

Influência da pasta de Ascorbosilane C a 5% no processo de reparação alveolar em ratos

Influence of the 5% ascorbosilane c paste on rats extraction wound healing.

Wilson Roberto POI*
Renata Santos BGAVENTURA**
Sônia Regina PANZARINI*
Camila Scarin BEZERRA* **
Graziela Garrido MORI****

RELEVÂNCIA CLÍNICA

As exodontias ainda são muito freqüentes na clínica odontológica e algumas de suas complicações são bastante desconfortáveis tanto para o paciente quanto para o profissional. Com isso, a busca de um material que possa favorecer o processo de reparo alveolar é a tônica deste trabalho de pesquisa.

RESUMO

O processo de reparo alveolar é um excelente campo para o desenvolvimento de pesquisas testando vários medicamentos, tais como as vitaminas A e D3, B1, B6 e B12. A vitamina C por ser uma molécula ácida, pH de 2 a 3, essencial para a vitalidade tecidual, integridade epitelial, síntese de colágeno, atividade eritropoiética, absorção de ferro, e ainda não ter sido testada com esse propósito, despertou o interesse para a sua utilização. Assim, é proposta deste trabalho avaliar a influência da pasta composta por Ascorbosilane C a 5% (que é uma forma mais estável da vitamina C) e carboximetilcelulose sobre o processo de reparo alveolar em ratos. Foram utilizados 45 ratos que tiveram o incisivo superior direito extraído, originando os grupos: I - controle; II - preenchimento do alvéolo com carboximetilcelulose; III - preenchimento do alvéolo com uma pasta composta por Ascorbosilane C a 5% e carboximetil-celulose. Aos 6, 15 e 28 dias pós-operatórios, cinco animais de cada grupo foram sacrificados. Os espécimes obtidos foram processados e os cortes corados pela hematoxilina e eosina (H.E.) para análise em microscópio óptico e análise quantitativa. Os resultados permitem concluir que o Ascorbosilane C a 5% associado à carboximetilcelulose não interferiu na cronologia normal do processo de reparo em alvéolos de ratos.

PALAVRAS-CHAVE

Cicatrização de feridas; extração dentária; ácido ascórbico.

INTRODUÇÃO

O processo de reparo alveolar é constituído por um conjunto de reações teciduais desencadeadas no interior do alvéolo dental logo após a realização da exodontia, objetivando o preenchimento com tecido ósseo do espaço deixado no alvéolo. Esse processo apresenta a mesma seqüência do reparo ósseo em outras regiões, porém mostra algumas peculiaridades¹, dentre elas, o fato de se diferenciar das outras cavidades ósseas por ser virtual e forrada por tecido conjuntivo⁹. Assim, o remanescente do ligamento periodontal responde desfavoravelmente quando em contato com materiais que, em outras regiões, não traduziram quaisquer reações^{2,3}.

Muitos medicamentos, topicamente aplicados, foram testados, tais como as vitaminas A e D3⁴, B1⁵, B6⁶ e B12⁷, com o objetivo de analisar a sua interferência nesse processo de reparo, além de atitudes preventivas que indicam claramente a preocupação dos cirurgiões-dentistas com relação ao conforto dos pacientes no pós-operatório de extrações dentais⁸.

A vitamina C, também denominada de ácido ascórbico, é uma molécula ácida, pH de 2 a 3, possui grande atividade oxidadora, derivada de açúcares (hexoses) e essencial para a vitalidade tecidual. Suas funções são muitas, porém pouco conhecidas, como integridade epitelial¹, síntese de colágeno, atividade eritropoiética¹, absorção de ferro¹² e interfere na função dos leucócitos¹³ e osteoblastos⁹.

O ácido ascórbico é altamente instável e reativo quando em contato com a água, oxigênio e pH alcalino. A luz e a temperatura também aceleram sua degradação¹⁴. Por sua vez, o Ascorbosilane C é uma molécula estável, onde o ácido ascórbico se apresenta firmemente ligado à estrutura do silanol, mantendo suas propriedades reestruturantes, óxido-redutoras e com acentuado efeito regenerador devido a sua ação sobre a síntese do colágeno,

* Professores Assistentes Doutores do Departamento de Cirurgia e Clínica Integrada (Disciplina de Clínica Integrada) da Faculdade de Odontologia de Araçatuba -UNESP.

** Cirurgião-dentista estagiária da Disciplina de Clínica Integrada e ex-bolsista CNPq-PIBIC.

*** Aluna do 4.º ano da Faculdade de Odontologia de Araçatuba -UNESP e Bolsista CNPq-PIBIC.

**** Aluna do curso de Pós-Graduação em Endodontia (Mestrado) da Faculdade de Odontologia de Bauru -USP.

além de possuir uma ação maximizada em relação ao ácido ascórbico puro.*

Assim, parece válida a análise do processo de reparo alveolar submetido à ação de uma pasta contendo Ascorbossilane C a 5% e carboximetilcelulose como veículo, por meio de cortes histológicos, em ratos.

MATERIAL E MÉTODOS

Para o presente trabalho foram utilizados 45 ratos (*Rattus norvegicus*, albinus, Wistar) machos, com peso entre 250 a 300 gramas.

Os animais foram anestesiados por via intraperitoneal com pentobarbital sódico a 3% (Fontoura Wyeth S.A.) na dosagem de 50mg por quilograma de peso. Posteriormente realizou-se a sindesmotomia, luxação e extração do incisivo superior direito com auxílio de instrumental especialmente adaptado¹⁸.

A partir desse ponto, três Grupos experimentais, com 15 animais em cada um, foram constituídos: Grupo I: controle; Grupo II: preenchimento do alvéolo com carboximetilcelulose; Grupo III: preenchimento do alvéolo com uma pasta composta por Ascorbossilane C a 5% (Ionquímica) e carboximetilcelulose.

As pastas foram previamente manipuladas de forma a obter-se uma consistência de gel. Foram embaladas em tubos hermeticamente fechados e guardados em ambiente refrigerado e sem luminosidade. Minutos antes da intervenção, essas pastas foram acondicionadas em seringa Luer plástica descartável de 5ml (Becton Dickinson Indústrias Cirúrgicas Ltda.) e com o auxílio de agulhas hipodérmicas (25X8), pré-curvadas e sem bisel, foram levadas para o interior do alvéolo. Em seguida os excessos foram removidos com gaze estéril.

Aos 6, 15 e 28 dias pós-operatórios, cinco animais de cada grupo foram sacrificados por injeção excessiva de solução anestésica e os espécimes obtidos foram então fixados em solução de formalina a 10% por 24 horas e descalcificados em solução de citrato de sódio e ácido fórmico em partes iguais¹⁶. Após a descalcificação foram incluídos em parafina e realizados cortes longitudinais semi-seriados com 6 micras de espessura. Os cortes assim obtidos foram corados pela hematoxilina e eosina (H.E.) para análise em microscópio

óptico. Para a análise histológica utilizou-se um microscópio óptico binocular JENAMED 2 (Carl-Zeiss), com aumento original de 50X.

Os resultados foram obtidos a partir da análise qualitativa e quantitativa dos espécimes. Para a análise quantitativa foi utilizado o software ImageLab 2000 (Diracom 3), a partir da análise de sete lâminas de cada animal, em cada um dos três grupos experimentais. Nesses cortes foram selecionados dez campos, sendo três no terço apical, quatro no médio e três no cervical, totalizando trezentos e cinquenta campos em cada um dos três grupos experimentais.

Os passos para a realização da análise histométrica foram os seguintes: (1) captura da imagem pelo software VideoCap por meio de uma câmara de vídeo acoplada ao computador e transferência para o software ImageLab 2000 (Softium Informática Ltda - ME), utilizando os comandos copiar e colar; (2) utilização da ferramenta selecionar regiões, demarcando as trabéculas ósseas no interior do alvéolo; (3) acionamento do comando cálculo de regiões; (4) transformação de pixels em micras por meio da escala previamente calibrada; (5) e obtenção da planilha de cálculos, com os valores numéricos referentes à área de tecido ósseo neoformado.

De acordo com os recursos do programa, os dados correspondem à porcentagem e valores numéricos das trabéculas ósseas com relação à área total da imagem capturada, expressos em micras ao quadrado.

Os dados obtidos foram submetidos a análise estatística utilizando-se o teste paramétrico análise de variância para os fatores de variação grupo e tempo, com o auxílio do software GMC (versão 7.7) desenvolvido no Departamento de Estomatologia da FORP-USP pelos Professores Drs. Geraldo Maia Campos e Miguel Angel Sala Di Matteo, em linguagem Basic Avançado (BASICA).

RESULTADOS

A. Análise qualitativa: 6 DIAS

Grupo I (controle): o alvéolo dental, próximo a parede óssea alveolar, mostra um tecido conjuntivo neoformado, bem vascularizado e rico em fibroblastos. O coágulo sanguíneo ocupa a região mais central do alvéolo,



Figura 1 - Grupo I (Controle), 6 dias: Terço médio do alvéolo mostrando pequenas espículas ósseas neoformadas. H. E. 50X (aumento original).



Figura 2 - Grupo II (Carboximetilcelulose), 6 dias: Terço médio do alvéolo mostrando espículas ósseas em menor quantidade e menos definidas. H. E. 50X (aumento original).



Figura 3 - Grupo III (Ascorbossilane C), 6 dias: Terço médio do alvéolo mostrando tecido conjuntivo menos organizado e pequeno número de espículas ósseas neoformadas. H. E. 50X (aumento original).



Figura 4 - Grupo I (Controle), 15 dias: Terço médio do alvéolo mostrando delgadas trabéculas ósseas neoformadas ao lado de tecido conjuntivo rico em fibroblastos. H. E. 50X (aumento original).



Figura 5 - Grupo II (Carboximetilcelulose), 15 dias: Terço médio do alvéolo mostrando delgadas trabéculas ósseas neoformadas e tecido conjuntivo rico em fibroblastos. H. E. 50X (aumento original).



Figura 6 - Grupo III (Ascorbosiilane C), 15 dias: Terço médio do alvéolo mostrando delgadas trabéculas ósseas neoformadas, tecido conjuntivo rico em fibroblastos e uma pequena área de coágulo sanguíneo. H. E. 50X (aumento original).

com macrófagos em seu interior. Junto ao terço médio (Figura 1) e apical do lado lingual, são observadas pequenas espículas ósseas neoformadas com osteoblastos em suas bordas. O epitélio da mucosa gengival recobre parcialmente o alvéolo dental e o conjuntivo subjacente exibe a presença de linfócitos e polimorfonucleares neutrófilos.

Grupo II (Carboximetilcelulose - veiculo): as características do tecido conjuntivo são bastante similares àquelas encontradas no grupo I, sendo evidentes a presença de maior quantidade de coágulo sanguíneo ocupando a região mais central do alvéolo, espículas ósseas em menor quantidade e menos definidas, e semelhante contingente celular (Figura 2).

Grupo III (Ascorbosiilane C a 5% + Carboximetilcelulose): as trabéculas ósseas apresentam-se em maior número e mais organizadas que no grupo II, principalmente no terço cervical. Tal fato não se faz notar com grande evidência no terço médio (Figura 3), onde o grupo anterior mostrou maior quantidade de trabéculas e tecido conjuntivo mais organizado. Os componentes celulares também estão presentes em quantidade semelhante, bem como as áreas de coágulo sanguíneo.

Nos dois grupos, nesse período de tempo, também foi possível notar que o epitélio recobre quase que totalmente a abertura do alvéolo dental.

15 DIAS

Grupo I (controle): com exceção de pequenas áreas ocupadas por coágulo sanguíneo, alvéolo dental acha-se preenchido

por tecido conjuntivo neoformado. Ao nível dos terços médio e apical notam-se delgadas trabéculas ósseas neoformadas ao lado de tecido conjuntivo rico em fibroblastos (Figura 4).

Grupo II (Carboximetilcelulose - veiculo): a quantidade de áreas ocupadas por coágulo sanguíneo mostra-se ligeiramente maior que no grupo anterior, muito embora o alvéolo também esteja preenchido por tecido conjuntivo neoformado, com delgadas trabéculas ósseas neoformadas e tecido conjuntivo rico em fibroblastos (Figura 5).

Grupo III (Ascorbosiilane C a 5% + Carboximetilcelulose): neste período de tempo, poucas são as diferenças observadas entre os grupos II e III com relação aos tecidos conjuntivo e ósseo (Figura 6). O epitélio da mucosa gengival recobre totalmente o alvéolo dental em todos os grupos.

28 DIAS

Grupo I (controle): o alvéolo dental acha-se preenchido por trabéculas ósseas espessas que mostram canais medulares bem definidos (Figura 7).

Grupo II (Carboximetilcelulose - veiculo): de modo semelhante, as trabéculas ósseas ocupam todo o alvéolo dental, porém com algumas áreas mostrando apenas proliferação fibroblástica e tecido conjuntivo organizado sem evidências de infiltrado inflamatório, como no terço apical, por exemplo (Figura 8).

Grupo III (Ascorbosiilane C a 5% + Carboximetilcelulose): o alvéolo dental também encontra-se preenchido por trabéculas ósseas espessas de maneira semelhan-

te àquele quadro encontrado no Grupo I (Figura 9).

B. Análise quantitativa:

O teste paramétrico mais adequado a esse modelo matemático foi a análise de variância, utilizando dois critérios de variação: grupos e tempo.

O tempo de 28 dias apresenta a maior quantidade de trabéculas neoformadas seguido de 15 e 6 dias, todos com uma diferença de 5% (Tabela 1).

O grupo controle apresentou a maior quantidade de trabéculas ósseas neoformadas sendo superior ao grupo II. O grupo III apresenta-se numa condição intermediária não apresentando diferença do grupo controle e II (Tabela 2).

Todos os dados estão reunidos na Tabela 3, que expressa os valores do Fator de variação GRUPO X TEMPO.

DISCUSSÃO

A metodologia empregada, no tocante à utilização do alvéolo dentário do rato, foi baseada em trabalhos de Okamoto & Russo¹⁸ (1973) e Perri de Carvalho & Okamoto¹⁹ (1987), que deram origem a um expressivo número de pesquisas ao longo desse tempo. Neste modelo experimental é possível, guardadas as proporções de resistência do animal e cronologia do processo de reparo alveolar, simular as situações que poderiam ocorrer em seres humanos. Com relação ao método de quantificação dos resultados, trata-se de um recurso adaptado a partir das várias formas utilizadas para a transformação numérica dos fenômenos biológicos e, mais recentemente, com o auxílio da informática. Com base nos recursos do programa empregado é que são norteados os resultados.

As questões relativas ao andamento do processo de reparo do alvéolo dental ainda chamam a atenção dos pesquisadores²¹. A vitamina C, em razão de suas propriedades e, principalmente, pela hidroxilação da prolina e da lisina, fundamentais na síntese de colágeno²⁰, merece atenção quando se trata de cronologia do reparo alveolar. Apresenta importante papel na osteogênese através da ativação da enzima fosfatase alcalina e aumento da função dos osteoblastos^{26,27}.



Figura 7 - Grupo I (Controle), 28 dias: Terço médio do alvéolo mostrando trabéculas ósseas espessas com canais medulares bem definidos. H. E. 50X (aumento original).

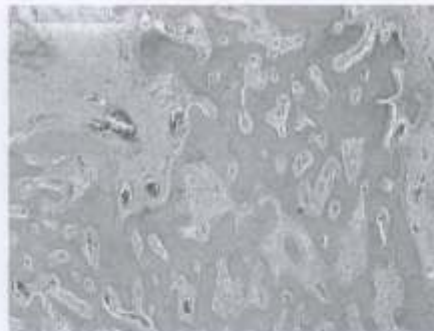


Figura 8 - Grupo II (Carboximetilcelulose), 28 dias: Terço médio do alvéolo ocupado por trabéculas ósseas com algumas áreas mostrando apenas proliferação fibroblástica. H. E. 50X (aumento original).



Figura 9 - Grupo III (Ascorbilsilane C), 28 dias: Terço médio do alvéolo mostrando trabéculas ósseas espessas. H. E. 50X (aumento original).

Sua absorção depende da concentração tecidual que, quando adequada, mantém a eficiência e a atividade de fagocitose dos leucócitos²¹.

Foram observados níveis plasmáticos mais baixos de ácido ascórbico no período pós-cirúrgico, sugerindo a sua rápida utilização para o reparo da área lesada^{13,26} bem como em situação de estresse⁷. Esses fatores justificam a utilização do rato como modelo experimental, porque, embora seja um animal que sintetize o ácido ascórbico, foi submetido a estresse e sofreu uma intervenção cirúrgica, condições que levam a uma redução da concentração tecidual, podendo ser beneficiada pela aplicação tópica adicional.

Foi pesquisada na reparação tecidual em fraturas ósseas²⁴, em feridas cirúrgicas²⁷ e na movimentação ortodôntica¹⁴. Em alvéolos dentários de ratos²², foi utilizado o Ascorbilsilane C, escolhido em decorrência da sua estabilidade e manutenção das propriedades por um tempo maior, possibilitando o armazenamento do material previamente manipulado.

O uso da carboximetilcelulose está justifi-

cado em razão dos bons resultados encontrados quando da sua aplicação, associada à lidocaína, metronidazol e menta, em tecido conjuntivo subcutâneo²⁰ e em alvéolos dentários de ratos²¹ e pela facilidade para a aplicação do material a ser estudado²².

Analisando os dados encontrados nesta pesquisa, observa-se que os achados do grupo controle estão em concordância com aqueles relatados em trabalhos clássicos sobre reparação alveolar em ratos^{17,18}. Comparativamente, os bons resultados apresentados pelos grupos experimentais, carboximetilcelulose e carboximetilcelulose associada ao Ascorbilsilane C a 5%, chamam a atenção.

Analisando o fator de variação GRUPO X TEMPO (Tabela 3), observa-se semelhança estatisticamente significativa, aos 28 dias, entre o grupo controle e o grupo em que o Ascorbilsilane foi utilizado. Porém, aos 6 e 15 dias, o grupo controle mostrou sempre melhores resultados com diferença estatística significativa.

No período de 28 dias, achados similares foram relatados por Poi et al.²² (2000) com a

utilização de uma pasta contendo Ascorbilsilane C como um dos componentes e utilizando o mesmo modelo experimental. Por outro lado, aos 6 e 15 dias, os autores relatam uma ligeira superioridade do grupo onde a pasta foi utilizada, sugerindo uma ação mais efetiva em tempos curtos, muito embora não tenha sido ilustrada quando da análise quantitativa.

Os resultados aqui encontrados podem ter sido influenciados pela ausência da sutura após a extração dental, que aproximaria as bordas da ferida cirúrgica, impedindo que, pela consistência de gel proporcionada pelo veículo, os materiais fossem parcialmente eliminados da loja alveolar. Tal fato representaria apenas a ação temporária dos materiais implantados, principalmente nos terços cervical e médio, prevalecendo a cronologia normal de reparo.

A ação temporária do Ascorbilsilane também pode ser questionada em razão da metabolização total da droga em pouco tempo, fato que levaria a ser analisado apenas o efeito do veículo, hipótese também aventada em estudo

Tabela 1 - Fator de variação TEMPO

Tempo	Média	Símbolo	(t) Valor Crítico de Tukey
6 dias	213714	a*	t=187057
15 dias	542561	b	
28 dias	1263512	c	

*Símbolos diferentes diante das médias apresentam diferença significativa ao nível de 5%.

Tabela 2 - Fator de variação GRUPO

Tempo	Média	Símbolo	Valor Crítico de Tukey
Grupo II	578708	a*	t=187057
Grupo III	655702	b	
Grupo I	785380	ab	

Tabela 3 - Fator de variação GRUPO X TEMPO.

Grupo	Tempo	Média	Símbolo	(t) Valor Crítico de Tukey
Grupo I	6 dias	258548	d*	t=430588
Grupo I	15 dias	658361	cd	
Grupo I	28 dias	1449230	a	
Grupo II	6 dias	199553	e	
Grupo II	15 dias	539215	d	
Grupo II	28 dias	997355	bc	
Grupo III	6 dias	183043	e	
Grupo III	15 dias	440110	de	
Grupo III	28 dias	1343953	ab	

Símbolos diferentes diante das médias apresentam diferença significativa ao nível de 5%.

anterior²². Ressalta-se que, aos 15 dias, uma pequena inferioridade numérica tenha sido observada no grupo que utilizou a vitamina. Portanto, se houve um pequeno atraso só aqui, é provável que isso se deva à presença do material.

A grande pergunta que surge dessas inferências é: o Ascorbósilane C a 5% está ou não indicado para ser utilizado após as extrações dentais? A resposta definitiva ainda não pode ser dada a partir desse estudo, porém, o atraso proporcionado pela droga não compromete a reparação alveolar, demonstrando a sua aceitação por parte dos tecidos, confirmada em trabalho anterior²².

Os achados aqui encontrados abrem a perspectiva para novas pesquisas utilizando a vitamina C, variando a metodologia e até mesmo o modelo experimental utilizado, para se alcançar sustentação objetivando a sua indicação clínica, pura ou associada a outros medicamentos, para a prevenção e/ou tratamento

das complicações pós-exodônticas.

CONCLUSÃO

Diante dos resultados obtidos, foi possível concluir que o Ascorbósilane C a 5% associado à carboximetilcelulose não interferiu na cronologia normal do processo de reparo em alvéolos de ratos, com resposta similar àquela observada no grupo controle.

AGRADECIMENTO

Os autores agradecem ao CNPq pelo estímulo proporcionado ao oferecer esta Bolsa de Iniciação Científica e ao Prof. Tetuo Okamoto pela orientação.

ABSTRACT

The ascorbic acid is essential for the vitality tecdial, integrity epithelial, synthesis of collagen and absorption of iron. Therefore, the aim of this work was to evaluate the influence of the composed paste for 5%-Ascorbósilane C

and carboximetilcelulose on the process of alveolar repair in rats. Forty-five rats that had the superior right incisor extracted were used, originating the following groups: I - control; II - socket filling with carboximetilcelulose; III - socket filling with 5%-Ascorbósilane C and carboximetil-celulose. After 6, 15 and 28 postoperative days, five animals of each group were sacrificed. The samples were stained by hematoxylin and eosin (H.E.) for analysis in optical microscope. It was possible to conclude that 5%-Ascorbósilane C associated to the carboximetilcelulose did not interfere in the normal chronology of the wound healing extraction in rats.

KEYWORDS

Wound healing; tooth extraction; ascorbic acid.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. AJAYI, O. A., NNAJI, V. R. Effect of ascorbic acid supplementation on histological response and ascorbic acid status of young female adult. *Ann. Nutr. Metab. Basel*, v.34, n.1, p.32-36, Jan. 1990.
2. ALEXANDER, R. E. Dental extraction wound management: a case against medicating postextraction sockets. *J. Oral Maxillofac. Surg.*, Philadelphia, v.58, n.5, p.538-551, May 2000.
3. ALFANO, M. C.; MILLER, S. A.; DRUMMOND, J. F. Effect of ascorbic acid deficiency on the permeability and collagen biosynthesis of oral mucosal epithelium. *Ann. NY Acad. Sci.*, New York, v.254, n.9, p.253-263, Sept.1975.
4. ANDRADE, S. M. Processo de reparo alveolar em ratos injetados com vitamina B12 (cobalamina): estudo histológico. 1989. E3p. Dissertação (Mestrado em Cirurgia e Traumatologia Boco-Maxilo-Facial) - Faculdade de Odontologia, Universidade Estadual Paulista, Aracatuba.
5. BARRETO, E. M. G.; SANTOS PINTO, R.; OKAMOTO, T. Influência da vitamina D3 no processo de reparo em feridas de extração dental: estudo clínico e histológico em ratos. *Rev. Odontol. UNESP*, São Paulo, v.11, n.12, p.91-100, fev. 1982.
6. BATES, C. J. Bioavailability of vitamin C. *Eur. J. Clin. Nutr.*, Basingstoke, v.51, suppl., p.152F-33, Jan. 1997.
7. BLACK, W. D.; HIDROGLOU, M. Pharmacokinetic study of ascorbic acid in sheep. *Can. J. Vet. Res.*, Ottawa, v.60, n.3, p.216-221, July 1996.
8. CARVALHO, A. C. P.; OKAMOTO, T. Cuidados pós-exodônticos: considerações clínicas e experimentais. *Arq. Ciênc. Odontol.*, São Paulo, v.5, n.1, p.19-27, abr.1978.
9. CARVALHO, A. C. P.; OKAMOTO, T. Estudo preliminar sobre os efeitos de anticoncepcivo no processo de reparo em feridas de extração dental em ratos. *Arq. Ciênc. Odontol.*, São Paulo, v.8, n.2, p.60-68, jan. 1981.
10. DE LUCIA, M. J. B. Processo de reparo em feridas de extração dental após administração de vitamina B6 (piridoxina): estudo histológico. 1986. 53p. Dissertação (Mestrado em Cirurgia e Traumatologia Boco-Maxilo-Facial) - Faculdade de Odontologia, Universidade Estadual Paulista, Aracatuba.
11. GUILAND, J. C.; LEQUIRE, B.; OLIVEIRA, E. G. As vitaminas: do nutriente ao medicamento. São Paulo: Ed. Santos, 1995. VG357 p.
12. HALBERG, L.; BRUNE, M.; ROSSANDER, L. The role of vitamin C in iron absorption. *Int. J. Vitam. Nutr. Res.*, Bern, v.30, Suppl., p.103-108, Jan.1989.
13. IRWIN, M. J.; HUTCHINS, B. K. A compendium of research on vitamin C requirements of man. *J. Nutr.*, Bethesda, v.106, n.6, p.823-879, June 1976.
14. LITTON, S. F. Orthodontic tooth movement during an ascorbic acid deficiency. *Am. J. Orthod.*, St. Louis, v.65, n.3, p.290-302, Mar. 1974.
15. MANGOS, J. F. The healing of extraction wounds. Na experimental study based on microscopic and radiographic investigation. *N. Z. Dent. J.*, Auckland, v.37, n.1, p.4-22, Jan. 1941.
16. MORSE, A. Formic acid-sodium citrate decalcification and butyl alcohol dehydration of teeth and bones for sectioning in paraffin. *J. Dent. Res.*, Alexandria, v.24, n.3-4, p.143, Aug. 1945.
17. OKAMOTO, T. Estudo histoquímico da reatividade do tecido conjuntivo alveolar após extração dental. 1964. 52p. Tese (Doutorado em Cirurgia e Traumatologia Boco-Maxilo-Facial) - Faculdade de Odontologia, Universidade Estadual Paulista, Aracatuba.
18. OKAMOTO, T.; RUSSO, M. C. Wound healing following tooth extraction. Histochemical study in rats. *Rev. Fac. Odontol. Aracatuba*, São Paulo, v.2, n.2, p.153-164, June 1973.
19. PERRI DE CARVALHO, A. C.; OKAMOTO, T. Cirurgia bucal: fundamentos experimentais aplicados à clínica. São Paulo: Paranaense, 1987. 179p.
20. POI, W. R.; CARVALHO, P. S. P.; ANDRADE, E. D. Estado histológico do comportamento do tecido conjuntivo subcutâneo de ratos ao implante de uma pasta à base de metronidazol a 10% e lidocaina a 2%, indicada para o tratamento da alveolite. *RGO*, Porto Alegre, v.47, p.102-109, abr./jun. 1999.
21. POI, W. R. et al. Influência da pasta à base de metronidazol a 10% e lidocaina a 2% sobre o processo de reparo em alvéolo dental infeccionado: análise histológica e histoquímica em ratos. *Rev. Odontol. UNESP*, São Paulo, v.27, n.1, p.53-72, jan./jun. 1998.
22. POI, W. R. et al. Efeito da pasta de metronidazol, lidocaina e ascorbósilane C sobre o processo de reparo de alvéolos dentais infeccionados em ratos. *Rev. Bras. Cir. Implantodontol.*, Curitiba, v.7, n.24, p.22-28, out./dez. 2000.
23. ROCHA, A. V. S. Processo de reparo em ratos injetados com vitamina B12 (dianina): estudo histológico. 1989. E3p. Dissertação (Mestrado em Cirurgia e Traumatologia Boco-Maxilo-Facial) - Faculdade de Odontologia, Universidade Estadual Paulista, Aracatuba.
24. ROWE, D. J. et al. Enhanced production of mineralized nodules and collagen protein in vitro by calcium ascorbate supplemented with vitamin C metabolites. *J. Periodontol.*, Chicago, v.70, n.9, p.992-999, Sept. 1999.
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. Assoc. Paul. Cir. Dent.*, São Paulo, v.29, n.3, p.44-47, jan. 1975.
26. SHUKLA, S. P. Plasma and urinary ascorbic acid levels in 48 postoperative period. *Experientia*, Basel, v.25, n.7, p.704, July 1969.
27. SILVERSTEIN, R. J.; LANDSMAN, A. S. The effects of a moderate and high dose of vitamin C on wound healing in a controlled guinea pig model. *J. Foot Ankle Surg.*, Baltimore, v.38, n.5, p.333-338, Sept/Oct. 1999.
28. SUGIMOTO, M. et al. Impaired expression of noncollagenous base matrix protein mRNAs during bone healing in ascorbic acid deficient rats. *J. Bone Miner. Res.*, New York, v.13, n.2, p.271-278, Feb. 1998.
29. SUGIMOTO, T. et al. Effects of ascorbic acid on alkaline phosphatase activity and hormone responsiveness in the osteoblastic osteosarcoma cell line UMR-106. *Calcif. Tissue Int.*, New York, v.39, n.2, p.171-174, Sept. 1986.
30. TEN CATE, A. R. Oral histology: development, structure and function. 4th ed. St. Louis: Mosby, 1994. 532p.
31. VEZEAU, P. J. Dental extraction wound management: medicating postextraction sockets. *J. Oral Maxillofac. Surg.*, Philadelphia, v.58, n.5, p.531-537, May 2000.
32. WILSON, C. W. M. Clinical pharmacological aspects of ascorbic acid. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, New York, v.258, n.9, p.355-376, Sept. 1973.

ENDEREÇO PARA CORRESPONDÊNCIA:

Wilson Roberto Poi
Faculdade de Odontologia do Câmpus de Aracatuba - UNESP - Departamento de Cirurgia e Clínica Integrada
Rua José Bonifácio, 1181, Vila Mendonça - Aracatuba - SP - CEP 16015-010
Fone: (0xx18) 620-3240 - Fax: (0xx18) 622-2130
E-mail: poi@fua.unesp.br ou: wpoi@uol.com.br