

# AÇÃO DA CICLOSPORINA SOBRE TRANSPLANTES DENTAIS HOMÓGENOS. ESTUDO HISTOLÓGICO EM RATOS\*

Maurício ZARDO\*\*

Tetuo OKAMOTO\*\*\*

Mário Francisco Real GABRIELLI\*\*\*\*

- RESUMO: Os resultados do estudo sobre o efeito da imunossupressão com ciclosporina sobre transplantes dentários homogêneos permitiram concluir que: a) a ciclosporina foi efetiva na diminuição do infiltrado inflamatório ao nível do conjuntivo da mucosa gengival, do ligamento periodontal e fundo alveolar; b) houve marcante redução na ocorrência de reabsorções cimento-dentinárias e anquilose alvéolo-dental; c) houve deposição cementária sobre superfícies radiculares não reabsorvíveis; d) não foram observadas calcificações semelhantes a tecido ósseo ao nível dos terços médios e apical da polpa dental e e) não se desenvolveram estruturas semelhantes a germes dentais.
- PALAVRAS-CHAVE: Transplante dentário; ciclosporina.

## Introdução

Os transplantes dentais homogêneos são freqüentemente rejeitados pelo organismo receptor. O fenômeno da rejeição ao órgão dentário transplantado pode manifestar-se pelo desaparecimento das estruturas periodontais, isto é, a lâmina dura, o ligamento periodontal e o cimento e pelo aparecimento de uma anquilose, que se apresenta como um contato do osso alveolar com a dentina radicular.<sup>8</sup>

Estudos histológicos de dentes transplantados, entre animais geneticamente idênticos ou não e também em animais onde a resposta imunológica foi suprimida ou intensificada, mostraram uma desconcertante exibição de alterações que variam desde a destruição quase total até o reparo.<sup>1</sup>

---

\* Resumo da Tese de Doutorado – Área de Cirurgia e Traumatologia Buco-Maxilo-Facial – Faculdade de Odontologia – UNESP – 16015-050 – Araçatuba – SP.

\*\* Departamento de Cirurgia – Faculdade de Odontologia – UEPG – 84073-171 – Ponta Grossa – PR.

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

\*\*\*\* Departamento de Diagnóstico e Cirurgia – Faculdade de Odontologia – UNESP – 14801-903 – Araraquara – SP.

De acordo com Boyne,<sup>3</sup> três procedimentos podem ser empregados com a finalidade de inibir os problemas de incompatibilidade tecidual entre doador e receptor: modificação do a ser implantado por radiação; congelamento e atenuação da resposta imune dos transplantes pelos meios de estocagem.

A ciclosporina é um novo agente imunossupressor aprovado pela "Food and Drug Administration" para uso em transplante de órgãos em humanos.<sup>18</sup> O tratamento com a ciclosporina tem levado à prolongada sobrevivência de enxertos em uma variedade de espécies, incluindo camundongos, ratos, coelhos, cães, porcos e primatas.<sup>9</sup> Isolada em 1976 por Borel,<sup>2</sup> a partir de fungos do solo (*Tolypocladium inflatum Gans*), foi primeiramente considerada um medicamento antifúngico, tendo, em seguida, comprovada atividade imunossupressora corroborada em modelos experimentais. Tendo em vista a inexistência de trabalhos, sobre o emprego dessa droga em transplantes dentais, julgamos oportuna a avaliação experimental de transplantes dentais homogêneos em ratos submetidos à ação da ciclosporina.

## Material e método

Para o presente estudo foram utilizados 36 ratos albinos (*Rattus norvegicus, albinus, Wistar*), machos, com peso corporal entre 190 e 210 gramas.

No Grupo I, denominado controle, os 18 animais receberam uma injeção diária de 0,4 ml de solução NaCl a 0,9% (CME), via intraperitoneal, a qual iniciou-se 48 horas antes do transplante e prosseguiu durante todo o período experimental.

No Grupo II, denominado tratado, os 18 animais receberam uma injeção diária de solução de ciclosporina, via intraperitoneal, que correspondeu a uma dose de 10 mg/kg de peso, a qual iniciou-se 48 horas antes do transplante e prosseguiu diariamente durante todo o período experimental. A solução de ciclosporina foi obtida pela diluição de uma ampola de 1 ml contendo 50 mg do concentrado (SANDIMMUN, Laboratório SANDOZ S. A.) em 9 ml de solução fisiológica a 0,9%.

Cada animal, simultaneamente, atuou como doador e receptor, dentro do grupo experimental ao qual pertenceu. Os animais foram anestesiados com Thionembutal (ABBOTT, Laboratório do Brasil Ltda.), de acordo com o seu peso corporal, e tiveram um sulco confeccionado, por meio de disco de carborundum, junto à margem cervical dos incisivos superiores esquerdos.

Os incisivos superiores direitos de cada animal foram extraídos com instrumental adaptado para este fim, lavados rapidamente com solução NaCl a 0,9% medidos em placa milimetrada<sup>21</sup> e transplantados para alvéolos homogêneos, receptores de dimensões similares aos doadores. Os dentes transplantados foram fixados ao incisivo superior esquerdo por amarra com fio de Poliéster (Mersilene, Ethicon) nº 4-0, por 48 horas, a qual apoiou-se no sulco pré-confeccionado.

Os animais receberam uma dose de 16.000 U. I. de Penicilina G. Benzatina (Laboratório Fontoura Wyeth), via intraperitoneal, imediatamente após o transplante dental.

Durante o período experimental os animais foram alimentados com ração sólida triturada, exceto nas primeiras 24 horas após o transplante, e água *ad libitum*. Os animais foram sacrificados, por inalação de éter sulfúrico, em número de 6 aos 10, 30 e 60 dias pós-operatório.

As peças foram obtidas por incisão, com bisturi de lâmina fixa, no plano sagital mediano e por um corte com tesoura reta, passando na altura da face distal dos molares, o que possibilitou a obtenção da hemimaxila com o dente transplantado, da qual, com o auxílio de uma tesoura, todo o tecido mole excedente foi eliminado.

As peças foram fixadas com formalina a 10% e descalcificadas em solução de citrato de sódio a 20% e ácido fórmico a 50%, em partes iguais.<sup>12</sup> A seguir as peças foram incluídas em parafina. Dos blocos obtidos, foram feitos cortes semi-seriados com 6 µm de espessura e corados com hematoxilina e eosina para estudo histomorfológico.

## Resultado

Os resultados obtidos foram descritos em função dos períodos pós-operatórios envolvendo as seguintes estruturas: mucosa gengival, ligamento periodontal, cimento e dentina, parede alveolar, polpa dental, papila dental e órgão do esmalte e fundo do alvéolo.

### 10 dias

*Grupo I* (controle) – O epitélio da mucosa gengival no lado lingual, com exceção de um caso, encontra-se aderido à superfície cementária. O tecido conjuntivo subjacente, bem vascularizado, exibe moderado número de linfócitos e raros polimorfonucleares neutrófilos.

O ligamento periodontal é bem vascularizado e rico em fibroblastos notadamente junto aos terços médio e apical e não se observa o limite entre o tecido conjuntivo do animal doador e do hospedeiro (Figura 1). Ao longo de toda a extensão, o tecido conjuntivo exibe moderado número de linfócitos e plasmócitos. Em alguns pontos o espaço do ligamento sofre estreitamento ocasionado pela neoformação óssea a partir da parede óssea alveolar.

O cimento e a dentina mostram-se aparentemente íntegros em quatro espécimes. Em um dos espécimes observam-se pequenos pontos de reabsorção cimento-dentinária ao nível do terço médio (Figura 1) e cervical. No outro animal, evidenciam-se áreas mais extensas de reabsorção ativa ao nível do terço cervical.

A parede óssea alveolar mostra discretas áreas de reabsorção e neoformação óssea ao nível dos terços médio e cervical.

A polpa dental ao nível dos terços cervical e médio mostra sinais de degeneração, exibindo fibroblastos com núcleos picnóticos. Já junto ao terço apical, próximo à papila encontra-se com aparente vitalidade.

Em alguns pontos, a papila dental é parcialmente substituída por massas mineralizadas amorfas (Figura 2).

Junto ao fundo do alvéolo evidencia-se elevado número de linfócitos e macrófagos ao lado de fibroblastos e capilares neoformados (Figura 3).

*Grupo II (tratado)* – Em dois espécimes o epitélio da mucosa gengival acha-se aderido à superfície cementária e nos demais casos, afastado do cimento. O epitélio em ambos os casos situa-se abaixo do limite esmalte-cimento.

O tecido conjuntivo subjacente mostra discreto número de linfócitos.

O ligamento periodontal é caracterizado por tecido conjuntivo bem vascularizado e rico em fibroblastos ao longo dos terços médio e apical. Não se observa o limite entre o ligamento periodontal do animal doador e do receptor (Figura 4).

O cimento e a dentina em três espécimes mostram-se aparentemente íntegros. Nos demais casos, notam-se pequenos pontos de reabsorção ora no terço médio ora no terço cervical em presença de células multinucleadas.

A parede óssea lingual mostra pequenas áreas de reabsorção e neoformação óssea.

O órgão do esmalte acha-se ausente em todos os espécimes e na papila dental pode ser evidenciada pequena quantidade de massas mineralizadas amorfa.

No fundo do alvéolo observa-se a presença de tecido conjuntivo neoformado bem vascularizado (Figura 5) e rico em fibroblastos ao lado de alguns macrófagos e raros linfócitos. Junto à parede óssea notam-se pequenas espículas ósseas neoformadas.

### **30 dias**

*Grupo I (controle)* – Decorridos 30 dias, o epitélio acha-se em contato com a superfície cementária com aderência sempre acima da crista óssea alveolar. O conjuntivo subjacente mostra maior quantidade de fibras colágenas e discreto número de linfócitos.

O ligamento periodontal mostra um tecido conjuntivo mais desenvolvido, com menor número de células (Figura 6) e fibras colágenas dispostas paralelamente à superfície radicular. Em alguns pontos observa-se a organização destas fibras de forma oblíqua. Comparando ao estágio anterior, nota-se maior quantidade de tecido ósseo no espaço do ligamento periodontal.

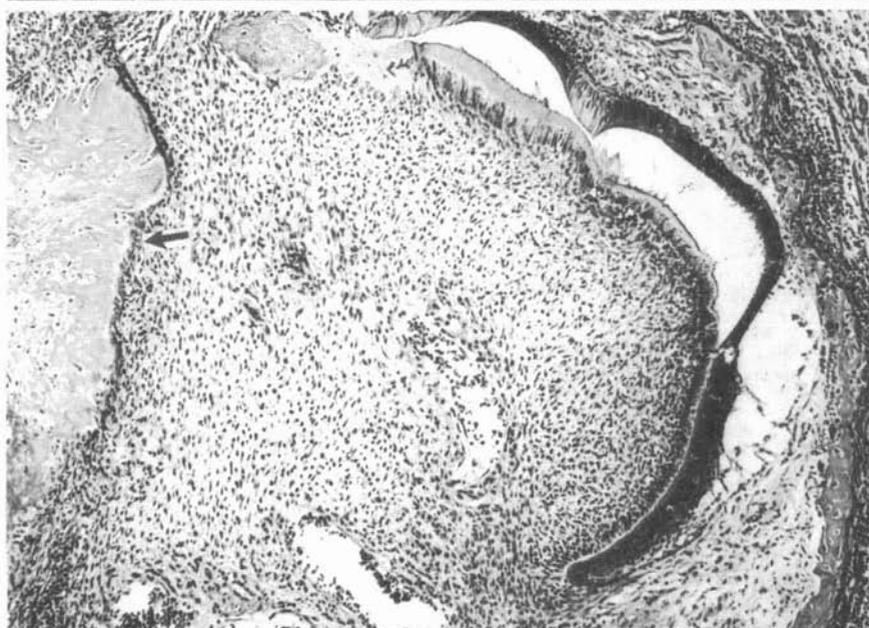
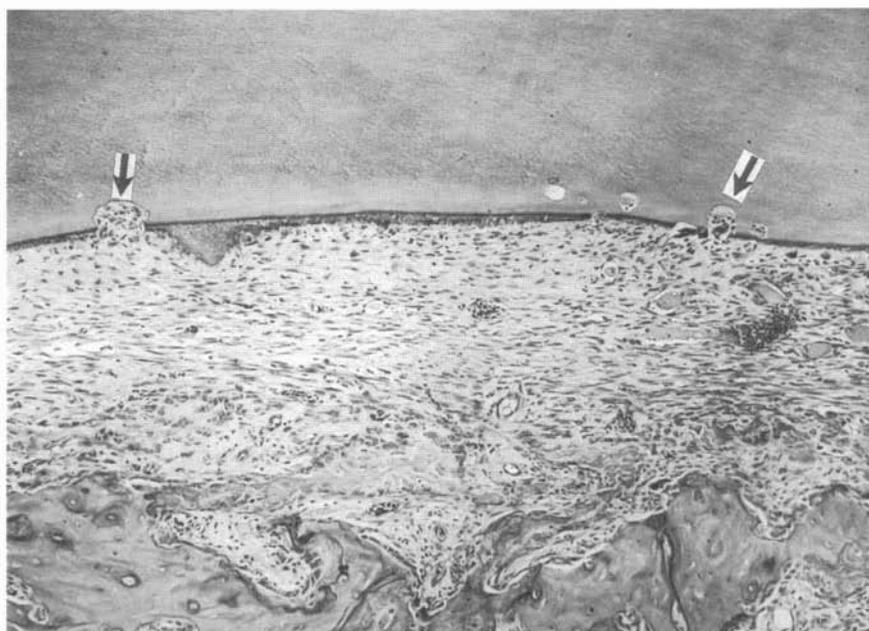


FIGURA 1 - 10 dias. Ligamento periodontal ao nível do terço médio, exibindo boa vascularização e grande número de fibroblastos. Cimento e dentina com pequenas áreas de reabsorção (setas). H/E 63x.

FIGURA 2 - 10 dias. Grupo I - Junto ao ápice, no lado vestibular, evidencia-se massas mineralizadas amorfas (seta). H/E 63x.

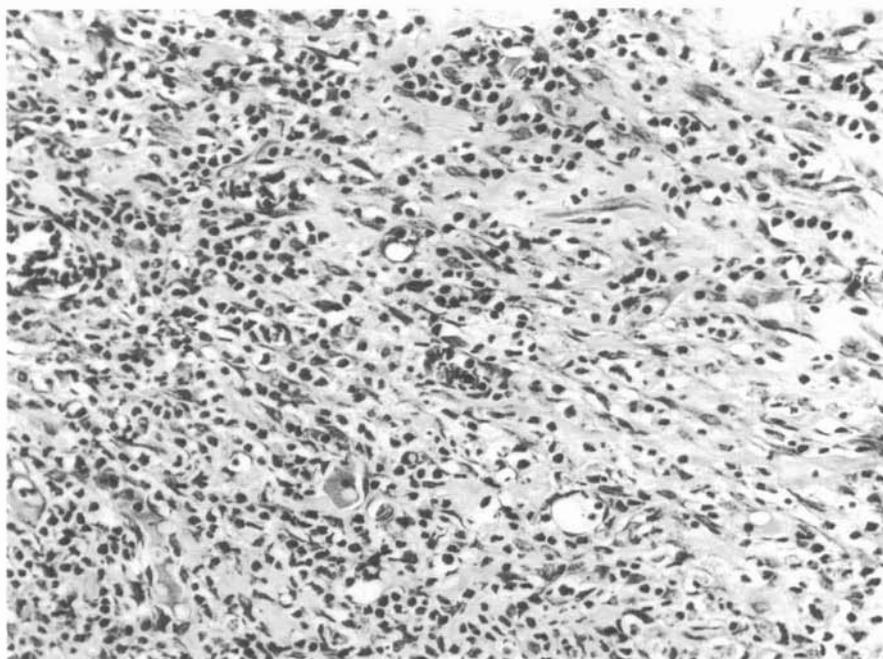


FIGURA 3 - 10 dias. Grupo I - Fundo do alvéolo exibindo elevado número de linfócitos. H/E 160x.

FIGURA 4 - 10 dias. Terço apical da raiz mostrando ligamento periodontal com fibras colágenas orientadas paralelamente à superfície cementária. H/E 160x.



FIGURA 5 - 10 dias. Grupo II - Presença de tecido conjuntivo neoformado bem vascularizado e rico em fibroblastos. H/E 63x.

FIGURA 6 - 30 dias. Grupo I - Ligamento periodontal ao nível do terço médio mostra-se bem desenvolvido. H/E 63x.

O cemento e a dentina mostram em três espécimes, áreas de reabsorção dentinária ativa com presença de células multinucleadas (Figura 7), envolvendo o terço cervical ou médio.

A parede óssea alveolar apresenta poucas áreas de reabsorção, notando-se maior quantidade de tecido ósseo neoformado, invadindo o espaço do ligamento periodontal.

A polpa dental mostra as mesmas características observadas no estágio anterior. O órgão do esmalte e parte da papila dental destacam-se do restante do dente e dão origem a uma estrutura semelhante a germe dental (Figura 8).

Junto ao fundo do alvéolo, o infiltrado inflamatório é menos intenso quando comparado ao estágio anterior. Em alguns casos observa-se a presença de pequenas trabéculas ósseas junto às paredes laterais.

*Grupo II (tratado)* – O epitélio da mucosa gengival encontra-se aderido à superfície cementária, acima da crista óssea alveolar, e o tecido conjuntivo apresenta as mesmas características observadas no estágio anterior.

O ligamento periodontal mostra um tecido conjuntivo mais organizado com os fibroblastos e fibras colágenas orientadas obliquamente à superfície cementária (Figura 9). Ao nível do terço cervical dispõem-se, entretanto, paralelamente a mesma superfície. Notam-se, ainda, raros linfócitos ou plasmócitos.

O cemento e a dentina apresentam-se aparentemente íntegros em quatro espécimes. Em alguns pontos nota-se a disposição de cemento sobre a superfície não reabsorvida (Figura 9).

A parede alveolar mostra discreta neoformação óssea, porém o espaço do ligamento periodontal mantém uma espessura uniforme.

A polpa dental apresenta as mesmas características morfológicas observadas no Grupo I.

O órgão do esmalte acha-se ausente em todos os espécimes, e a papila dental restringe-se a pequena porção junto ao ápice do dente.

Junto ao fundo do alvéolo observa-se maior quantidade de tecido ósseo neoformado quando comparado ao estágio anterior. O tecido conjuntivo sem diferenciação óssea exibe feixes de fibras colágenas e moderado número de histiócitos.

## **60 dias**

*Grupo I (controle)* – O epitélio da mucosa gengival mostra as mesmas características observadas no estágio anterior.

O ligamento periodontal, na maioria dos espécimes, mostra o tecido conjuntivo com elevado número de linfócitos ao lado de alguns plasmócitos e histiócitos. Nota-se também a presença de tecido ósseo neoformado no espaço que atinge, em alguns pontos, a superfície dentinária (Figura 10).

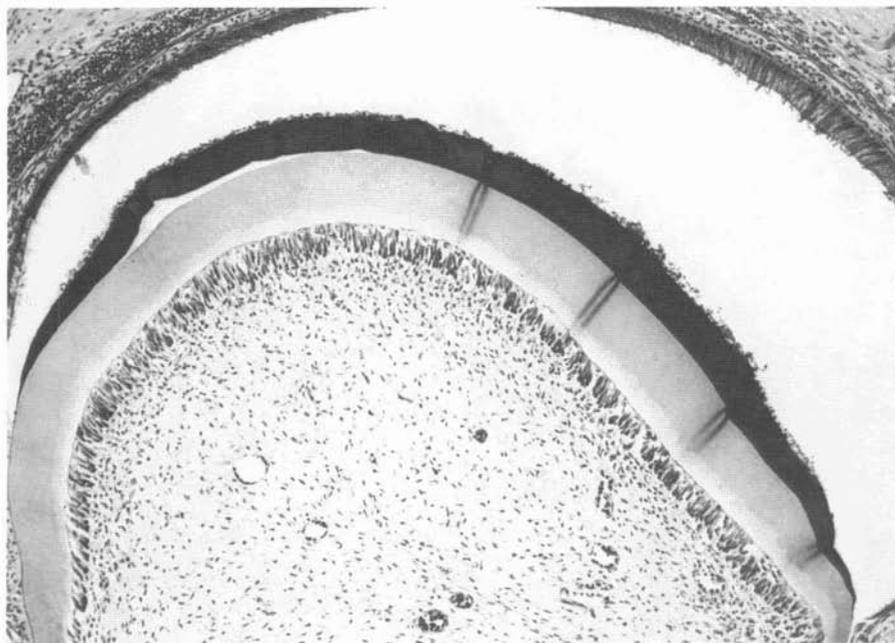
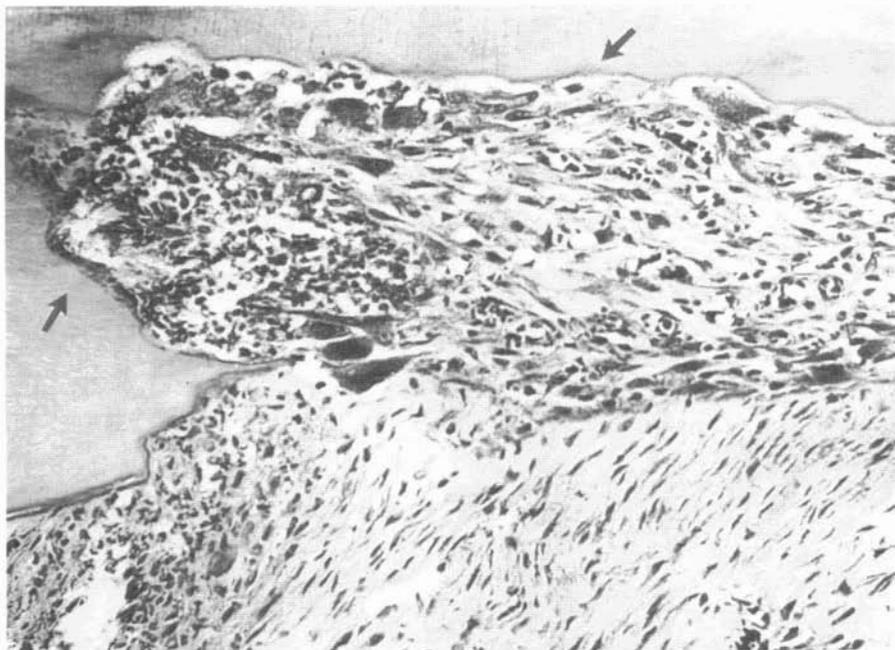


FIGURA 7 - 30 dias. Grupo I - Terço médio da raiz em que era evidente uma reabsorção ativa bastante profunda (setas). H/E 160x.

FIGURA 8 - 30 dias. Grupo I - Presença de estrutura semelhante ao germe dental. H/E 63x.

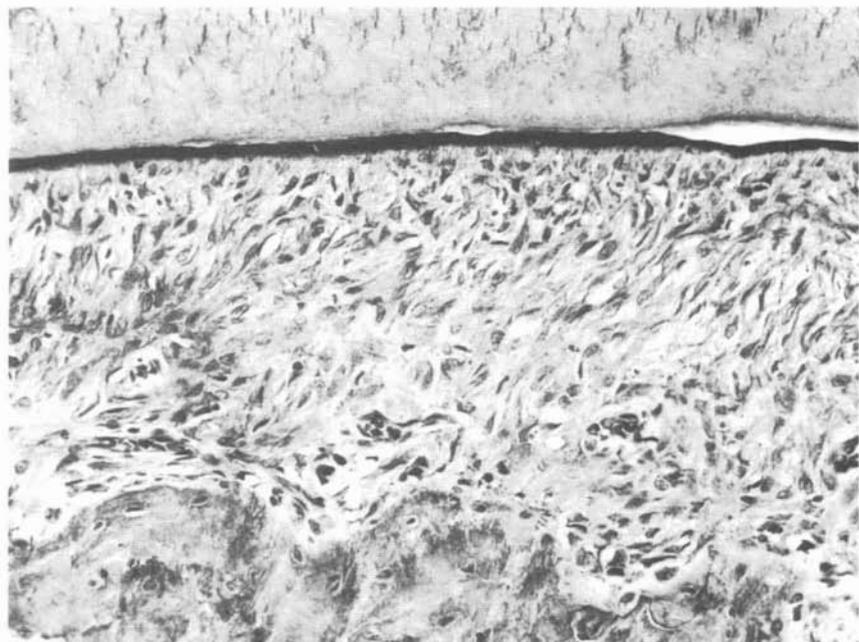


FIGURA 9 - 30 dias. Grupo II - Áreas junto ao terço médio, em que as fibras do ligamento mostram uma disposição oblíqua à superfície cementária. H/E 160x.

FIGURA 10 - 60 dias. Grupo I - Terço médio da raiz exibindo tecido ósseo neoformado no espaço do ligamento periodontal. H/E 63x.

O cimento e a dentina em alguns pontos mostram áreas de reabsorção que se acha preenchida por tecido ósseo neoformado. Em outros nota-se a presença de cimento neoformado.

A parede alveolar evidencia a posição óssea ocupando parcialmente o espaço do ligamento periodontal. Em alguns pontos o tecido ósseo preenche as lacunas ocasionadas pela reabsorção dentinária.

A polpa dental junto aos terços médio e apical encontra-se substituída por estrutura mineralizada com características de tecido ósseo.

Na porção terminal do terço apical, observam-se estruturas semelhantes a germes dentais (Figura 11).

Junto ao fundo alvéolo, nota-se ainda moderado número de linfócitos e aumento da quantidade de tecido ósseo neoformado.

*Grupo II* (tratado) – O epitélio da mucosa gengival mostra as mesmas características observadas no estágio anterior.

O ligamento periodontal é representado por tecido conjuntivo rico em fibras colágenas. Ao longo dos terços médio e apical, estas fibras se orientam obliquamente à superfície radicular (Figura 12), enquanto ao nível do terço cervical a disposição das fibras é paralela à mesma superfície.

O cimento e a dentina apresentam, em quatro espécimes, aparente integridade, notando-se em diversos pontos uma deposição cementária (Figura 12).

O tecido ósseo alveolar mostra praticamente as mesmas características observadas no período anterior, o mesmo ocorrendo com a polpa dental.

Junto ao ápice dental nota-se maior quantidade de massas mineralizadas quando comparado ao grupo anterior.

O fundo do alvéolo encontra-se parcialmente ocupado por tecido ósseo neoformado (Figura 13), notando-se, nas proximidades, tecido conjuntivo rico em fibras colágenas.

## Discussão

No presente estudo observou-se a proliferação do epitélio da mucosa gengival em direção ao *fundus* alveolar. Esta ocorrência é constante em reimplantes e transplantes de dentes com crescimento contínuo.<sup>11,14,16,18</sup>

A aderência epitelial, em posição mais apical que a habitual, propicia a formação de bolsas profundas, permitindo o acúmulo de alimentos e bactérias nessa região, o que poderia explicar, em parte, a persistência do processo inflamatório no tecido conjuntivo subjacente, como observado nos animais do Grupo I. A migração epitelial em direção ao *fundus* alveolar pode relacionar-se aos fenômenos inflamatórios do tecido conjuntivo,<sup>4,13,18,19</sup> ou aos traumas cirúrgico e mastigatório, este em decorrência da parada de crescimento dental.<sup>14,17</sup>

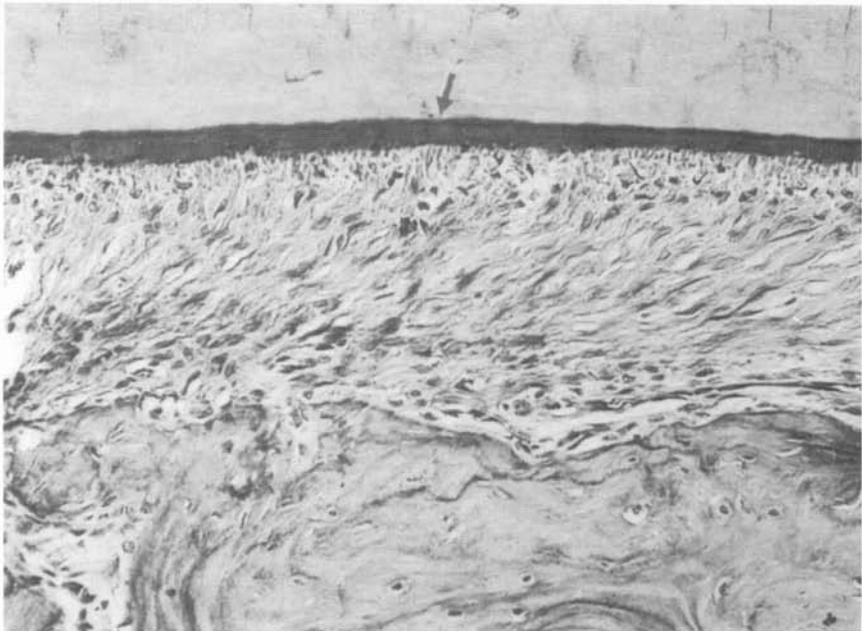


FIGURA 11 - 60 dias. Grupo I - Aglomerado de estruturas semelhantes a germes dentais junto à porção terminal do terço apical (setas). H/E 63x.

FIGURA 12 - 60 dias. Grupo II - Terço apical da raiz mostrando as fibras do ligamento periodontal com disposição oblíqua à superfície cementária. Notar a deposição cementária (seta). H/E 160x.



FIGURA 13 – 60 dias. Grupo II – Fundo do alvéolo ocupado parcialmente por tecido ósseo neoformado. H/E 63x.

No grupo tratado, diferentemente do grupo controle, observou-se proliferação menos acentuada do epitélio em direção apical, situando-se ao nível do terço médio do alvéolo. A ação da ciclosporina, diminuindo consideravelmente o processo inflamatório pode estar relacionada a este achado.

As alterações histológicas observadas ao nível do ligamento periodontal dos animais do grupo controle variaram, desde a presença de fibras colágenas orientadas paralelamente à superfície radicular, até a ocorrência de infiltrado mononuclear e tecido conjuntivo pouco organizado. A disposição das fibras colágenas, paralelamente à superfície radicular pode relacionar-se à falta de função do dente,<sup>7</sup> embora as evidências indiquem que a diminuição ou quase ausência do infiltrado celular inflamatório possa, de algum modo, ter favorecido a organização conjuntiva e a reinserção oblíqua ou perpendicular das fibras, como observamos nos animais tratados com ciclosporina.

A resposta inflamatória ao nível do ligamento periodontal pode ter estimulado a ocorrência das reabsorções cemento-dentinárias, pois estas foram muito menos intensas no grupo imunossuprimido, onde a ação da ciclosporina caracterizou-se pela marcante redução do infiltrado inflamatório.

A anquilose alvéolo-dental encontrada nos animais do grupo controle parece ser uma constante em transplantes dentais.<sup>6,10</sup> No grupo tratado, diferentemente do controle, observamos uma discreta neoformação óssea ao nível do ligamento periodontal, que se manteve com espessura uniforme. A ação da ciclosporina pode ter ocorrido no sentido de bloquear a diferenciação de células osteoprogenitoras em osteoblastos.

Os sinais degenerativos, vistos ao nível dos terços cervical e médio da polpa dental, em ambos os grupos experimentais, relacionam-se à falta de nutrição pela dificuldade de recanalização do suprimento sanguíneo ou da transudação plasmática, devido ao comprimento do canal radicular, proporcionalmente bastante longo em relação à abertura apical.<sup>20</sup>

No grupo controle foram observadas formações mineralizadas, provavelmente decorrentes de alterações metabólicas provocadas pelo trauma.<sup>5,11,15</sup> Nos animais imunossuprimidos não observamos a ocorrência destas calcificações pulpares, o que nos leva a supor ação da ciclosporina, diminuindo a intensidade do processo inflamatório ou bloqueando a ação das células responsáveis pela síntese da osteodentina.

A presença de estruturas semelhantes a germes dentais, junto à porção terminal do terço apical nos animais do grupo controle, está relacionada ao trauma cirúrgico. Entretanto, o que chamou a atenção foi a ausência constante de estruturas semelhantes a germes dentais nos animais tratados com a ciclosporina. A droga parece ter exercido sua ação sobre as células mesenquimais indiferenciadas da papila dental, evitando a indução sobre outras células e inibindo a formação de osso, cimento, dentina e esmalte.

A presença de células imunocompetentes no fundo do alvéolo, dos animais do grupo controle, reflete uma reação do hospedeiro aos antígenos de histocompatibilidade existentes no dente transplantado. Nos animais tratados com a ciclosporina, a reparação ao nível do *fundus* alveolar foi mais satisfatória, reflexo da menor resposta inflamatória local.

## **Conclusão**

Os resultados obtidos permitem apresentar as seguintes conclusões em relação ao grupo tratado:

- a ciclosporina foi efetiva na diminuição do infiltrado inflamatório ao nível do conjuntivo da mucosa gengival, do ligamento periodontal e fundo alveolar;
- houve uma marcante redução na ocorrência de reabsorções cimento-dentinárias e anquilose alvéolo-dental;
- houve deposição cementária sobre superfícies radiculares não reabsorvidas;
- não observamos calcificações ao nível dos terços médio e apical da polpa dental nos animais tratados;
- não se desenvolveram estruturas semelhantes a germes dentais nos animais tratados.

ZARDO, M., OKAMOTO, T., GABRIELLI, M. F. R. Effects of cyclosporin on homogenous dental transplants. Histologic study in rats. *Rev. Odontol. UNESP (São Paulo)*, v.25, n.2, p.357-372, 1996.

- **ABSTRACT:** Thirty-six male albino rats were used to study the effect of cyclosporin on homogenous tooth transplantation. The animals were divided into two groups. The animals in Group I received homogenous transplantation of the right upper incisor and daily intraperitoneal injections of 0,4 ml of saline. The animals in Group II received the same surgical procedures and a daily intraperitoneal injection of a cyclosporin solution (10 mg/kg of body weight/day). The animals were sacrificed after 10, 30 and 60 days. Histological results showed that cyclosporin induced a marked reduction on the occurrence of inflammatory root resorption. The resorption areas that did occur were repaired by newly formed cement. Calcified masses in the dental pulp were not observed in the treated group. Dental germ-like structures were absent at the apical region in the treated group.
- **KEYWORDS:** Dental transplantation; cyclosporine.

## Referências bibliográficas

- 1 ATKINSON, M. E. Histopathological and immunological aspects of tooth transplantation. *J. Oral. Pathol.*, v.7, p.43-61, 1978.
- 2 BOREL, J. F. et al. Biological effects of cyclosporin A: a new antilymphocytic agent. *Agents Actions*, v.6, p.468-75, 1976.
- 3 BOYNE, P. J. Transplantation, implantation and grafts. *Dent. Clin. North Am.*, v.15, p.433-53, 1971.
- 4 BUTCHER, E. O., VIDAIR, R. V. Periodontal fiber reattachment in replanted incisors of the monkey. *J. Dent. Res.*, v.34, p.569-76, 1955.
- 5 CARVALHO, A. C. P., OKAMOTO, T. *Cirurgia bucal: fundamentos experimentais aplicados à clínica*. São Paulo: Médica Panamericana. 1987, p.157.
- 6 CARVALHO, A. C. P. et al. Ressecção da papila dental de incisivos de ratos. Estudo clínico e histológico. *Rev. Bras. Pesq. Med. Biol.*, v.5, p.181-8, 1972.
- 7 CAHN, S. A. Disuse atrophy of the periodontium in mice. *Arch. Oral. Biol.*, v.10, p.909-19, 1965.
- 8 CHAUVIN, P. et al. Essai, d'une thérapeutique anti-rejet dans le cas d'une homogreffe de dent humaine: la thyrocalcitonine par voie trans-dentino-pulpaire. Résultats et évolution radiologique: une méthode de stabilisation du rejet? *Rev. Stomatol. Chir. Maxillo-fac.*, v.82, p.57-65, 1981.
- 9 DALEY, T. D., WYSOCKI, G. P. Cyclosporine therapy. Its significance to the periodontist. *J. Periodontol.*, v.55, p.708-12, 1984.
- 10 LEITE, M. C. *Transplante homogêneo de dentes com e sem tratamento endodôntico com hidróxido de cálcio, após estocagem em glicerina. Estudo histológico em ratos*. Araçatuba, 1985. 62p. Tese (Doutorado) – Faculdade de Odontologia, Universidade Estadual Paulista.

- 11 MARCANTONIO, E. *Reimplantes de incisivos de ratos (Rattus norvegicus). Contribuição para o estudo.* Araraquara, 1966. 48p. Tese (Doutorado) – Faculdade de Odontologia, Universidade Estadual Paulista.
- 12 MORSE, A. Formic acid-sodium citrate decalcification and butyl alcohol dehydration of teeth and bones for sectioning in paraffin. *J. Dent. Res.*, v.24, p.143-53, 1945.
- 13 MYERS, H. I., FLANAGAN, V. Long range postoperative evaluation of transplanted hamster second molars. *J. Oral. Surg. Anesth. Hosp. D. Serv.*, v.17, p.22-9, 1959.
- 14 OKAMOTO, T. *Reimplante de incisivos de ratos após ressecção da papila dental e órgão do esmalte. Estudo histológico.* Araçatuba, 1973. 47p. Tese (Livre-Docência) – Faculdade de Odontologia, Universidade Estadual Paulista.
- 15 OKAMOTO, T. et al. Behavior of dental and surrounding structures following dental papillary injury. A histological study in rats. *J. Nihon Univ. Sch. Dent.*, v.13, p.126-32, 1971.
- 16 RAMALHO, A. C. Transplantes homógenos de incisivos de ratos em alvéolos dentais. *Rev. Fac. Farm. Odontol. Araraquara*, v.2, p.253-75, 1968.
- 17 RAMALHO, A. C., SABBAG, Y., ACETOZEM, P. A. Estudo das alterações teciduais dos transplantes homógenos de dentes de crescimento contínuo. *Rev. Fac. Farm. Odontol. Araraquara*, v.3, p.191-214, 1969.
- 18 RAMALHO, A. C. et al. Transplantes homógenos de dentes de crescimento contínuo com a cavidade pulpar obturada. *Rev. Fac. Farm. Odontol. Araraquara*, v.6, p.173-82, 1972.
- 19 WAERHAUG, J. Observations on replanted teeth plated with gold foil. *Oral. Surg. Oral Med. Oral Pathol.*, v.9, p.780-91, 1956.
- 20 ZANETTA BARBOSA, D. *Reimplante de dentes com superfície radicular tratada com trifosfato de adenosina. Estudo histológico em ratos.* Araçatuba, 1988. 106p. Dissertação (Mestrado) – Faculdade de Odontologia, Universidade Estadual Paulista.