-71, 1970.
- 15 HALAZ, B., PUPP, L. Hormone secretion of the anterior pituitary gland after physical interruption of all nervous pathways to the hypophysiotropic area. *Endocrinology*, v.77, p.553-62, 1965.
- 16 HUTCHINSON, J. S. M. *The endocrine hypothalamus*. London: Academic Press, 1978. p.501.
- 17 JOHANSEN, J. R., GILHUUS-MOE, O. Repair of the post-extraction alveolus in the guinea pig. A histological and autoradiographic study. *Acta Odontol. Scand.*, v.37, n.3, p.249-62, 1969.
- 18 LILLIE, R. D. *Histopathologic technic and practical histochemistry*. New York: McGraw-Hill, 1954.
- 19 LÖE, H. Bone tissue formation. A morphological and histochemical study. *Acta Odontol. Scand.*, v.17, p.311-427, 1959.
- 20 LOPES, O. U., CIPOLLA-NETTO, J., ROCHA E SILVA JÚNIOR, M. Hypothalamic component in pressor response to carotid occlusion in the rat. *Am. J. Physiol.*, v.233, n.2, p.240-7, 1977.
- 21 McCANN, S. M. CNS Control of the pituitary – neurochemistry of hypothalamic releasing and inhibition hormones. In: ADLER, N. T. (Ed.) *Neuroendocrinology reproduction*. London: Plenum Publ., 1981. p.427-49.
- 22 McCANN, S. M. et al. The role of brain peptides in the control of anterior pituitary hormone secretion. In: MOODY, T. W. (Ed.) *Neural and endocrine peptides and receptors*. London: Plenum Publ., 1986. p.89-99.

- 23 McCANN, S. M. et al. The role of brain peptides in the control of anterior pituitary hormone secretion. In: FINK, G., HARMAR, A. J., McKERNS, K. W. (Ed.) *Neuroendocrine molecular biology*. London: Plenum Publ., 1986. p.101-11.
- 24 MOORE, R. Y., BLOON, F. E. Central catecholamine neuron systems anatomy and physiology of the norepinephrine and epinephrine systems. *Annu. Rev. Neurosci.*, v.2, p.113, 1979.
- 25 MYLLARNIEMI, S., LENKO, H. L., PERHEENTUPA, J. Dental maturity in hypopituitarism, and dental response to substitution treatment. *Scand. J. Dent. Res.*, v.86, p.307-12, 1978.
- 26 OKAMOTO, T., RUSSO, M. C. Wound healing following tooth extraction, histochemical study in rats. *Rev. Fac. Odontol. Araçatuba*, v.2, n.2, p.153-69, 1973.
- 27 PIETROKOVSKI, J. Healing of the socket following tooth extraction. *Alpha Omega*, v.60, p.126-9, 1967.
- 28 PIRES-SOUBHIA, A. M., MARTINELLI, C. Processo de reparo alveolar em ratos parotidectomizados: estudo histológico. *Rev. Odontol. UNESP (São Paulo)*, v.18, p.109-18, 1989.
- 29 RAISMAN, G., FIELD, P. M. Anatomical considerations relevant to the interpretation of neuroendocrine experiments. In: MARTINI, L., GANONG, W. F. (Ed.) *Frontiers in neuroendocrinology*. New York: Oxford University Press, 1977. p.3.
- 30 ROBBINS, S. L. *Patologia estrutural e funcional*. 5.ed. Rio de Janeiro: Interamericana, 1975, p.1231-3.
- 31 RUSSO, M. C., OKAMOTO, T., SANTOS-PINTO, R. Parathormone effect on the healing of extraction wounds in rat. Histological study. *Bull. Tokyo Dent. Coll.*, v.10, p.12-8, 1969.
- 32 SALOMÃO, I. I. S., GRANDINI, S. A., OKAMOTO, T. Processo de reparo em feridas em extração dental em ratas ooforectomizadas: estudo histológico. *Rev. Fac. Odontol. Araçatuba*, v.3, p.183-96, 1974.
- 33 SANCHES, M. G. *Influência da gestação sobre a cronologia do processo de reparo em feridas de extração dental em ratas: estudo histológico e bioquímico*. Araçatuba, 1988. Tese (Doutoramento) – Faculdade de Odontologia, Universidade Estadual Paulista.
- 34 SCHINDLER, W. J. Hypothalamic neurohumoral control of pituitary function. *Proc. R. Soc. Med.*, v.55, n.2, p.125-30, 1962.
- 35 SHAFER, G. W. The effect of cortisone on the healing of extraction wounds in the rat. *J. Dent. Res.*, v.33, n.1, p.4-11, 1954.
- 36 SHEEHAN, H. L., SUMMERS, V. K. The syndrome of hypopituitarism. *Q. J. Med.*, v.18, p.319, 1949.
- 37 SHKLAR, G., McCARTHY, P. L. *The oral manifestations of systemic disease*. Boston: Butterworths, 1976. p.171-5.
- 38 SILVA, A. O. *Processo de reparo em feridas de extração dental em ratos: influência da remoção parcial da parede óssea alveolar*. Araçatuba, 1981. Dissertação (Mestrado) – Faculdade de Odontologia, Universidade Estadual Paulista.
- 39 SUBIRANA PITA, J. C. Secreciones internas especialmente en sus relaciones con la odontologia. *An. Esp. Odontostomatol.*, v.34, p.481-510, 1975.
- 40 TELES, J. C. B. Cicatrização alveolar após extração em ratos normais e hipofisectomizados. *An. Fac. Nac. Odontol.*, v.12, p.107-24, 1959.
- 41 VALDRIGHI, L., BOZZO, L., VIZIOLI, M. R. Repair of the post-extraction sockets in marmosets (*Callitrix jacchus*). *Acta Anat.*, v.90, p.523-38, 1974.

Recebido em 12.3.1994.