



UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE

ANA PAULA DE CARVALHO RAIMUNDO

**AÇÃO TÓPICA DO ÁCIDO TÂNICO NO REPARO ALVEOLAR
DENTÁRIO APÓS ALVEOLITE INDUZIDA**

Recife

2019

ANA PAULA DE CARVALHO RAIMUNDO

**AÇÃO TÓPICA DO ÁCIDO TÂNICO NO REPARO ALVEOLAR
DENTÁRIO APÓS ALVEOLITE INDUZIDA**

Dissertação apresentada ao programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco, para obtenção do título de Mestre.

Linha de Pesquisa: Pesquisa Translacional

Orientador: Prof^o. Dr. Jeymesson Raphael Cardoso Vieira.

Coorientadora: Prof^a. Dr^a. Liriane Baratella Evêncio.

Recife

2019

Catálogo na fonte
Bibliotecária: Mônica Uchôa, CRB4-1010

R153a Raimundo, Ana Paula de Carvalho.
Ação tópica do ácido tânico no reparo alveolar dentário após alveolite induzida / Ana Paula de Carvalho Raimundo. – 2019.
97 f.: il.; tab.; 30 cm.

Orientador: Jeymesson Raphael Cardoso Vieira.
Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal de Pernambuco, CCS. Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde. Recife, 2019.

Inclui referências, apêndices e anexos.

1. Alvéolo seco. 2. Regeneração óssea. 3. Polifenol. 4. Ácido tânico.
I. Vieira, Jeymesson Raphael Cardoso (Orientador). II. Título.

610 CDD (23.ed.) UFPE (CCS2019-185)

ANA PAULA DE CARVALHO RAIMUNDO

**AÇÃO TÓPICA DO ÁCIDO TÂNICO NO REPARO ALVEOLAR
DENTÁRIO APÓS ALVEOLITE INDUZIDA**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco, como requisito parcial para a obtenção do título de MESTRE em CIÊNCIAS DA SAÚDE.

Aprovado em: 30/04/2019

BANCA EXAMINADORA

Profº Drº Bruno Severo Gomes
(Presidente)
Universidade Federal de Pernambuco

Profª. Drª. Carina Scanoni Maia
(Examinador Externo)
Universidade Federal de Pernambuco

Profº. Drº. Marcelo Renato Guerino
(Examinador Interno)
Universidade Federal de Pernambuco

Aos meus Pais, José Raimundo Filho e Severina de Carvalho Raimundo por estarem sempre ao meu lado em todos os momentos da minha vida.

Dedico

AGRADECIMENTOS

A Deus por permitir que pudesse traçar esse caminho e sempre me reerguer nos momentos mais difíceis.

Aos meus pais, que cuidaram de mim com muito carinho e responsabilidade, sempre participativos em minha vida.

Ao meu esposo Edílson e meu filho Matheus, pelo incentivo e ajuda, sempre trazendo carinho e conforto.

Aos meus irmãos Robson, Ronaldo, Ricardo e José Raimundo Neto pelo companheirismo e carinho dedicados a mim. Em especial a Ronaldo que além de irmão foi meu Professor colaborador direto na execução desse trabalho, ajudando a enfrentar as dificuldades com determinação deixando claro que com ele sempre posso contar.

Ao Professor e amigo Dr. Jeymesson Raphael Cardoso Vieira, pela orientação e conhecimento, sempre muito seguro e solícito para as resoluções de problemas encontrados durante o desenvolvimento da pesquisa.

A Professora Dra. Liriane Baratella Evêncio pela sua coorientação, disponibilidade, compreensão e imenso conhecimento, sempre participativa na realização deste projeto.

A Professora Dra. Leila Bastos Leal do Departamento de Ciências Farmacêuticas-UFPE que ajudou no desenvolvimento e formulação da pasta base de ácido tânico.

Aos médicos veterinários Adriana Cruz e José Joaquim do Núcleo de Cirurgia Experimental-UFPE e Edeones França do Biotério de Nutrição-UFPE, pela cooperação e gentileza no manejo dos animais.

A Sylvania Paz do Laboratório de Histotecnologia do Programa de Pós-graduação em Patologia-UFPE pela imensa ajuda e disponibilidade no processamento histológico das lâminas.

A todos os professores da Pós-Graduação em Ciências da Saúde que colaboraram para a minha formação durante esse curso.

Aos meus amigos da Pós-Graduação em Ciências da Saúde (2017), por todo carinho e parceria durante o curso, em especial a Bruna Fernanda e Widjane Sheila.

Aos funcionários da secretaria da Pós-Graduação em Ciências da Saúde, pela gentileza e apoio com as questões burocráticas do programa.

RESUMO

A alveolite é uma das complicações mais comuns das extrações dentárias, e é caracterizada por dor intensa e retardo na cicatrização óssea. Recomenda-se evitar medicações sistêmicas, porém, as de uso local são bem aceitas pelo fato de diminuírem as chances de interações medicamentosas e efeitos adversos. Atualmente, para seu tratamento, um composto fitoterápico utilizado é a pasta base de própolis (10%), iodofórmio (5%) e cera de abelha (2%). Com intuito de ampliar esse tratamento tópico foi estudado o ácido tânico que é um polifenol hidrolisável com efeitos farmacológicos antiinflamatórios, antibacterianos e cicatriciais promissores. Objetivou-se com isso avaliar a ação da pasta base composta de ácido tânico a 10% e cera de abelha 2% no reparo alveolar após alveolite induzida. Para tanto, foram estudados cinquenta e quatro ratos *Wistar* submetidos a exodontia do incisivo superior, seguido de indução da alveolite. Os animais foram divididos em três grupos de dezoito cada: grupo padrão (GP), utilizando a pasta base de própolis, iodofórmio e cera de abelha; grupo experimental (GE), utilizando a pasta base de ácido tânico e cera de abelha e grupo controle veículo (GC), utilizando a pasta base de cera de abelha 2%. Posteriormente, os grupos foram subdivididos em três subgrupos (7d, 14d e 21d) de seis animais e submetidos a eutanásia ao 7º, 14º e 21º dias após alveolite. As hemimaxilas foram coletadas para processamento histológico e os terços alveolares (cervical, médio e apical) submetidos a estudo avaliativo histológico e comparativo histomorfométrico. Desse modo aos sete dias o estudo histológico mostrou nos três grupos a presença de coágulo sanguíneo, infiltrado inflamatório intenso, neoformação vascular, tecido conjuntivo imaturo e trabeculado ósseo discreto; aos quatorze dias nos grupos GP e GE houve redução coágulo, aumento do tecido conjuntivo maduro e trabeculado ósseo confluyente; aos vinte e um dias o processo de ossificação avançou por toda extensão alveolar, sendo mais evidente no terço médio do GE seguido do GP e GC. Os dados histomorfométricos mostraram que aos sete dias não houve significância estatística entre os grupos; aos quatorze dias houve diferença significativa no terço médio entre os grupos GP ($39,5 \pm 2,73$) e GE ($38,63 \pm 3,56$) em relação ao GC ($22,97 \pm 2,00$); aos vinte e um dias no terço médio a diferença se deu nos três grupos GE ($67,15 \pm 3,01$) com média mais elevada, seguido do GP ($58,82 \pm 1,88$) e GC ($51,98 \pm 2,50$); no terço apical a diferença foi entre os grupos GE ($53,74 \pm 2,79$) e GP ($46,66 \pm 1,57$) em relação ao GC ($37,78 \pm 2,59$). O que permite concluir que o ácido tânico foi muito eficiente na regeneração óssea alveolar podendo ser uma alternativa de tratamento tópico da alveolite.

Palavras-chave: Alvéolo seco. Regeneração óssea. Polifenol. Ácido tânico.

ABSTRACT

Alveolitis is one of the most common complications of dental extractions, and is characterized by severe pain and delayed bone healing. It is recommended to avoid systemic medications, but those of local use are well accepted because they decrease the chances of drug interactions and adverse effects. Currently, for its treatment, a phytotherapeutic compound used is the base paste of propolis (10%), iodoform (5%) and beeswax (2%). In order to extend this topical treatment, tannic acid, which is a hydrolyzable polyphenol with anti-inflammatory, antibacterial and cicatricial promising pharmacological effects, has been studied. The objective was to evaluate the action of the base paste composed of tannic acid 10% and beeswax 2% in the alveolar repair after induced alveolitis. Fifty-four Wistar rats were submitted to upper incisor extraction, followed by alveolitis induction. The animals were divided into three groups of eighteen each: standard group (GP), using the base paste of propolis, iodoform and beeswax; (SG), using the tannic acid and beeswax base paste and vehicle control group (GC), using the base paste of beeswax 2%. Subsequently, the groups were subdivided into three subgroups (7d, 14d and 21d) of six animals and submitted to euthanasia at 7, 14 and 21 days after alveolitis. The hemimaxils were collected for histological processing and the alveolar thirds (cervical, middle and apical) submitted to histological and comparative histomorphometric evaluation. Thus at seven days histological study showed the presence of blood clot, intense inflammatory infiltrate, vascular neoformation, immature connective tissue and discrete bone trabeculation in the three groups; at fourteen days in the GP and EG groups there was a clot reduction, an increase in mature connective tissue and confluent bone trabeculation; at 21 days the ossification process advanced throughout the alveolar extension, being more evident in the middle third of the EG followed by the GP and CG. Histomorphometric data showed that at seven days there was no statistical significance between groups; at 14 days there was a significant difference in the mean third between the GP groups (39.5 ± 2.73) and the GE (38.63 ± 3.56) in relation to the CG (22.97 ± 2.00); at 21 days in the middle third the difference was in the three GE groups (67.15 ± 3.01) with the highest mean, followed by GP (58.82 ± 1.88) and CG ($51.98 \pm 2, 50$); in the apical third the difference was between the groups GE (53.74 ± 2.79) and GP (46.66 ± 1.57) in relation to the CG (37.78 ± 2.59). This leads to the conclusion that tannic acid was very efficient in alveolar bone regeneration and may be an alternative for the topical treatment of alveolitis.

Keywords: Dry alveolus. Bone regeneration. Polyphenol. Tannic acid.

LISTA DE ILUTRAÇÕES

Figura 1 –	Estrutura molecular ácido tânico (C76 H52 O46).....	26
Figura 2 –	Modelo teórico do ácido tânico no reparo alveolar in vivo.....	28
Figura 3 –	Fluxograma experimental do estudo.....	35
Figura 4 –	Posição de contenção do animal (Rato Wistar) anestesiado em decúbito dorsal para realização do procedimento de exodontia do incisivo central direito.....	36
Figura 5 –	Quadro de procedimentos cirúrgicos A- Sindesmotomia; B- luxação; C-Apreensão do dente com fórceps nº44; D- Exodontia; E- Incisivo superior direito; F- Indução da alveolite com cone de papel absorvente embebido de adrenalina.....	37
Figura 6 –	Alvéolo com área necrótica, sem aporte sanguíneo, apresentando secreção purulenta, caracterizando a alveolite após 48 horas do procedimento cirúrgico (Área de alveolite marcada pela seta).....	38
Figura 7 –	Hemimaxila obtida para processamento histológico.....	39
Figura 8 –	Processamento histomorfométrico da área de tecido ósseo realizado pelo programa Image J. (AA- Área alveolar; AN- Animais (Ratos); AAD- Área alveolar delimitada; AOA- Área óssea alveolar; µm- micrômetro).....	40
Figura 9 –	Fotomicrografia do terço cervical do subgrupo padrão (GP 7 d). (Observar presença de coágulo (CS) desorganizado na entrada do alvéolo. Trabeculado ósseo periférico discreto na periferia da parede óssea alveolar (PO) e espícula óssea(EO). Tecido conjuntivo maduro (TCM) e imaturo (TCI). Vaso sanguíneo (VS) e Processo inflamatório difuso (PI). Coloração: TM. Aumento: 40X).....	41
Figura 10–	Fotomicrografia do terço médio do subgrupo padrão (GP 7 d). (Observar presença de coágulo (CS) desorganizado na área central. Trabeculado ósseo periférico (O). Tecido conjuntivo maduro (TCM) e imaturo (TCI), Vaso sanguíneo (VS),	

	Processo inflamatório (PI) e Coleção purulenta (CP). Coloração: TM. Aumento: 40X).....	42
Figura 11–	Fotomicrografia do terço apical do subgrupo padrão (GP 7d). (Observar presença de coágulo (CS) desorganizado. Trabeculado ósseo periférico (O). Tecido conjuntivo maduro (TCM) e imaturo (TCI). Vaso sanguíneo (VS). Processo inflamatório (PI) e Coleção purulenta (CP). Coloração: TM. Aumento: 40X).....	42
Figura 12 –	Fotomicrografia do terço cervical do subgrupo experimental (GE 7d). (Observar presença de coágulo sanguíneo (CS) desorganizado na entrada do alvéolo. Trabeculado ósseo (O) discreto na periferia da parede óssea alveolar. Tecido conjuntivo maduro (TCM) e imaturo (TCI). Vasos sanguíneos (VS). Processo inflamatório (PI). Coloração: TM. Aumento: 40X).....	43
Figura 13 –	Fotomicrografia do terço médio do subgrupo experimental (GE 7d). (Observar presença de coágulo sanguíneo (CS). Trabeculado ósseo (O) na periferia da parede óssea alveolar. Tecido conjuntivo maduro (TCM) e imaturo (TCI). Vasos sanguíneos (VS). Processo inflamatório (PI). Coloração: TM. Aumento: 40X.).....	44
Figura 14 –	Fotomicrografia do terço apical do subgrupo experimental (GE 7d). (Observar presença de coágulo sanguíneo (CS) desorganizado. Trabeculado ósseo (O) periférico. Tecido conjuntivo maduro (TCM) e imaturo (TCI), Vasos sanguíneos (VS) e área de processo inflamatório (PI)). Coloração: TM. Aumento: 40X.).....	44
Figura 15 –	Fotomicrografia do terço cervical do subgrupo controle (GC 7 d). (Observar presença de coágulo sanguíneo (CS) desorganizado na entrada do alvéolo. Trabeculado ósseo (O) discreto na periferia da parede óssea alveolar. Tecido conjuntivo maduro (TCM) e imaturo (TCI). Vasos sanguíneos (VS). Processo inflamatório (PI) intenso. Coloração:	

	TM.	Aumento:	40X.)	45
	45			
Figura 16 –	Fotomicrografia do terço médio do subgrupo controle (GC 7d). (Observar presença de coágulo sanguíneo (CS). Trabeculado ósseo (O) na periferia da parede óssea para o centro alveolar. Tecido conjuntivo maduro (TCM) e imaturo (TCI). Vasos sanguíneos (VS). Processo inflamatório (PI). Coloração: TM. Aumento: 40X).....			46
Figura 17 –	Fotomicrografia do terço apical do subgrupo controle (GC 7d). (Observar presença de coágulo sanguíneo (CS) desorganizado. Trabeculado ósseo (O) periférico. Tecido conjuntivo imaturo (TCI), Vasos sanguíneos (VS), área de processo inflamatório (PI) e coleções purulentas (CP) circulares. Coloração: TM. Aumento: 40X)			46
Figura 18 –	Fotomicrografia do terço cervical do subgrupo padrão (GP 14 d). (Observar presença de remanescente coágulo sanguíneo (CS). Tecido conjuntivo maduro (TCM) e imaturo (TCI). Vasos sanguíneos (VS), Processo inflamatório (PI) e Trabeculado ósseo (O) discreto na periferia da parede óssea alveolar. Coloração: TM. Aumento: 40X).			47
Figura 19 –	Fotomicrografia do terço médio do subgrupo padrão (GP 14d). (Observar tecido conjuntivo maduro (TCM) e imaturo (TCI), Vasos sanguíneos (VS). Trabeculado ósseo (O) na periferia da parede óssea para o centro alveolar. Coloração: TM. Aumento: 40X).			48
Figura 20 –	Fotomicrografia do terço apical do subgrupo padrão (GP 14d). (Observar presença de coágulo sanguíneo (CS) remanescente, Tecido conjuntivo maduro (TCM), Vasos sanguíneos (VS), Trabeculado ósseo (O) da periferia para o centro. Coloração: TM. Aumento: 40X).			48
Figura 21 –	Fotomicrografia do terço cervical do subgrupo experimental (GE 14d). (Observar presença de remanescente coágulo sanguíneo (CS). Tecido conjuntivo maduro (TCM) e imaturo			

	(TCI), Vasos sanguíneos (VS), Processo inflamatório (PI) e Trabeculado ósseo (O) discreto na periferia da parede óssea alveolar. Coloração: TM. Aumento: 40X).....	49
Figura 22 –	Fotomicrografia do terço médio do subgrupo experimental (GE 14d).(Observar tecido conjuntivo maduro (TCM) e imaturo (TCI), Vasos sanguíneos (VS) e trabeculado ósseo (O) na periferia da parede óssea para o centro alveolar. Coloração: TM. Aumento: 40X).....	50
Figura 23 –	Fotomicrografia do terço apical dosubgrupo experimental (GE 14 d). (Observar área circular com secreção purulenta (SP), tecido conjuntivo maduro (TCM), vasos sanguíneos (VS) e trabeculado ósseo (O) da periferia para o centro. Coloração: TM. Aumento: 40X).	50
Figura 24 –	Fotomicrografia do terço cervical do subgrupo controle (GC 14d). (Observar presença de remanescente coágulo sanguíneo (CS), tecido conjuntivo maduro (TCM) e imaturo (TCI), vasos sanguíneos (VS) e trabeculado ósseo (O) discreto na periferia da parede óssea alveolar. Coloração: TM. Aumento: 40X).	51
Figura 25 –	Fotomicrografia do terço médio do subgrupo controle (GC 14d). (Observar presença discreta de coágulo sanguineo (CS). Tecido conjuntivo imaturo (TCI), Vasos sanguíneos (VS). Trabeculado ósseo (O) na periferia da parede óssea para o centro alveolar e áreas com coleção purulenta (CP). Coloração: TM. Aumento: 40X).....	52
	52	
Figura 26 –	Fotomicrografia do terço apical do subgrupo controle (GC 14d). (Observar áreas circulares com coleção purulenta (CP), tecido conjuntivo maduro (TCM) e imaturo (TCI), vasos sanguíneos (VS) e Trabeculado ósseo (O) da periferia para o centro bem discreto. Coloração: TM. Aumento: 40X).....	52
Figura 27 –	Fotomicrografia do terço cervical do subgrupo padrão (GP 21d). (Observar presença de remanescente coágulo sanguíneo (CS), tecido conjuntivo maduro (TCM), vasos sanguíneos	

	(VS) e trabeculado ósseo (O) da periferia da parede óssea alveolar para o centro. Coloração: TM. Aumento: 40X).	53
Figura 28 –	Fotomicrografia do terço médio do subgrupo padrão (GP 21d). (Observar presença tecido conjuntivo maduro (TCM), trabeculado ósseo (O) ocupando o centro alveolar. Coloração: TM. Aumento: 40X).	54
Figura 29 –	Fotomicrografia do terço apical do subgrupo padrão (GP 21d). (Observar presença de tecido conjuntivo maduro (TCM) e imaturo (TCI), vasos sanguíneos (VS) de menor calibre, trabeculado ósseo (O) da periferia para o centro. Coloração:TM. Aumento: 40X).....	54
Figura 30 –	Fotomicrografia do terço cervical do subgrupo experimental (GE 21d). (Observar presença de remanescente coágulo sanguíneo (CS), tecido conjuntivo maduro (TCM), processo inflamatório (PI) na saída do alvéolo e trabeculado ósseo (O) da periferia da parede óssea alveolar para o centro. Coloração: TM. Aumento: 40X).	55
Figura 31 –	Fotomicrografia do terço cervical do subgrupo experimental (GE 21d). (Observar presença de remanescente coágulo sanguíneo (CS), tecido conjuntivo maduro (TCM), processo inflamatório (PI) na saída do alvéolo e trabeculado ósseo (O) da periferia da parede óssea alveolar para o centro. Coloração: TM. Aumento: 40X).	56
Figura 32 –	Fotomicrografia do terço apical do subgrupo experimental (GE 21d). (Observar presença de remanescente de coágulo sanguíneo (CS), tecido conjuntivo maduro (TCM) e imaturo (TCI), vasos sanguíneos (VS) menos calibrosos e trabeculado ósseo (O) da periferia para o centro. Coloração: TM. Aumento: 40X).....	56
Figura 33 –	Fotomicrografia do terço cervical do subgrupo controle (GC 21d). (Observar presença de remanescente coágulo sanguíneo (CS), tecido conjuntivo imaturo (TCI), vasos sanguíneos (VS) em menor quantidade e trabeculado ósseo (O) da periferia da	

	para o centro. Coloração: TM. Aumento: 40X).....	57
Figura 34 –	Fotomicrografia do terço médio do subgrupo controle (GC 21d). (Observar presença de remanescente de coágulo sanguíneo (CS), tecido conjuntivo maduro (TCM) imaturo (TCI) e trabeculado ósseo (O) confluyente para o centro do alveolo. Coloração: TM. Aumento: 40X).....	58
Figura 35 –	Fotomicrografia do terço apical do subgrupo controle (GC 21d). (Observar presença de remanescente de coágulo sanguíneo (CS), tecido conjuntivo maduro (TCM), vasos sanguíneos (VS) menos calibrosos, trabeculado ósseo (O) da periferia para o centro. Coloração: TM. Aumento: 40X).	58
Figura 36 –	Gráfico da evolução do reparo ósseo alveolar nos subgrupos GP 7d, GE 7d, e GC 7d aos 7dias após constatação da alveolite e tratamento.....	59
Figura 37 –	Gráfico da evolução do reparo ósseo alveolar nos subgrupos GP 14d, GE 14d, e GC 14d aos 14 dias após constatação da alveolite e tratamento.....	60
Figura 38 –	Gráfico da evolução do reparo ósseo alveolar nos subgrupos GP 21d, GE 21d, e GC 21d aos 21 dias após constatação da alveolite e tratamento.....	60

LISTA DE TABELAS

Tabela 1-	Composição da Pasta Base de Ácido Tânico (PBAT).....	33
Tabela 2-	Composição da Pasta Base de Cera de Abelha (PBCA).....	34
Tabela 3-	Percentual da área óssea em relação à área total segundo o grupo, dias da avaliação e terço alveolar.....	62

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	17
2	REFERENCIAL TEÓRICO.....	19
2.1	ALVEOLITE.....	19
2.2	REPARO ÓSSEO ALVEOLAR.....	22
2.3	PROPRIEDADES TERAPÊUTICAS DO ÁCIDO TÂNICO.....	26
2.4	PASTA BASE DE PRÓPOLIS E IODOFÓRMIO.....	30
3	OBJETIVOS.....	32
3.1	GERAL	32
3.2	ESPECÍFICOS.....	32
4	MATERIAIS E MÉTODOS.....	33
4.1	DESENHO DO ESTUDO.....	33
4.2	OPERACIONALIZAÇÃO DA PESQUISA.....	33
4.2.1	Aquisição do ácido tânico.....	33
4.2.2	Preparação da Pasta Base de Ácido Tânico (PBAT).....	33
4.2.3	Aquisição da Pasta Base de Própolis e Iodofórmio (PBPI).....	34
4.2.4	Preparação da Pasta Base de Cera de Abelha (PBCA).....	34
4.2.5	Animais.....	34
4.2.6	Procedimento cirúrgico.....	36
4.2.7	Indução da alveolite.....	37
4.2.8	Tratamento dos animais e coleta dos espécimes.....	38
4.2.9	Processamento do material para microscopia de luz.....	39
4.3	MÉTODOS ESTATÍSTICOS.....	40
5	RESULTADOS.....	41
5.1	ANÁLISE HISTOLÓGICA.....	41
5.2	COMPARAÇÃO DOS DADOS HISTOMOFOMÉTRICOS ENTRE OS SUBGRUPOS.....	59
6	DISCUSSÃO.....	64
7	CONCLUSÃO.....	67
	REFERÊNCIAS.....	68
	APENDICE A- ARTIGO ORIGINAL:ÁCIDO TÂNICO NO REPARO	

ALVEOLAR APÓS ALVEOLITE	75
ANEXO A – APROVAÇÃO PELA COMISSÃO DE ÉTICA NO USO DE ANIMAIS (CEUA).....	97

1 INTRODUÇÃO

A alveolite foi descrita, inicialmente em 1876 por Crawford, como sendo uma complicação clínica muito frequente na odontologia. Esta apresenta uma incidência de 20% a 35%, quando relacionados à extração dos terceiros molares, e de 2% a 5% nos demais procedimentos de exodontia. Suas causas prováveis podem estar relacionadas a infecções bacterianas e um aumento da atividade fibrinolítica associadas a fatores de risco como procedimentos difíceis, infecções pré-operatórias, uso de tabaco, uso de contraceptivos orais, irrigação inadequada do alvéolo, experiência do cirurgião dentista e a fase do ciclo menstrual (BLOOMER, 2000; KOLOKYTHAS; OLECH; MILORO, 2010).

Essa condição clínica se caracteriza pelo quadro de dor pós-operatória referida internamente e no entorno do local da extração dentária, a qual se intensifica severamente entre o primeiro e o terceiro dia pós-operatório com total ou parcial desintegração do coágulo sanguíneo, com ou sem presença halitose (BLUM, 2002). A mesma condição foi referenciada a uma variedade de termos, tais como alvéolo seco, osteíte alveolar, osteíte localizada, osteíte localizada alveolar, alveolite seca dolorosa, alveolite fibrinolítica, alvéolo séptico, alvéolo necrótico e alveolalgia (ALEXANDER, 2000). A prevenção é fundamental no pré-operatório do controle desse quadro (OGINNI, 2008). O tratamento da alveolite dentária está direcionado para uma abordagem paliativa de alívio da dor e cicatrização alveolar que proporcione melhorar a qualidade de vida do paciente (KOLOKYTHAS; OLECH; MILORO, 2010; LOPES CARDOSO et al., 2011). Além disso, é importante ressaltar que o uso da medicação local fornece maiores concentrações do fármaco onde sua ação é esperada.

Em odontologia, a utilização de medicação fitoterápica é bastante eficaz no controle da placa bacteriana dental, gengivite e periodontite (CALIXTO, 2000; DE MELO JÚNIOR et al., 2002). Extratos de ervas medicinais ricos em taninos apresentaram atividade antimicrobiana, reparação óssea e melhora de cicatrização de ferida, justificando assim seu uso no tratamento da alveolite (DE MELO JÚNIOR et al., 2002; SOLTANI et al., 2014). O uso desses extratos também oferece eficácia nos tratamentos endodônticos, da cárie dentária e mucosite, além de ter ação benéfica nos problemas de reabsorção alveolar, periodontite e alveolite (MACHADO; DE FREITAS; SALES-PERES, 2016; PEREIRA et al., 2011; RAUCH et al., 2016).

O ácido tânico é um polifenol (tanino) hidrolisável do tipo galotanino, que contém uma glicose esterificada e cinco moléculas de ácido gálico (JAGAN RAO; SUBASH; SANDEEP KUMAR, 2012). Faz parte de um grupo de metabolitos solúveis em água com capacidade de complexar macromoléculas e íons metálicos, o que lhe confere atividades

antioxidantes, antimicrobianos e cicatrizantes. Podendo, essas propriedades serem usadas para desenvolver tecnologias relacionadas à cicatrização de feridas (DE SOUSA LEAL et al., 2015).

Pesquisas desenvolvidas ao longo dos anos comprovam a importância do ácido tânico em suas diversas vias de administração, como exemplo: como agente antioxidante (CHOI; HAN; YOON, 2006), além do seu efeito adstringente (BITTER, 1989; UPADHYAY et al., 2014) e anticarcinogênico (TIKOO; SANE; GUPTA, 2011). Outros benefícios desse composto são: (a) ação quimiopreventiva (YAO et al, 2008); (b) agente redutor da hepatotoxicidade e a genotoxicidade causada pela zidovudina em pacientes HIV positivos (TIKOO et al, 2008); (c) atividade antimicrobiana (KIM et al., 2010; DINIZ-SILVA et al., 2016; TINTINO et al., 2016); (d) acelera a coagulação do sangue (CHUNG et al., 1998; SAHINER et al., 2016); e por fim, (e) agente de reticulação do colágeno, eficaz na cicatrização de feridas (BEDRAN-RUSSO et al., 2009; NATARAJAN et al., 2013; XU et al., 2014; DE SOUSA LEAL et al., 2015).

Considerando a importância do tratamento da alveolite, e propondo que o ácido tânico possui efeito na reparação cicatricial alveolar em virtude das suas propriedades antiinflamatória, antibacteriana e cicatrizante, este estudo teve como objetivo avaliar a ação do ácido tânico de uso tópico no reparo alveolar após indução experimental da alveolite em ratos.

2 REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 ALVEOLITE

Descrita por Crawford em 1876, e sendo uma complicação muito frequente após extrações dentárias, seu quadro clínico se caracteriza por uma dor pós-operatória aguda e frequente. A alveolite é referida dentro e ao redor do local da exodontia, na qual se intensifica severamente e a sua constatação se dá entre o primeiro e terceiro dia pós-operatório com total ou parcial desintegração do coágulo sanguíneo, com a presença ou ausência de halitose (BLUM, 2002; ADEYEMO; LADEINDE; OGUNLEWE, 2007).

Vários termos são adotados para referir a mesma condição, tais como alvéolo seco, osteíte alveolar, osteíte localizada, osteíte localizada alveolar, alveolite seca dolorosa, alveolite fibrinolítica, alvéolo séptico, alvéolo necrótico e alveolalgia (ALEXANDER, 2000). Recentemente foi sugerida em estudo uma nova terminologia alternativa para o quadro de alveolite seca, descrita como “Síndrome da ostealgia óssea exposta peri-alveolar pós-extração” (MAMOUN, 2018).

Essa complicação clínica tem uma incidência superior a 30%, quando relacionadas à extração dos terceiros molares, e em torno de 2% a 5% nos demais procedimentos de exodontia. Suas causas prováveis podem estar relacionadas a infecções bacterianas e um aumento da atividade fibrinolítica associadas a fatores de risco, como procedimentos difíceis, infecções pré-operatórias, uso de tabaco, uso de contraceptivos orais, irrigação inadequada do alvéolo, experiência do cirurgião dentista e a fase do ciclo menstrual (FIELD et al., 1985; BLOOMER, 2000; NUSAIR; ABU YOUNIS, 2007; CHUANG et al., 2008; BOWE; ROGERS; STASSEN, 2012). As mulheres podem ser mais afetadas em uma prevalência de até 5:1 em relação aos homens, possivelmente, devido ao uso de contraceptivos orais (BLUM, 2002). Pesquisas demonstraram que o anticoncepcional seria o único medicamento a está associado à alveolite, isto porque o estrógeno atua significativamente no processo fibrinolítico (devido ao aumento dos níveis de plasminogênio). Tal fato pode contribuir para a instabilidade do coágulo (BOWE; ROGERS; STASSEN, 2012; ALRAFAA; ALSUHAIBANI, 2016).

O nível de impactação dentária, infecção pré-existente e a patologia foram também associadas ao aumento do risco de complicações inflamatórias pós-operatórias após a exodontia (CHUANG et al., 2008). Em um estudo com duração de quatro anos foi demonstrado que os fatores associados à alveolite estão relacionados à extração de dentes inferiores, principalmente molares, sexo feminino e pacientes com higienização bucal

inadequada. A ênfase colocada em técnicas meticulosas e apropriadas de extração, uso de antibióticos e conformidade com as instruções de higiene bucal refletiu incidências anuais mais baixas em comparação com estudos anteriores na literatura (AKINBAMI; GODSPOWER, 2014).

Dentre os fatores etiológicos destacam-se o insuficiente suprimento sanguíneo, a intensificação da atividade fibrinolítica no coágulo e a infecção no decorrer ou após a extração dentária, bem como o trauma ao osso alveolar durante o procedimento. Devido a infecção instalada, há um retardo na neoformação óssea, atrasando o processo de cicatrização (LOPES CARDOSO et al., 2011).

A microbiota bacteriana normal da cavidade oral compreende principalmente bactérias anaeróbicas. No processo da alveolite os micro-organismos como *Enterococcus* spp., *Streptococcus* spp., *S. viridians*, *Bacillus coryneform*, *Proteus vulgaris*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Citrobacter freundii* e *Escherichia coli* podem estar presentes no alvéolo. Salinas et al.,(2005) e Kiran et al.,(2014) observaram que existe uma possível associação entre *Actinomyces viscosus* e *S. mutans* no local de extração, o que leva a uma cicatrização tardia do alvéolo. Em outros estudos foi mostrado uma possível relação entre bactérias anaeróbias (predominantes nas lesões de pericoronarite) e alveolites, demonstrando atividade fibrinolítica em culturas de *Treponema denticola* (micro-organismo presente na doença periodontal), o qual pode ser um dos fatores de risco para o aumento da sua incidência (BOWE; ROGERS; STASSEN, 2012; NITZAN; SPERRY; WILKINS, 1978). O biofilme bacteriano e as partículas de alimentos dentro de uma cavidade também podem impedir a formação de um coágulo sanguíneo ou desalojá-lo obstruindo, assim, seu contato com o osso exposto. Tal situação dificulta o surgimento do epitélio cicatrizador ósseo alveolar, o que pode prolongar ainda mais o tempo de reparação óssea (MAMOUN, 2018).

No tratamento da alveolite as condutas terapêuticas se mostraram, no decorrer dos anos, abrangentes e muitas vezes divergentes. Foi sinalizado o risco de exacerbação de um processo infeccioso decorrente da instrumentação local do alvéolo, ocorrendo assim uma contra-indicação da curetagem (ABRÃO, 1981). Entretanto, foi preconizado que, no evento de contaminação, faz-se obrigatória a limpeza cirúrgica da lesão associada à prescrição antibiótica (SALINAS et al., 2005). Outro tratamento seria irrigar as partículas de alimentos com o gluconato de clorexidina ou soro fisiológico e, em seguida, preencher o alvéolo com um medicamento local (BOWE; ROGERS; STASSEN, 2012; DALY et al., 2012; TABERNER-VALLVERDÚ et al., 2015). Nota-se, então, que ainda são necessárias novas

investigações para estabelecer a melhor maneira de tratar a alveolite, pois, nenhum método individual obteve sucesso ou aceitação universal (SINGH; RANGANATHA, 2016).

A prevenção é fundamental no pré operatório para controle da alveolite (OGINNI, 2008). Na literatura, emprega-se uma variedade de materiais, soluções de irrigação e procedimentos dentro do alvéolo, entretanto a melhor modalidade de tratamento não foi definida. De fato, cada instituição adota um protocolo diferente, apesar de muitos estudos e publicações (CARDOSO et al., 2010). Alguns desses métodos preventivos incluem evitar o fumo antes e após o procedimento cirúrgico e evitar o uso de antibióticos, como a azitromicina. As outras medidas preventivas, como enxagatário ou gel com Clorhexidina, também podem ser efetivas na redução da incidência da alveolite (TARAKJI et al., 2015). Foi preconizado que o medicamento de uso local deve cobrir o osso exposto após cirurgia. Este apresenta uma cobertura reabsorvível e consistente, que protegerá o osso contra estimulação mecânica dolorosa, compactação de alimentos, como também contra infiltração bacteriana. O objetivo final deste método citado é formar uma camada epitelial que cobre esse osso no interior do alvéolo e no seu perímetro oclusal (MAMOUN, 2018).

O tratamento da alveolite se torna fundamental para avaliar outros parâmetros clínicos que possam fornecer comparação dos métodos de tratamento (FAIZEL et al., 2015). Tal recurso terapêutico tem como objetivo final o alívio da dor, classificada como subjetiva. Taberner-Vallverdú et al. (2015), em um estudo de revisão sistemática, avaliaram tratamentos para aliviar a dor e promover cicatrização alveolar. Eles observaram uma heterogeneidade de intervenções que dificultaram a comparação dos resultados, então, para aperfeiçoar tais dados, propuseram o uso da curetagem e irrigação alveolar (recomendação em nível B de evidência). Bem como terapia com laser de baixa frequência utilizando óxido de zinco e eugenol ou plasma rico em fatores de crescimento (TABERNER-VALLVERDÚ et al., 2015).

Evidências científicas para medidas sistêmicas com uso de antibiótico concluíram que o benefício não é suficiente para recomendar rotineiramente o seu uso no tratamento da alveolite (SHARIF et al., 2014). Já outras evidências demonstram que o uso tópico do gel de clorhexidina a 0,2% (aplicada imediatamente no alvéolo após a extração ou enxagatário a 0,12% e 0,2%) oferecem benefício na prevenção da alveolite. Sendo o uso do gel superior, apresentando um percentual de redução em 60% dos casos, com ressalva para os efeitos adversos de menores a graves relatados na literatura. Tais informações inspiram o cuidado na prescrição (ABU-MOSTAFA et al., 2015; DALY et al., 2012; TESHOME, 2017). Em outro caso, avaliou-se a eficácia da fibrina rica em plaquetas (PRF) na alveolite, sugerindo que deve ser considerado como uma modalidade de tratamento porque não apresentou reações alérgicas

e outro ponto positivo para o uso da fibrina é sua origem autóctone, ou seja, do próprio sangue do paciente (CHAKRAVARTHI, 2017).

Em um estudo onde foi realizada a indução experimental da alveolite com adrenalina observou-se que ocorreu um retardo da cronologia normal de cicatrização alveolar, onde cortes histológicos corados com fluorocromos aos 21 dias após a alveolite induzida, mostrou predominância decrescente dos marcadores alizarina, oxitetraciclina e calceína, caracterizando assim esse período com imaturidade óssea (RODRIGUES, 2005)

2.3 REPARO ÓSSEO ALVEOLAR

O reparo ósseo do alvéolo dentário é determinado como o conjunto de eventos que acontece após a extração dental, tendo como finalidade o preenchimento alveolar por tecido ósseo. Esse processo reparativo ocorre em ossos de outras localidades, contudo, a cavidade bucal apresenta peculiaridades específicas, como uma área com potencial para desenvolver quadros infecciosos e inflamatórios (KAWASAKI; SHIMIZU, 2000; SRINIVAS et al., 2018)

O tecido ósseo é um tipo de tecido conjuntivo especializado formado por osteoblastos, osteoclastos, osteócitos e por um material extracelular calcificado, denominado matriz óssea. Esta última é formada por duas partes: (a) parte orgânica: composta primordialmente de colágeno tipo I e de proteínas não colágenas (BMPs, osteocalcina, osteonectina, sialoproteínas e proteoglicanas); e (b) parte mineralizada: estruturada principalmente por cristais de fosfato de cálcio sob forma de hidroxiapatita e é alojada na matriz de colágeno, citada acima. Além dessa composição, tal matriz apresenta cavidades, onde o interior delas é preenchido por osteócitos. Os osteoblastos estão dispostos em sua periferia e apresentam a função de sintetizar a porção orgânica da matriz. Já os osteoclastos são células gigantes, multinucleadas e móveis, capazes de reabsorver tecido ósseo e participar do processo de remodelação (JUNQUEIRA; CARNEIRO, 2013).

Pesquisas relevantes sobre a cicatrização de feridas ósseas alveolares em diferentes espécies foram relatadas por diversos autores ao longo de muitos anos, como em cães com Euler (1923), Meyer(1924) e Versnel (1953); em ratos com Huebsch (1952) e Smith (1958); e em humanos Deebach (1935), Mangos (1941), Christopher(1942) e Amler (1969).

Amler (1969), em seu estudo sobre a sequência da cicatrização alveolar em humanos, mostrou que logo após a exodontia ocorre a formação de coágulo, seguido de outros eventos, exemplo: no 4º dia há a primeira evidência de epitelização; em 7 dias ocorre a substituição do

coágulo por tecido de granulação e aparecimento de osteoide na periferia do alvéolo; com 20 dias o tecido de granulação seria substituído por tecido conjuntivo; de 24 a 35 aconteceria a fusão epitelial; e, finalmente, aos 38 dias a fusão epitelial teria dois terços do alvéolo (partindo da região apical para média preenchido por trabéculas ósseas).

Já Evian et al. (1982) demonstrou que (a) entre 4 a 8 semanas há uma progressiva fase osteogênica com proliferação de células osteogênicas e formação óssea imatura, (b) de 8 a 12 semanas a osteogênese diminui, as trabéculas amadurecem e aumentam em volume, e (c) entre 12 a 16 semanas o osso parece estabilizar com um osso trabecular alveolar estabelecido presente.

Okamoto & Russo (1973), em pesquisa clássica sobre a reparação óssea alveolar em ratos, caracterizaram em três fases distintas, são elas: 1 – Formação do coágulo e proliferação celular do conjuntivo; 2 – Formação e reparação do tecido conjuntivo; e 3 – Diferenciação óssea.

Em 1997, Lamano Carvalho, Bombonato & Brentegani demonstraram quatro fases morfológicas no processo de reparo alveolar: **1ª FASE**: proliferação celular e infiltração do coágulo pelos fibroblastos do ligamento periodontal; **2ª FASE**: fibroblastos sintetizam grandes quantidades de fibras e substância amorfa; **3ª FASE**: maturação do tecido conjuntivo é caracterizada, principalmente, pela diminuição de células e vasos sanguíneos, além do aumento de fibras colágenas maduras; **4ª FASE**: aumento progressivo do número e espessura das fibras de colágeno e uma maior diminuição no número de fibroblastos e vasos sanguíneos. Nesta última fase, ocorre a diferenciação osteoblástica, a qual inicia a síntese orgânica da matriz que sofre mineralização progressiva dando origem a trabéculas ósseas. Esse reparo do tecido conjuntivo é caracterizado pela formação de colágeno, principalmente do tipo I (COL-I), importante constituinte nos tecidos e uma proteína fundamental na constituição da matriz extracelular (COTRAN; KUMAR; ROBBINS, 1996).

A descrição cronológica resumida do reparo alveolar em ratos com foi baseada em estudos prévios de Okamoto & Russo (1973); Carvalho (1983) e Okamoto & Fialho (1990), baseando-se no pós-operatório. As etapas estão descritas abaixo:

- Inicia nas primeiras 24 horas após a exodontia com a presença de coágulo sanguíneo e remanescente de fibras do ligamento periodontal;
- Do 3º ao 5º dia há a presença de tecido de granulação com inúmeros fibroblastos, proliferação de capilares, infiltrado inflamatório rico em linfócito e neutrófilos, como também início da reabsorção das paredes alveolares pelos osteoclastos.
- Por volta do 5º dia ocorre a primeira evidência de neoformação óssea;

- No 6° e 7° dia há presença de tecido de granulação e os osteoblastos são vistos na periferia alveolar dos terços apical e médio próximo ao trabeculado ósseo neoformado;

- No 10° dia o conjuntivo apresenta-se em organização, vascularizado e com presença de fibroblastos em maior quantidade. A neoformação óssea é progressiva e o trabeculado está mais espesso nos terços apical e médio. Já no terço cervical e no centro alveolar não havia diferenciação óssea;

- Do 13° ao 21° observa-se que houve uma diminuição de coágulo e de células inflamatórias. Formação de osteoide oriundos dos osteoblastos. O trabeculado ósseo ocupa maior parte da cortical alveolar dos terços apical e médio, enquanto no terço cervical esse processo se apresenta imaturo com a persistência de tecido de granulação que se estende por todo centro do alvéolo;

- Entre 24 e 28 dias houve uma diminuição significativa do tecido de granulação, preenchimento progressivo de todos terços alveolares com trabéculas ósseas espessas e redução dos espaços intertrabeculares iniciando o processo de remodelamento ósseo.

Tais autores, em estudo sobre formação do osso lamelar na fase de cicatrização, mostraram que a taxa de formação de minerais e a superfície mineralizadora foram significativamente maiores nos ratos submetidos a eutanásia aos 14 dias, após a extração molar superior, do que nos outros dois pontos temporais (5 e 10 dias), pós-extração. Isso pode estar relacionado a taxa de pico anterior de reabsorção óssea. A taxa de formação de minerais foi maior no aspecto vestibulopalatal da cavidade dentária e menor na gengivobucal. Essas diferenças podem ser devidas a variações na vascularização, uma vez que a região gengivopalatal é adjacente à artéria palatina maior (HSIEH; DEVLIN; ROBERTS, 1994).

Como objetivo do preenchimento alveolar por tecido ósseo o organismo desencadeará uma sequência de reações inflamatórias em cascata, e como já tinha sido demonstrado esse alvéolo se enche de sangue contendo proteínas e células danificadas. Logo após, iniciam eventos que irão formar uma rede de fibrina e juntamente com as plaquetas formarão o coágulo nas primeiras 24 horas (IRINAKIS, 2007). Estas exercem uma função importante de direcionar os mediadores químicos, como o fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGF), o fator de crescimento derivado de transformação- β (TGF- β) e o fator de crescimento fibroblástico (FGF) (GÜRBÜZER et al., 2008, 2010).

Em estudo foi demonstrado que em humanos após uma exodontia há uma grande variabilidade na formação do tecido duro. Enquanto o tecido conjuntivo provisório se forma nas semanas iniciais de cicatrização, o intervalo de estabelecimento do osso mineralizado é menos previsível (TROMBELLI et al., 2008). Para o desenvolvimento do osso primário e a

formação de novos vasos sanguíneos é fundamental para o reparo e remodelação óssea, sendo demonstrado que a angiogênese precede a osteogênese, e observa-se que quando há redução do fluxo sanguíneo ocorrem problemas no processo de cicatrização óssea (SARAN; GEMINI PIPERNI; CHATTERJEE, 2014).

O pós-operatório inicial é caracterizado pela reabsorção da crista alveolar que em sequência apresenta indícios de mineralização, sendo a crista óssea vestibular a mais afetada pela osteoclasia em comparação à lingual (CARVALHO, P.S.P.; OKAMOTO, 1987). Problemas referentes as alterações ósseas que acontecem não se limitam à região específica do alvéolo dentário, tem-se também a reabsorção da crista óssea alveolar residual, que é um processo crônico, progressivo, irreversível e cumulativo. Essa reabsorção pode representar a causa para vários danos estéticos e funcionais em edêntulos. Isso mostra a importância da preservação do rebordo alveolar após procedimentos de exodontia (AL-OBAYDI et al., 2014; SRINIVAS et al., 2018).

Ao preenchimento do alvéolo por tecido ósseo denomina-se processo de diferenciação e proliferação dos osteoblastos nas paredes laterais e na porção apical do alvéolo, conhecido também como aposição óssea. Esta é responsável pelo preenchimento do alvéolo por tecido ósseo. Em roedores, apesar das etapas do reparo alveolar descritas serem semelhantes, esta cicatrização óssea ocorre de forma consideravelmente mais rápida que em humanos (STEINER et al., 2008). Devido a isso, os ratos justificam-se como exemplos de modelos experimentais úteis para o estudo preventivo e curativo da alveolite. Outros pontos positivos são: facilidade de manuseio e susceptibilidade a alveolite induzida (CALIXTO et al., 2007; RODRIGUES et al., 2011).

Carvalho et al. (1991) demonstraram em estudo que a alveolite retarda drasticamente o reparo alveolar, visto que, aos 28 dias pós-operatório os alvéolos do grupo de animais com a doença exibiam neoformação óssea bastante discreta. Dados detalhados em relação a cicatrização óssea alveolar em ratos, servem de suporte para novas experimentações, pois, os resultados morfométricos revelaram que, em condições normais, o osso recém formado mostra características qualitativas e quantitativas muito favoráveis neste modelo (HASSUMI et al., 2018).

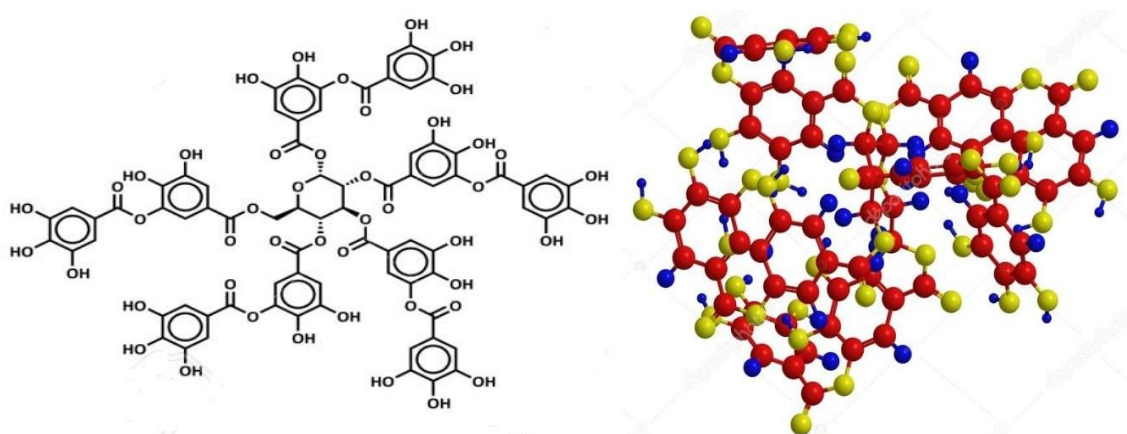
Estudos recentes levaram em consideração a importância da Biologia Molecular para avaliar os aspectos do reparo ósseo alveolar em associação com análise histológica. Para esta análise é evidenciado a coloração imunohistoquímica diferenciada em áreas ósseas alveolares de acordo com a expressão gênica. Os parâmetros morfométricos, que são obtidos dessa coloração, são avaliados pela microtomografia computadorizada, tendo assim uma visão

ampla desse processo de cicatrização alveolar após extração dentária (HASSUMI et al., 2018).

2.3 PROPRIEDADES TERAPÊUTICAS DO ÁCIDO TÂNICO

O ácido tânico é um polifenol (tanino) hidrolisável do tipo galotanino, que contém uma glicose esterificada e cinco moléculas de ácido gálico (Figura 1). O tanino pode hidrolisar em condições ácidas ou alcalinas suaves para produzir carboidratos (glicose) e ácidos fenólicos (principalmente ácido gálico) (AELENEI et al., 2009). Suas aplicações são do curtimento de couro até formulações tópicas com atividade antiinflamatória, antibacteriana, cicatrizante e antioxidante (JAGAN RAO; SUBASH; SANDEEP KUMAR, 2012). O Brasil é um país com grande potencial no desenvolvimento de extratos ricos em ácido tânico, devido à diversidade das plantas, que em sua maioria contém taninos. A aplicação de ácido tânico no sistema de cicatrização de feridas cutâneas nas últimas décadas tem aumentado o número de pesquisas para elucidação de suas atividades antimicrobianas e antioxidantes, e a incorporação em biomateriais no campo farmacêutico. Os Estados Unidos, Japão e China se destacaram em e artigos de publicados sobre o assunto (DE SOUSA LEAL et al., 2015).

Figura 1 – Estrutura molecular ácido tânico (C₇₆ H₅₂ O₄₆).



Fonte: Depositphotos® (2019)

Algumas publicações contrárias ao uso do ácido tânico foram inconclusivas sobre o papel da queimadura na causalidade de toxicidade hepática e pouca atenção foi dada à definição de o tipo de ácido tânico que foi usado. Atualmente seu extrato pode ser isolado e altamente purificado consequentemente menos tóxico (HUPKENS,1995). Halkes et al. (2001)

mostraram que o ácido tânico pode oferecer potenciais características superiores de cicatrização em longo prazo por apresentar efeito positivo sobre a inflamação e os processos envolvidos na formação de tecido de granulação, reepitelização e formação de tecido cicatricial. Halkes et al. (2002), após um estudo sobre os efeitos do tratamento local com ácido tânico, mostraram que não houve diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos de pacientes em relação às atividades enzimáticas. Assim, concluíram que ácido tânico não causa hepatotoxicidade, pelo menos quando aplicado a uma área queimada correspondente a aproximadamente 10% da superfície total do corpo (HALKES et al., 2002).

A capacidade de compostos que contenham tanino é fazer com que as colônias bacterianas provavelmente desintegram. Isso é resultado de sua interferência com a parede celular bacteriana, inibindo assim o crescimento microbiano (DOSS; MOHAMMED MUBARACK; DHANABALAN, 2009). Os taninos estão presentes na maioria das partes das plantas como casca, folha, frutos e raízes, a sua propriedade adstringente acontece pela sua ação antimicrobiana, devido à inativação de adesina microbianas e transporte de envelope de proteínas (UPADHYAY et al., 2014).

A atividade farmacológica dos taninos pode ser explicada por três características distintas, que todos eles possuem em maior ou menor grau e que decorrem em essência da propriedade do núcleo fenólico, isto é, a sua complexação com ions metálicos (ferro, manganês, vanádio, cobre, alumínio, cálcio), atividade antioxidante e de eliminação de radicais livres e a capacidade para complexar com outras moléculas, incluindo macromoléculas tais como proteínas e polissacarídeos (HASLAM E, 1996).

O ácido tânico apresenta uma acidez fraca que tem a capacidade de modificar o quimicamente o colágeno, como demonstrado em um estudo onde foi analisada a formação de ligações de hidrogênio entre amina, bem como, grupos amida a partir de grupos colágeno e hidroxila do ácido tânico (JASTRZEBSKA et al., 2006). Bedran-Russo et al. (2009) propuseram o ácido tânico como um agente natural de reticulação de colágeno, aumentando, assim, a rigidez desta molécula pela presença de ligações de hidrogênio. A partir dessas pesquisas podemos sugerir um modelo teórico do efeito do ácido tânico na reparação cicatricial alveolar após indução experimental da alveolite em ratos (Figura 2).

Figura 2 – Modelo teórico do ácido tânico no reparo alveolar *in vivo*.



Fonte: Próprio autor.

Com propriedades adstringentes, o ácido tânico é utilizado em queimaduras desde 1925, agindo por coagulação ou precipitação de proteínas. Bitter (1989), em sua pesquisa, mostrou que a solução de ácido tânico a 25% era efetiva na capacidade de limpeza da superfície de lama dentinária em relação a outros irrigadores. Outros pesquisadores, como Chung et al. (1998) mostraram as propriedades antibacterianas e outros efeitos fisiológicos, como acelerar a coagulação do sangue. Apresentaram também uma utilização importante na reticulação do colágeno, estabilizando sua matriz contra degradação pela collagenase. Assim, foi apresentado a eficiência na cicatrização de feridas (NATARAJAN et al., 2013). Como também, a inibição do efeito da collagenase na matriz dentinária, nas concentrações de 10% e 20%. Isso ocorreu devido ao aumento da rigidez da dentina desmineralizada pelo seu potencial de reticulação ao colágeno (BEDRAN-RUSSO et al., 2009). O ácido tânico puro quando submetido a tratamento térmico, tem sua atividade antimicrobiana significativamente aumentada (KIM et al., 2010).

Yoshikawa & Toda (2000) e Yoshikawa et al. (2002), em estudos experimentais sobre osteocondutividade em tratamento endodôntico, utilizaram cimento de fosfato de cálcio incorporado ao ácido tânico. Foi observado um efeito positivo em relação ao reparo ósseo

periapical, com excelente biocompatibilidade, comparados a outros cimentos usados tradicionalmente com a mesma finalidade.

Foi demonstrado um efeito inibitório do ácido tânico sobre enzimas CYP1A2 do citocromo P450, as quais analisavam a ativação cancerígena. Sugerindo, assim, uma ação quimiopreventiva (YAO et al., 2008). Também foi observado por Tikoo et al., (2008), que o ácido tânico poderia ajudar na redução da hepatotoxicidade e genotoxicidade induzida pelo uso do AZT, através da prevenção do aumento da hiperacetilação da histona e redução dos níveis plasmáticos de ALT e AST. Em outro estudo o ácido tânico melhorou a cardiotoxicidade induzida pelo doxorrubicina e potencializa sua atividade anticancer *in vitro* e *in vivo* em modelos animais (TIKOO; SANE; GUPTA, 2011).

A atividade antimicrobiana do ácido tânico foi demonstrada em estudo, devido a sua incorporação ao quitosano e ao álcool polivinílico ternário terem demonstrando inibição de enzimas microbianas e da fosforilação oxidativa, que aumentou o efeito contra bactérias gram-negativas como a *E. Coli*. O ácido tânico foi aplicado como um fármaco para o tratamento de feridas devido às suas propriedades adstringentes, antioxidantes, hemostáticas e antibacterianas. Essas membranas compostas eram benéficas para a adesão e o desenvolvimento de fibroblastos (XU et al., 2014). Em estudo semelhante onde o ácido tânico foi incorporado ao quitosano e a um polissacarídeo natural, membranas compostas promoveram eficazmente fixação de células de fibroblastos e seu crescimento intercadas ocorreu de maneira organizada (XU et al., 2015).

Resultados de pesquisas recentes reforçam a atividade antibacteriana do ácido tânico, indicando a possibilidade do seu uso como adjuvante na terapia antibiótica contra bactérias multiresistente. As concentrações inibitórias mínimas (MICs) de brometo de etídio (EtBr) e antibióticos foram significativamente reduzidos na presença de ácido tânico. Indicando, assim, o efeito inibidor deste agente contra as bombas de efluxo de ambas as estirpes, as quais causam uma redução de três vezes da MIC quando comparados com o controle (TINTINO et al., 2016). Outra pesquisa reforça que ácido tânico é um agente potencial para aumentar a eficácia clínica de norfloxacin para controlar *S. aureus* resistente (DINIZ-SILVA et al., 2016). Também foi demonstrado por Sahiner et al. (2016) que nanopartículas de ácido tânico tinham forte efeito antimicrobiano em relação às bactérias resistentes comuns, além disso, a alta concentração dessas partículas promovia um aumento da coagulação sanguínea.

Sobre eficácia de extratos de ervas medicinais, ricos em taninos temos: *Schinus terebinthifolius Raddi* (aroeira da praia), que apresentou atividade antimicrobiana, boa reparação óssea e melhora de cicatrização de ferida, justificando seu uso no tratamento da

alveolite (DE MELO JÚNIOR et al., 2002); e o extrato de chá verde da planta *Camellia sinensis*, onde seu uso está associado a ação anti-hemorrágica após exodontia. Nesse estudo foi realizado um ensaio clínico randomizado controlado com 62 pacientes submetidos da extração de terceiros molares, onde em metade deles foi utilizado o extrato, que obteve sucesso na cessação do sangramento e redução de exudato inflamatório posterior (SOLTANI et al., 2014). O uso desses fitoterápicos tem uma boa aceitação para superar e evitar complicações graves, como a resistência a medicamentos e reações adversas (ABDEL FATTAH, 2015)

As prescrições de fitoterápicos estão em torno de 5%, mas ultimamente com estudos realizados na área de fitoterapia tem sido ampliado. Há um expressivo interesse em substâncias derivadas de espécies vegetais, evidenciado pelo crescimento de publicações dessa linha de pesquisa e, por consequente, uma melhoria nas técnicas de triagem biológica e de validação. Isso demonstra uma alternativa de um tratamento complementar, ou alternativo ao uso de drogas sintéticas. A utilização de desses medicamentos em odontologia é muito evidente no controle da placa bacteriana dental, gengivite e periodontite, mas em relação ao tratamento da alveolite é necessário mais pesquisas (CALIXTO, 2000; DE MELO JÚNIOR et al., 2002).

2.4 PASTA BASE DE PRÓPOLIS E IODOFÓRMIO

Atualmente, o fármaco de origem natural utilizado no tratamento da alveolite é uma pasta à base de própolis e iodoformio conhecido comercialmente como Alveolex®. Este apresenta na sua composição própolis (10%), iodoformio (5%), cera de abelha e espessante. A própolis é um dos princípios ativos e uma conhecida substância sintetizada por abelhas a partir de produtos coletados de plantas. Sabe-se que tal produto contém aminoácidos, flavonóides, terpenos e derivados do ácido cinâmico (SFORCIN, 2007). É composto em geral por 50% de resina e bálsamo vegetal, 30% de cera, 10% óleos aromáticos e essenciais, 5% pólen e 5% de substâncias que podem variar de acordo com o momento e local de coleta. Logo, a presença da própolis no Alveolex® é importante, pois vários estudos mostram que o produto é um potente antimicrobiano, fungicida, antioxidante e antiinflamatória, além de melhorar a cicatrização alveolar e reduzir o quadro de dor (KANO et al., 2008; PEREIRA et al., 2011). Apesar de ser um produto natural não tóxico a própolis pode ocasionar alergia e dermatite de contato, descritos principalmente entre os apicultores (ORYAN; ALEMZADEH; MOSHIRI, 2018).

O iodofórmio (CHI₃), também chamado de triiodometano, é um composto orgânico halógeno que se apresenta na forma sólida com coloração amarelo-cristalino, cujas propriedades antissépticas têm sido estudadas desde 1880. Sua presença no Alveolex® promove uma discreta ação antisséptica e os benefícios de seu uso em ferimentos se devem à sua capacidade protetora (tanto mecânica quanto como na promoção da assepsia), porém houve uma sinalização que o iodo pode promover a formação de tecido de granulação, devido ser ligeiramente irritante (RAUCH et al., 2016; SINGH et al., 2012)

Um fator importante na cicatrização de feridas é a formação de biofilme, o que reduz a velocidade de cicatrização. A própolis apresenta a capacidade de reduzir a geração deste e, então, gera processos de cicatrização acelerados (ORYAN; ALEMZADEH; MOSHIRI, 2018).

3 OBJETIVOS

3.1 GERAL

Avaliar a ação tópica da pasta base de ácido tânico (PBAT) no reparo ósseo alveolar dentário em ratos com processo de alveolite.

3.2 ESPECÍFICOS

- Avaliar histologicamente a evolução do reparo ósseo em alvéolos sépticos tratados com pasta base de ácido tânico (PBAT) em comparação a alvéolos sépticos dos grupos tratados com pasta base de própolis e iodofórmio (PBPI) e com pasta base cera de abelha (PBCA);
- Comparar histomorfometricamente o reparo ósseo em alvéolos sépticos tratados com PBAT, em relação a alvéolos sépticos dos demais grupos descritos.

4 MATERIAIS E MÉTODOS

4.1 DESENHO DO ESTUDO

Trata-se de um estudo experimental (*in vivo*) sobre reparação óssea alveolar dentária, após processo de alveolite. Aprovada em reunião em reunião de 04/10/2017, pela Comissão de Ética no Uso de Animais (CEUA) do Centro de Biociências da Universidade Federal de Pernambuco, sob Processo nº 23076.029379/2017-16. (Anexo A)

4.2 OPERACIONALIZAÇÃO DA PESQUISA

4.2.1 Aquisição do ácido tânico

Foi utilizado o ácido tânico 100% comercial (Merck, Germany) incorporado em pasta base de cera de abelha adquiridos na farmácia escola da UFPE.

4.2.2 Preparação da Pasta Base de Ácido Tânico (PBAT)

O ácido tânico, enviado à Farmácia de Manipulação da UFPE, foi submetido à mistura com a cera de abelha e envasado em seringa de 3ml, obedecendo aos parâmetros (conforme disposto na tabela 1).

Tabela 1 – Composição da Pasta Base de Ácido Tânico (PBAT).

Componentes	Quantidade (% e g)
Ácido tânico	10%
Cera de abelha	2%
Óleo mineral	5%
Metabissulfito de sódio	1%
Propilenoglicol	20%
Lanolina anidra qsp	50g

Fonte: Próprio autor.

Para o preparo da formulação todos os componentes foram pesados em béquer. Para aquecimento foram utilizados a cera de abelha, o óleo mineral e a lanolina até a fusão dos mesmos. Em geral, houve a trituração do ácido tânico e do metassulfito de sódio e em seguida a mistura solubilizada com o propilenoglicol. Tal composto, já formado, foi incorporado a fase oleosa até obter uma preparação homogênea, inodora, opaca com coloração castanha a marrom.

4.2.3 Aquisição da Pasta Base de Própolis e Iodofórmio (PBPI)

Foi utilizada a pasta base de própolis e iodofórmio de uso comercial conhecido como Alveolex® (Biodinâmica), que apresenta na sua composição própolis (10%), iodofórmio (5%), cera de abelha (2%) e espessante.

4.2.4 Preparação da Pasta Base de Cera de Abelha (PBCA)

O preparo foi realizado na Farmácia de Manipulação da UFPE onde foi, envasado em seringa de 3ml, obedecendo aos parâmetros da composição (Tabela 2).

Tabela 2 – Composição da Pasta Base de Cera de Abelha (PBCA)

Componentes	Quantidade (% e g)
Cera de abelha	2%
Óleo mineral	5%
Metabissulfito de sódio	1%
Propilenoglicol	20%
Lanolina anidra qsp	50g

Fonte: Próprio autor.

Para o preparo da formulação todos os componentes foram pesados, em béquer para aquecimento foram a cera de abelha, o óleo mineral e a lanolina até a fusão dos mesmos. Em geral, houve a trituração do metassulfito de sódio, em seguida foi solubilizada com o propilenoglicol e incorporada à fase oleosa até obter uma preparação homogênea, inodora, opaca com coloração amarelada.

4.2.5 Animais

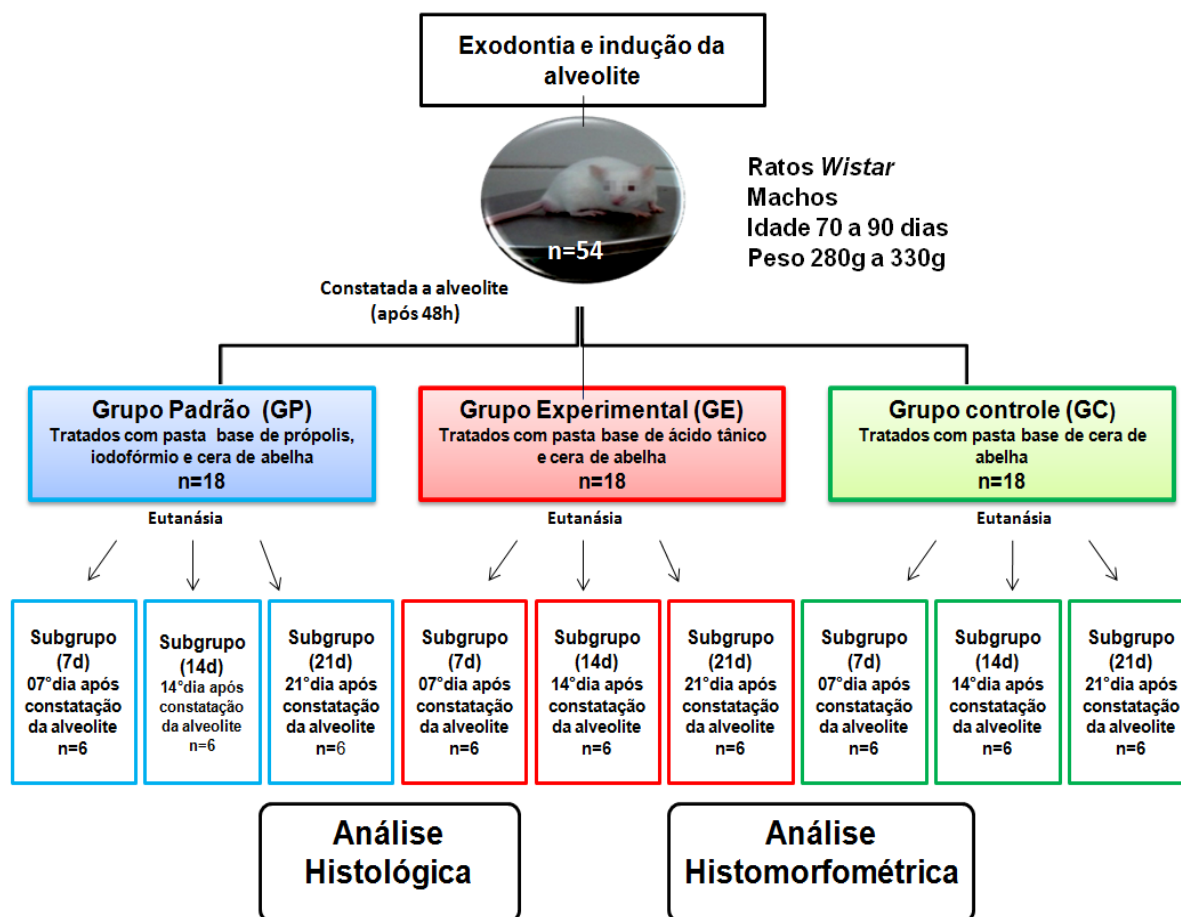
Foram estudados 54 ratos machos *Wistar* (*Ratus norvegicus albinus*), provenientes do Biotério do Departamento de Nutrição-UFPE, com idade variando entre 70 e 90 dias e pesando entre 280 e 330g. Foram acondicionados de 4 a 5 animais em gaiolas de polipropileno forradas com maravalha. Os grupos de roedores foram mantidos a uma temperatura ambiente de $22^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ e à um fotoperíodo com iluminação alternando em ciclo claro/escuro de 12:12 horas. O local apresentava sistema de exaustão e umidade relativa do ar em torno de 45% a 75%. A alimentação dos animais foi ração sólida (Ração Labina®,

Presença), própria para ratos e camundongos e água *ad libitum*, com exceção nas primeiras 24h após a exodontia, onde a mesma ração foi triturada e umedecida.

Os animais foram divididos em três grupos (18 cada grupo), conforme figura 3: (1) Grupo Padrão (GP): Alvéolo preenchido com pasta base de própolis (10%), iodofórmio (5%) e cera de abelha (PBPI); (2) Grupo Experimental (GE): Alvéolo preenchido com pasta base de ácido tânico (10%) e cera de abelha (PBAT); (3) Grupo Controle (GC): Alvéolo preenchido com pasta base de cera de abelha (PBCA).

Cada grupo foi subdividido em três subgrupos, de 6 animais cada, relacionando-os ao tempo de tratamento dos mesmos (Figura 3), são eles: (a) Subgrupo 7d - Observados e submetidos a eutanásia no 7º dia após a constatação clínica da alveolite; (b) Subgrupo 14d- Observados e submetidos a eutanásia no 14º dia após a constatação clínica da alveolite; (c) Subgrupo 21d- Observados e submetidos a eutanásia no 21º dia após a constatação clínica da alveolite.

Figura 3 – Fluxograma experimental do estudo.



Fonte: Próprio autor.

4.2.6 Procedimento cirúrgico

Este procedimento cirúrgico foi realizado no Núcleo de Cirurgia Experimental do Hospital das Clínicas (NCE-HC) da UFPE. Os animais foram anestesiados com cloridrato de Ketamina (Dopalen, Ceva Santé Animale) na dose 75-100mg/kg de peso e Xilazina (Anasedan, Ceva Santé Animale) na dose 5-10 mg/Kg de peso, associados na mesma seringa e administrados por via intramuscular (IM). O nível da anestesia foi determinado pela observação dos reflexos das pálpebras, movimentos respiratórios e estímulos cutâneos. Sendo considerado anestesiado o animal com a respiração regular e ausência de reflexos a estímulos.

Após a obtenção do efeito anestésico, a mesa operatória foi coberta com campo cirúrgico esterilizado e o animal imobilizado por meio de outro campo estéril. Em seguida, o animal foi posicionado em decúbito dorsal para a extração do incisivo superior direito (OKAMOTO; RUSSO, 1973), conforme a figura 4.

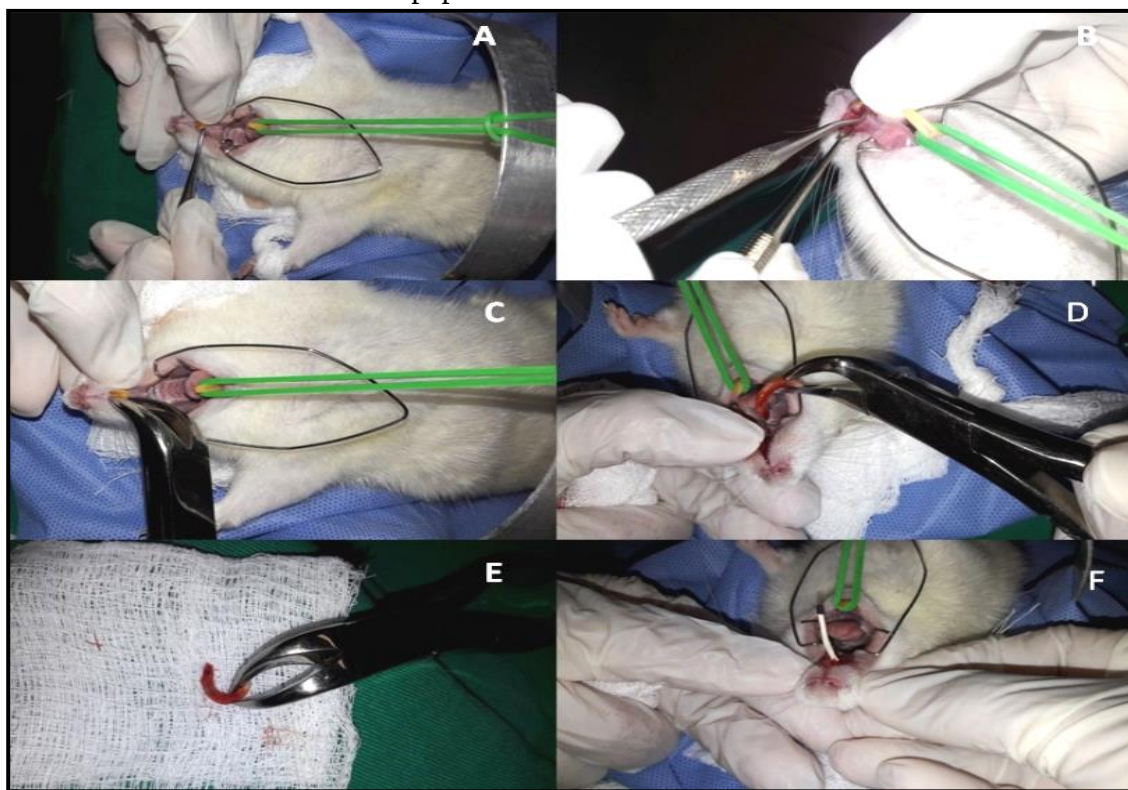
Figura 4 – Posição de contenção do animal (Rato *Wistar*) anestesiado em decúbito dorsal para realização do procedimento de exodontia do incisivo central superior direito.



Fonte: Próprio autor.

O procedimento de exodontia foi iniciado com a sindesmotomia, seguido do uso do fórceps infantil nº44. Sua mordente foi posicionada na cervical ao longo eixo do dente, onde foi realizado movimentos de lateralidade e em seguida girando-se no sentido vestibulo palatino para extração (Figura 5 A, B, C e D).

Figura 5 – Quadro de procedimentos cirúrgicos A- Sindesmotomia; B- luxação; C-Apreensão do dente com fórceps nº44; D- Exodontia; E- Incisivo superior direito; F- Indução da alveolite com cone de papel absorvente embebido de adrenalina



Fonte: Próprio autor.

4.2.7 Indução da alveolite

Após a avulsão dentária, foi induzida a alveolite através da introdução de cones de papel absorvente nº 80 (Tanari, Tanariman Industrial LTDA) embebido em adrenalina 1:1000 (Adren 1mg/1ml, Hipolabor), durante 15 minutos. Após a obtenção da isquemia, os animais permaneceram em observação por mais 15 minutos com a finalidade de comprovar a ausência de formação de coágulo sanguíneo no interior do alvéolo e não foi realizada sutura. (Figura 5 E e F).

No pós-operatório os animais foram supervisionados diariamente e acompanhados desde o procedimento da exodontia até a eutanásia. Após o período de 48 horas foi constatada clinicamente a alveolite em todos os animais através de um ou vários parâmetros de diagnóstico, como a presença de odor fétido, edema local, hiperemia, formação de abscesso e secreção purulenta (Figura 6).

Figura 6 – Alvéolo com área necrótica, sem aporte sanguíneo, apresentando secreção purulenta, caracterizando a alveolite após 48 horas do procedimento cirúrgico (Área de alveolite marcada pela seta).



Fonte: Próprio autor.

4.2.8 Tratamento dos animais e coleta dos espécimes

Constatada a alveolite os animais do grupo GP foram tratados com Alveolex®. Os animais do grupo GE com PBAT e os do grupo GC com PBCA. Previamente foi realizada irrigação do alvéolo com solução fisiológica de cloreto de sódio a 0,9% com o auxílio de uma seringa de insulina de agulha hipodérmica 9x30 cm. Em seguida, houve a secagem com cone de papel absorvente e na sequência as pastas foram acondicionadas em seringas de insulinas com agulha adaptadas. Logo após, foram levadas ao interior do alvéolo através de uma agulha de calibre 9x30 cm adaptado com o formato aproximado do alvéolo dental. A agulha foi introduzida até o fundo do alvéolo e removida na medida em que se pressionou o êmbolo da seringa. O excesso de material foi removido com o auxílio de gaze.

Após a aplicação da pasta, os animais foram submetidos à eutanásia, por overdose anestésica (administração de Ketamina com o dobro ou triplo da dose anestésica recomendada), via intraperitoneal (IP), aos 7°, 14° e 21° dias após a constatação da alveolite. Esse procedimento foi necessário para haver a retirada da hemimaxila (descrita abaixo).

Para a coleta dos espécimes, a maxila direita foi separada da esquerda ao nível da sutura palatina através de uma incisão utilizando lâmina de bisturi nº11. Da mesma forma foi realizado um corte transversal ao palato, tangencialmente a face distal do 3° molar, com auxílio de uma tesoura de ponta romba, o que permitiu a obtenção da peça completa com o alvéolo a ser estudado (Figura 7). Após este procedimento as carcaças dos animais foram encaminhadas para incineração.

Figura 7 – Hemimaxila obtida para processamento histológico.



Fonte: Próprio autor.

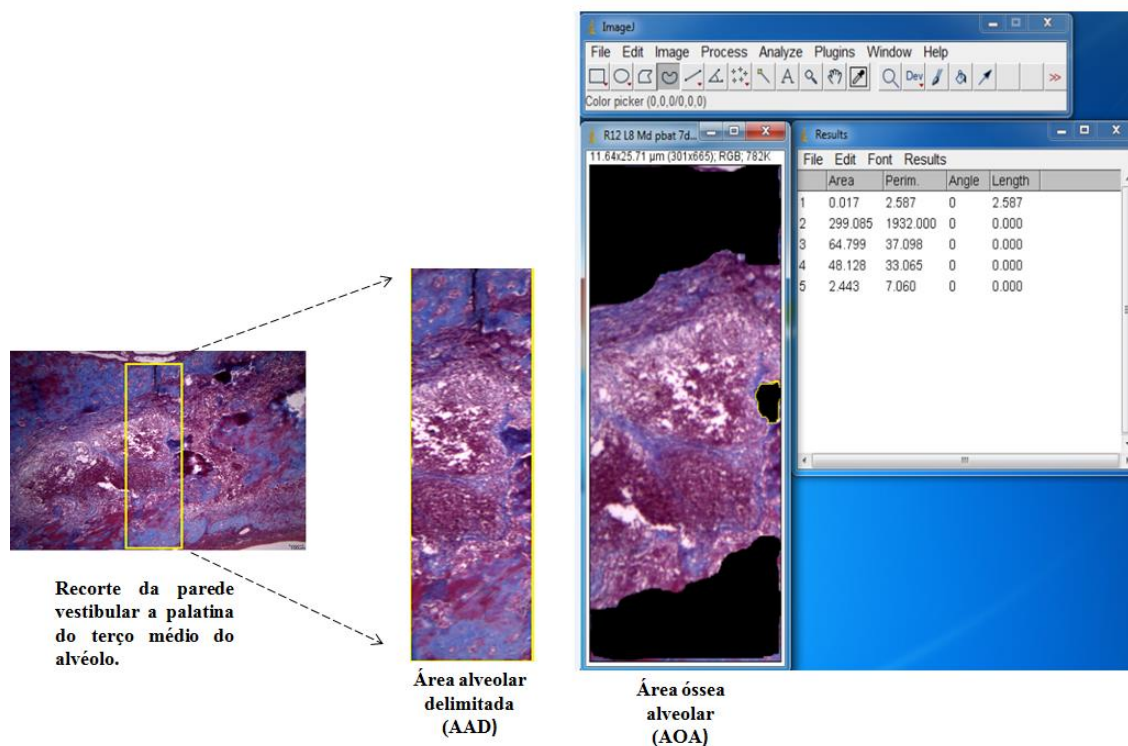
4.2.9 Processamento do material para microscopia de luz

O processamento histológico foi realizado no Laboratório de Histotécnica do Departamento de Patologia /UFPE.

Os espécimes foram mantidos em solução de formol tamponado a 10% durante 24 horas, a seguir lavados em água corrente e descalcificados com solução de ácido nítrico a 10%, durante aproximadamente 4 horas e trinta minutos, comprovado através de ação mecânica de inserção de uma agulha fina nas peças (CORSETTI et al., 2017; SILVA et al., 2010). Posteriormente foram desidratados em etanol na sequência crescente de 70, 80, 90 e 100, e diafanizados em xilol e incluídos em parafina histológica de modo a se obter cortes nos alvéolos no sentido longitudinal de aproximadamente 5µm. Estes foram corados com hematoxilina e eosina e tricrômico de Masson. Logo após as preparações foram montadas em "entellan®", observadas e fotomicrografadas em Microscópio (LABOMED LX 400-USA), com câmera digital MOTICAM 1000 1.3M Pixel–USB 2.0, QUIMIS) para captura e registro das imagens. Para tal foi utilizado o Software MOTIC Image Plus 2.0. e a análise foi realizada pelo software Image J. Para a descrição histológica, foi avaliado o estágio de cicatrização segundo a presença ou ausência de coágulo, formação de tecido conjuntivo, neoformação vascular, presença ou ausência de exsudato inflamatório e processo de ossificação nas paredes alveolares. Para descrição histomorfométrica os três terços (cervical, médio e apical) foram mensurados quanto ao grau de ossificação delimitando uma área retangular aleatória que foi da parede vestibular até a parede palatina de cada terço do alvéolo. A imagem obtida foi analisada pelo software Image J utilizando o recurso “mãos livres”, e, em seguida,

selecionada pelo tecido ósseo neoformado. Em concomitante, o software Image J estimou o tamanho em micrômetro (μm) (figura 8).

Figura 8 – Processamento histomorfométrico da área de tecido ósseo realizado pelo programa Image J. (AA- Área alveolar; AN- Animais (Ratos); AAD- Área alveolar delimitada; AOA- Área óssea alveolar; μm - micrômetro).



Fonte: Próprio autor.

4.3 MÉTODOS ESTATÍSTICOS

Os dados foram expressos através das medidas: média e erro padrão da média (Média $\pm$ EP), mediana e percentis 25 e 75. As comparações entre os terços em cada produto e tempo de avaliação foram realizadas através do teste de Friedman. As comparações entre os tempos de avaliação em cada produto e terço ou entre os produtos em cada tempo de avaliação e terço foram realizadas pelo teste de Kruskal-Wallis. A escolha dos testes não paramétricos de Friedman e Kruskal-Wallis foi devido ao número de amostras (6) em cada combinação do produto, tempo e terço. No caso de diferenças significativas foram realizadas comparações múltiplas dos referidos testes.

O nível de significância utilizado na decisão dos testes estatísticos foi de 5%. O programa utilizado para digitar os dados e efetuar os cálculos estatísticos foi o IMB – SPSS versão 23.

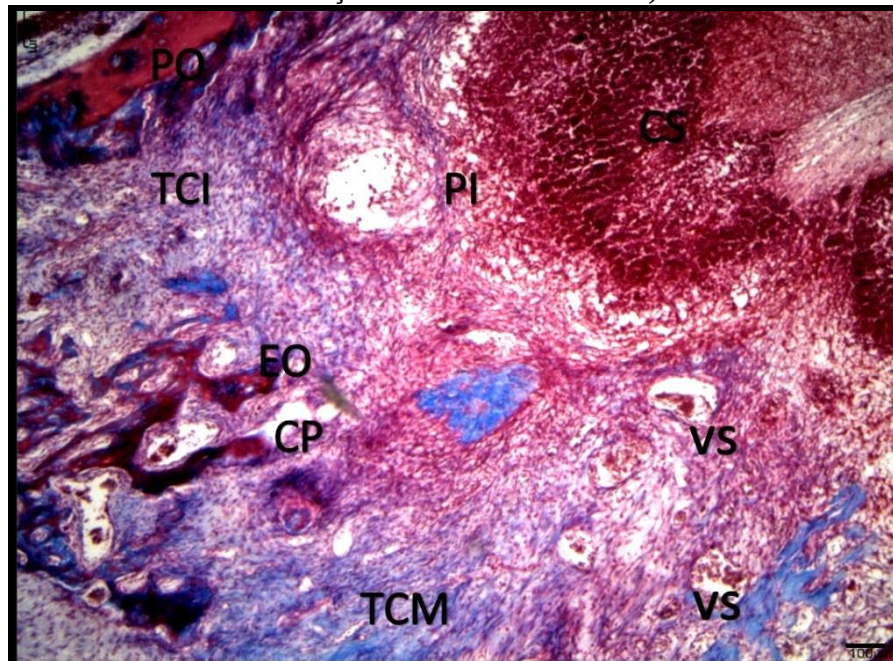
5 RESULTADOS

5.1 ANÁLISE HISTOLÓGICA

Aos 7 dias:

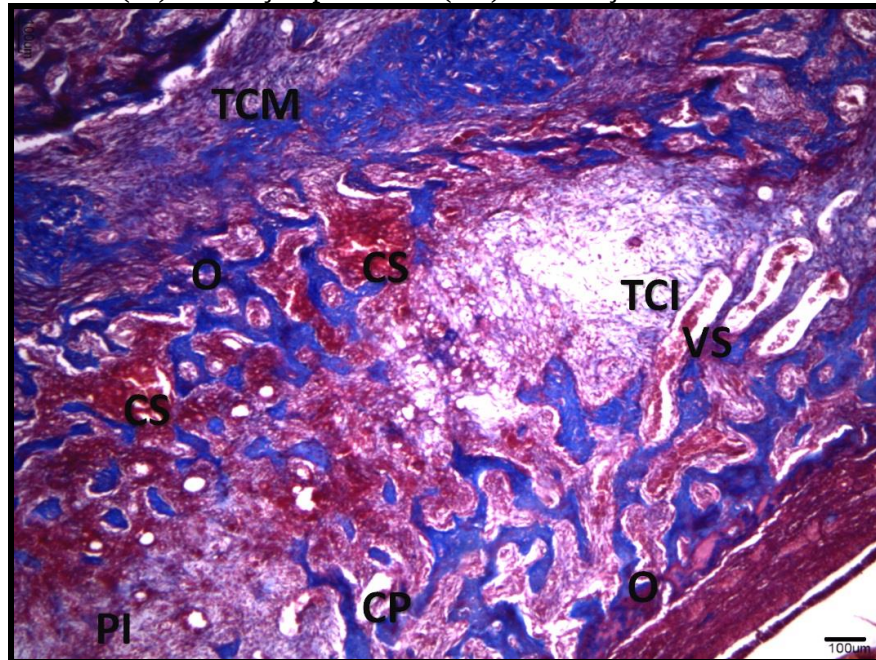
Em relação aos achados histológicos do subgrupo padrão (GP 7d) , o alvéolo apresentou coágulo sanguíneo visível desorganizado nos três terços, mais intenso no médio e cervical. Presença de tecido conjuntivo maduro e imaturo, inúmeros vasos sanguíneos neoformados. Trabéculas ósseas são vistas da periferia para o centro da área apical e média. Cervicalmente evidenciam-se espículas ósseas remanescentes bem discretas. Foi observado processo inflamatório em toda área alveolar com algumas coleções purulentas localizadas (Figuras 9, 10 e 11).

Figura 9 – Fotomicrografia do terço cervical do subgrupo padrão (GP 7 d). (Observar presença de coágulo (CS) desorganizado na entrada do alvéolo. Trabeculado ósseo periférico discreto na periferia da parede óssea alveolar (PO) e espícula óssea (EO). Tecido conjuntivo maduro (TCM) e imaturo (TCI). Vaso sanguíneo (VS) e Processo inflamatório difuso (PI). Coloração: TM. Aumento: 40X).



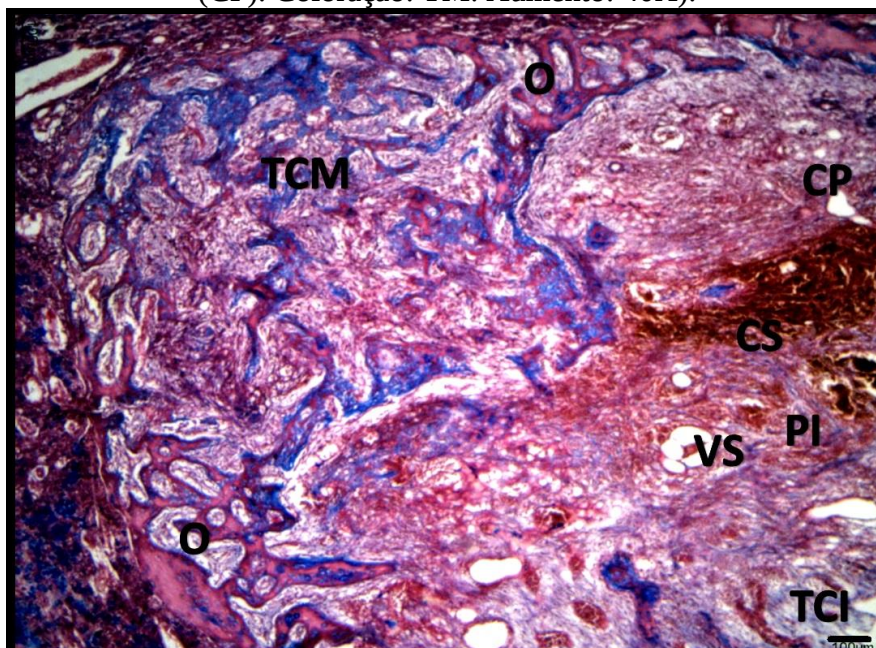
Fonte: Próprio autor.

Figura 10 – Fotomicrografia do terço médio do subgrupo padrão (GP 7 d). (Observar presença de coágulo (CS) desorganizado na área central. Trabeculado ósseo periférico (O). Tecido conjuntivo maduro (TCM) e imaturo (TCI), Vaso sanguíneo (VS), Processo inflamatório (PI) e Coleção purulenta (CP). Coloração: TM. Aumento: 40X).



Fonte: Próprio autor.

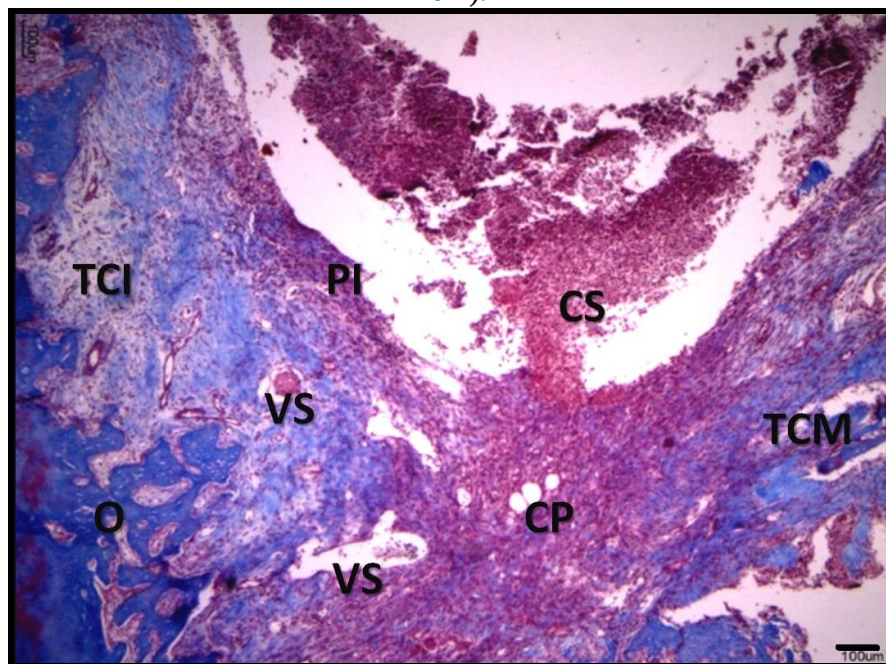
Figura 11 – Fotomicrografia do terço apical do subgrupo padrão (GP 7d). (Observar presença de coágulo (CS) desorganizado. Trabeculado ósseo periférico (O). Tecido conjuntivo maduro (TCM) e imaturo (TCI). Vaso sanguíneo (VS). Processo inflamatório (PI) e Coleção purulenta (CP). Coloração: TM. Aumento: 40X).



Fonte: Próprio autor.

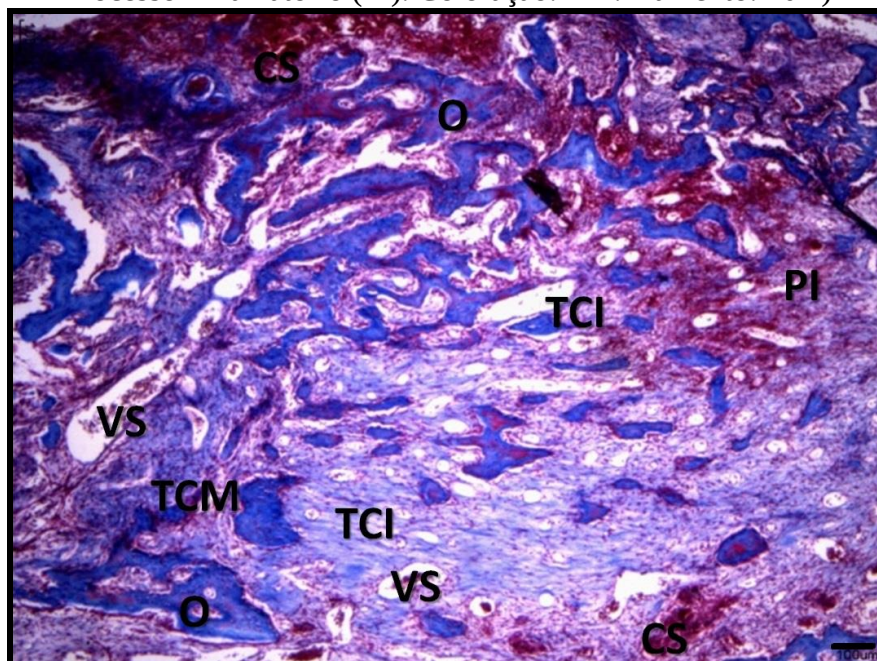
No subgrupo experimental (GE 7d), o alvéolo apresentou coágulo sanguíneo em toda sua extensão e mais intenso no terço cervical. Foi visualizado também inúmeros vasos sanguíneos e infiltrado inflamatório difuso. Além disso, houve o início da atividade osteoblástica na parede alveolar com áreas de espículas ósseas em formação e em maior quantidade nos terços médio e apical. (Figuras 12, 13 e 14).

Figura 12 – Fotomicrografia do terço cervical do subgrupo experimental (GE 7d). (Observar presença de coágulo sanguíneo (CS) desorganizado na entrada do alvéolo. Trabeculado ósseo (O) discreto na periferia da parede óssea alveolar. Tecido conjuntivo maduro (TCM) e imaturo (TCI). Vasos sanguíneos (VS). Processo inflamatório (PI). Coloração: TM. Aumento: 40X).



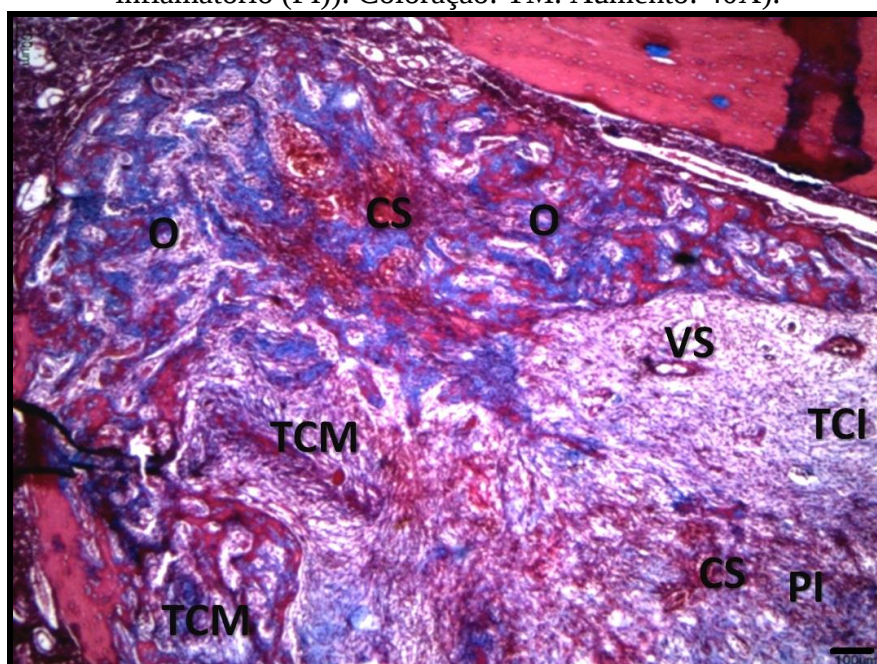
Fonte: Próprio autor.

Figura 13 – Fotomicrografia do terço médio do subgrupo experimental (GE 7d). (Observar presença de coágulo sanguíneo (CS). Trabeculado ósseo (O) na periferia da parede óssea alveolar. Tecido conjuntivo maduro (TCM) e imaturo (TCI). Vasos sanguíneos (VS). Processo inflamatório (PI). Coloração: TM. Aumento: 40X)



Fonte: Próprio autor.

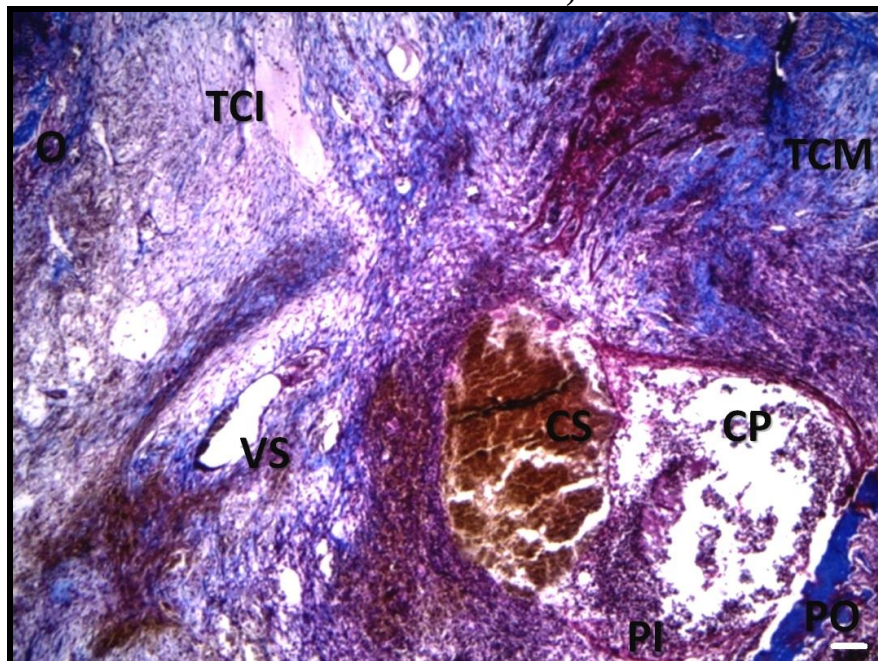
Figura 14 – Fotomicrografia do terço apical do subgrupo experimental (GE 7d). (Observar presença de coágulo sanguíneo (CS) desorganizado. Trabeculado ósseo (O) periférico. Tecido conjuntivo maduro (TCM) e imaturo (TCI), Vasos sanguíneos (VS) e área de processo inflamatório (PI)). Coloração: TM. Aumento: 40X).



Fonte: Próprio autor.

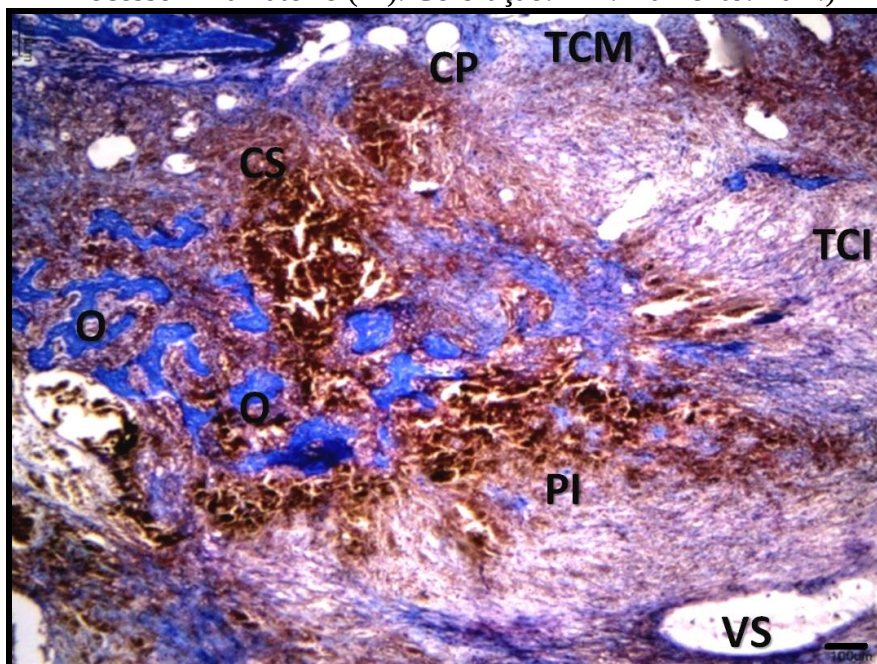
No subgrupo controle (GC 7d) foi evidenciado presença de coágulo sanguíneo em todo alvéolo. Houve uma predominância de tecido conjuntivo imaturo e infiltrado inflamatório intenso. Nos terços apical e médio observa-se trabeculado ósseo discreto e confluyente. Todos os terços apresentavam neoformação vascular, áreas circulares pronunciadas com secreção purulenta nos terços apical e cervical bem evidentes. (Figuras 15, 16 e 17).

Figura 15 – Fotomicrografia do terço cervical do subgrupo controle (GC 7 d). (Observar presença de coágulo sanguíneo (CS) desorganizado na entrada do alvéolo. Trabeculado ósseo (O) discreto na periferia da parede óssea alveolar. Tecido conjuntivo maduro (TCM) e imaturo (TCI). Vasos sanguíneos (VS). Processo inflamatório (PI) intenso. Coloração: TM. Aumento: 40X).



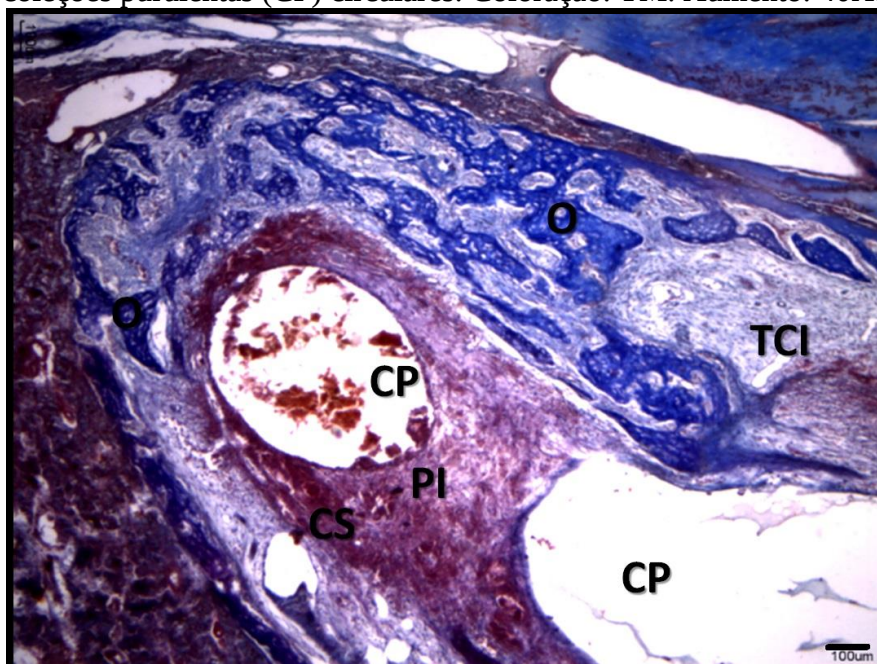
Fonte: Próprio autor.

Figura 16 – Fotomicrografia do terço médio do subgrupo controle (GC 7d). (Observar presença de coágulo sanguíneo (CS). Trabeculado ósseo (O) na periferia da parede óssea para o centro alveolar. Tecido conjuntivo maduro (TCM) e imaturo (TCI). Vasos sanguíneos (VS). Processo inflamatório (PI). Coloração: TM. Aumento: 40X.)



Fonte: Próprio autor.

Figura 17 – Fotomicrografia do terço apical do subgrupo controle (GC 7d). (Observar presença de coágulo sanguíneo (CS) desorganizado. Trabeculado ósseo (O) periférico. Tecido conjuntivo imaturo (TCI), Vasos sanguíneos (VS), área de processo inflamatório (PI) e coleções purulentas (CP) circulares. Coloração: TM. Aumento: 40X.)

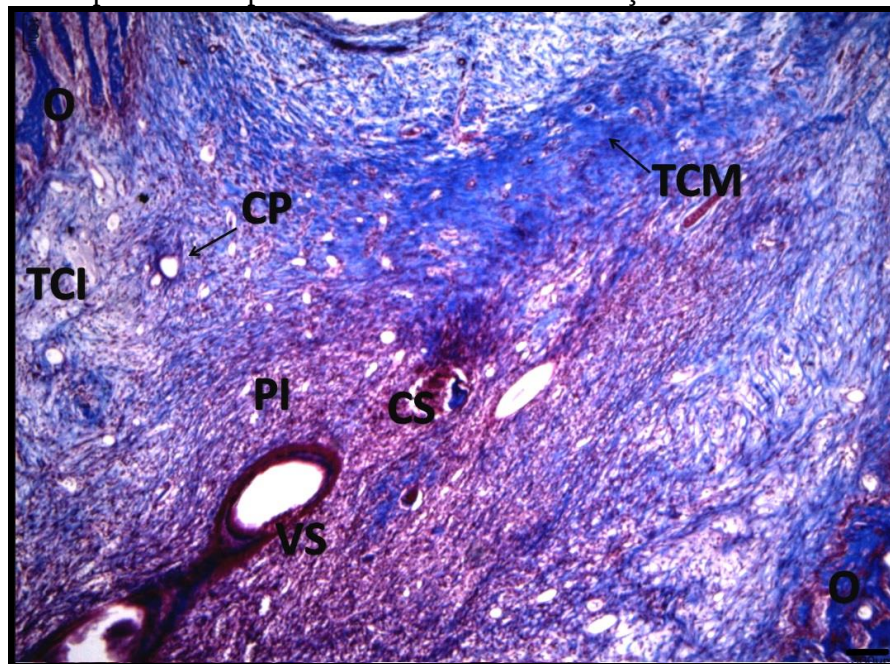


Fonte: Próprio autor.

Aos 14 dias:

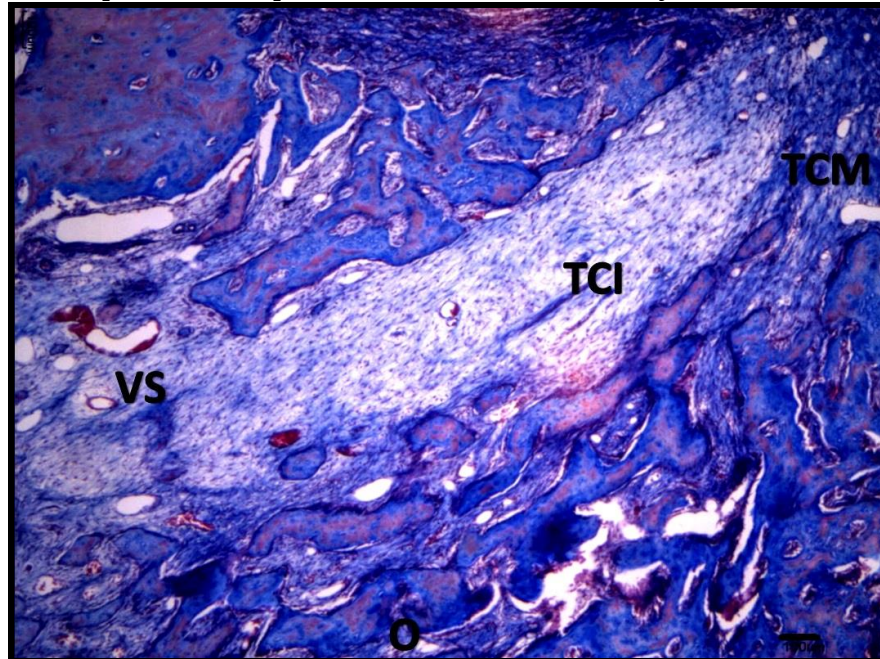
No subgrupo padrão (GP 14d) o alvéolo apresentou remanescente de coágulo sanguíneo, em menor quantidade na área central no terço cervical. Há presença de tecido conjuntivo maduro e imaturo, inúmeros vasos sanguíneos neoformados em todo alvéolo. Trabeculado ósseo confluyente para área central mais evidente no terço médio. Na porção apical e cervical evidenciam-se processo inflamatório com coleções purulentas localizadas (Figuras 18, 19 e 20).

Figura 18 – Fotomicrografia do terço cervical do subgrupo padrão (GP 14 d). (Observar presença de remanescente coágulo sanguíneo (CS). Tecido conjuntivo maduro (TCM) e imaturo (TCI). Vasos sanguíneos (VS), Processo inflamatório (PI) e Trabeculado ósseo (O) discreto na periferia da parede óssea alveolar. Coloração: TM. Aumento: 40X).



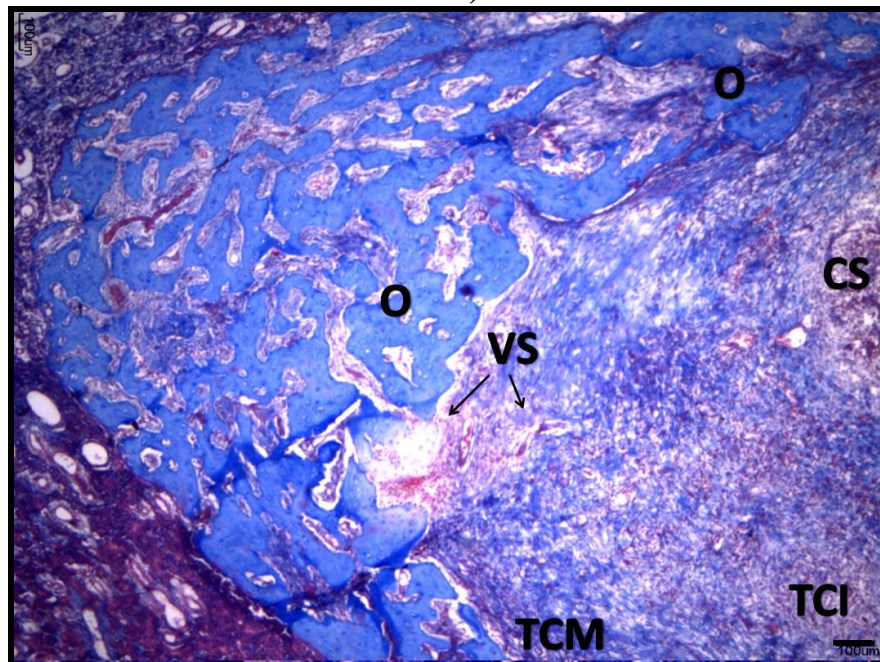
Fonte: Próprio autor.

Figura 19 – Fotomicrografia do terço médio do subgrupo padrão (GP 14d). (Observar tecido conjuntivo maduro (TCM) e imaturo (TCI), Vasos sanguíneos (VS). Trabeculado ósseo (O) na periferia da parede óssea para o centro alveolar. Coloração: TM. Aumento: 40X).



Fonte: Próprio autor.

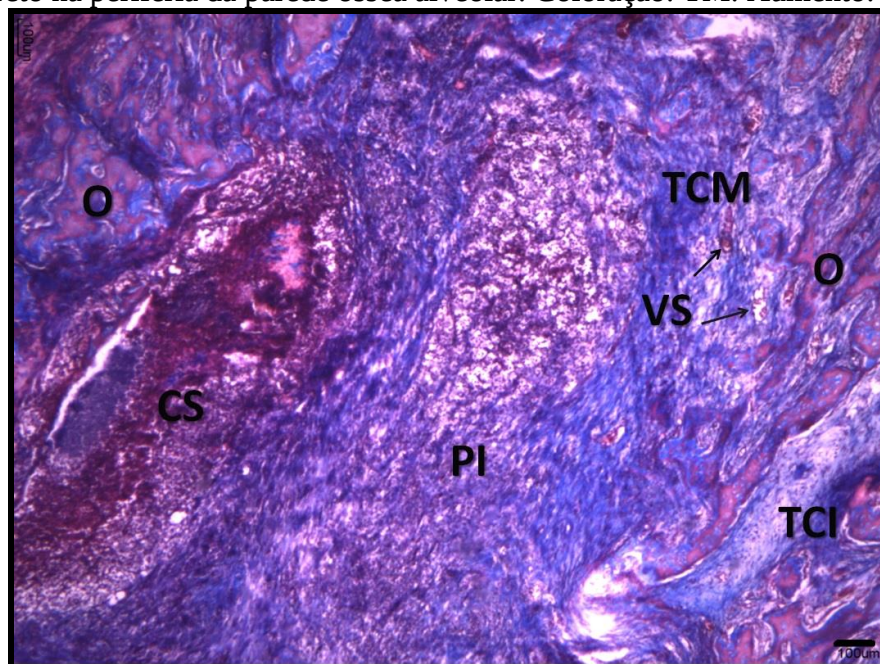
Figura 20 – Fotomicrografia do terço apical do subgrupo padrão (GP 14d). (Observar presença de coágulo sanguíneo (CS) remanescente, Tecido conjuntivo maduro (TCM), Vasos sanguíneos (VS), Trabeculado ósseo (O) da periferia para o centro. Coloração: TM. Aumento: 40X).



Fonte: Próprio autor.

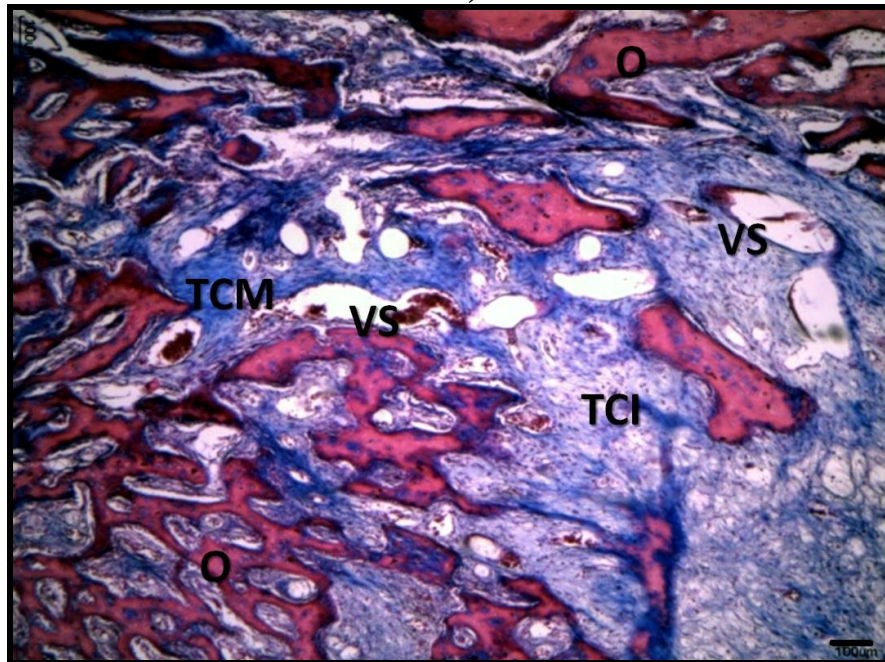
No subgrupo experimental (GE 14d) o processo de ossificação evoluiu da periferia para o centro alveolar nos terços médio e apical e de forma bem discreta no terço cervical onde havia área remanescente de coágulo. Nos terços médio e apical havia uma presença maior de tecido conjuntivo maduro, inúmeros vasos sanguíneos e focos de infiltrado inflamatório (Figuras 21, 22 e 23).

Figura 21 – Fotomicrografia do terço cervical do subgrupo experimental (GE 14d). (Observar presença de remanescente coágulo sanguíneo (CS). Tecido conjuntivo maduro (TCM) e imaturo (TCI), Vasos sanguíneos (VS), Processo inflamatório (PI) e Trabeculado ósseo (O) discreto na periferia da parede óssea alveolar. Coloração: TM. Aumento: 40X).



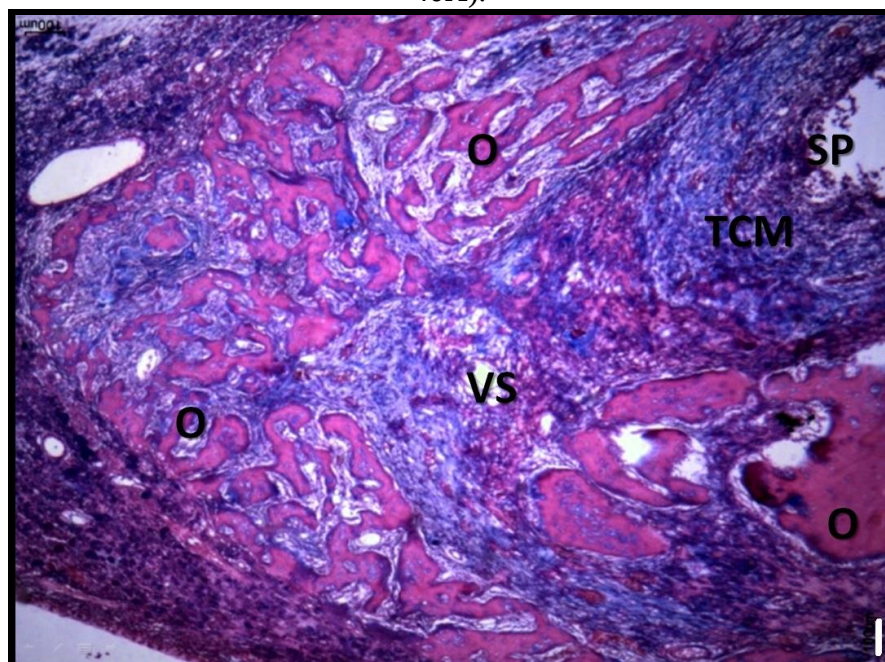
Fonte: Próprio autor.

Figura 22 – Fotomicrografia do terço médio do subgrupo experimental (GE 14d). (Observar tecido conjuntivo maduro (TCM) e imaturo (TCI), Vasos sanguíneos (VS) e trabeculado ósseo (O) na periferia da parede óssea para o centro alveolar. Coloração: TM. Aumento: 40X).



Fonte: Próprio autor.

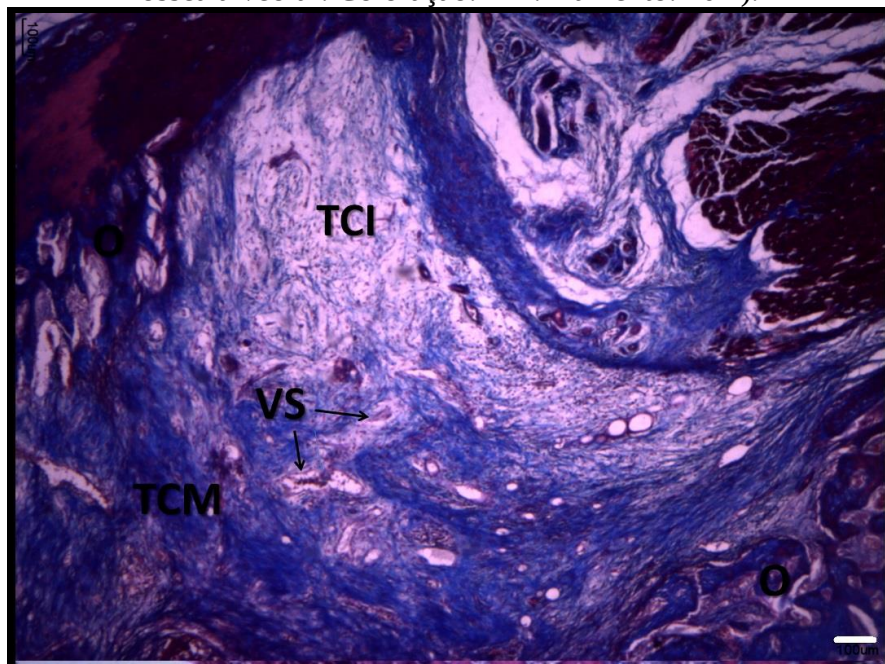
Figura 23 – Fotomicrografia do terço apical do subgrupo experimental (GE 14 d). (Observar área circular com secreção purulenta (SP), tecido conjuntivo maduro (TCM), vasos sanguíneos (VS) e trabeculado ósseo (O) da periferia para o centro. Coloração: TM. Aumento: 40X).



Fonte: Próprio autor.

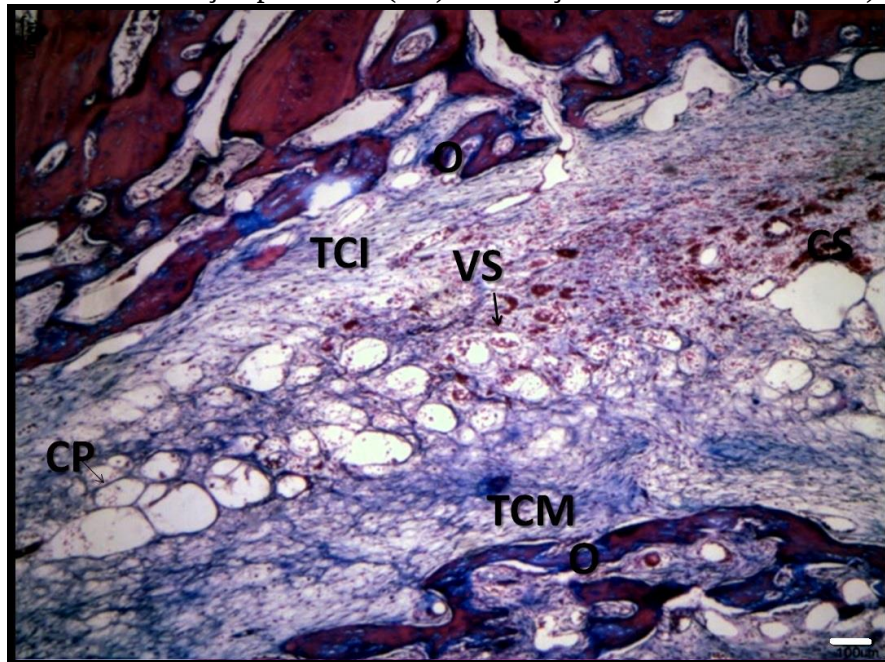
No subgrupo controle (GC 14d) o processo de ossificação evoluiu apresentando trabéculas ósseas confluentes para área central, presença de tecido conjuntivo imaturo em maior quantidade que o maduro e numerosos vasos sanguíneos. Na área central do terço médio e cervical em maior quantidade no terço apical foram observados restos celulares de processo inflamatório (Figuras 24, 25 e 26).

Figura 24 – Fotomicrografia do terço cervical do subgrupo controle (GC 14d). (Observar presença de remanescente coágulo sanguíneo (CS), tecido conjuntivo maduro (TCM) e imaturo (TCI), vasos sanguíneos (VS) e trabeculado ósseo (O) discreto na periferia da parede óssea alveolar. Coloração: TM. Aumento: 40X).



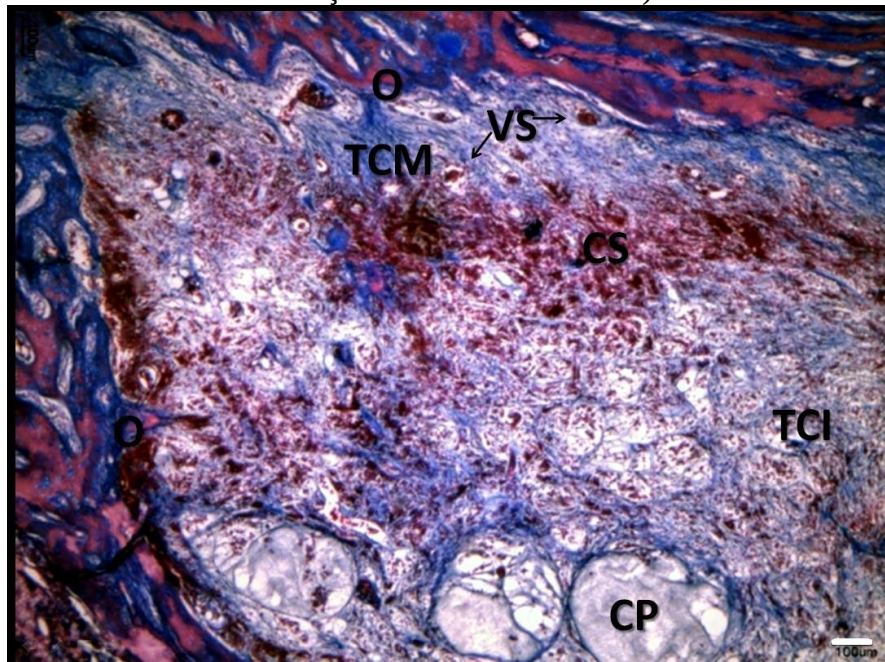
Fonte: Próprio autor.

Figura 25 – Fotomicrografia do terço médio do subgrupo controle (GC 14d). (Observar presença discreta de coágulo sanguíneo (CS). Tecido conjuntivo imaturo (TCI), Vasos sanguíneos (VS). Trabeculado ósseo (O) na periferia da parede óssea para o centro alveolar e áreas com coleção purulenta (CP). Coloração: TM. Aumento: 40X).



Fonte: Próprio autor.

Figura 26 – Fotomicrografia do terço apical do subgrupo controle (GC 14d). (Observar áreas circulares com coleção purulenta (CP), tecido conjuntivo maduro (TCM) e imaturo (TCI), vasos sanguíneos (VS) e Trabeculado ósseo (O) da periferia para o centro bem discreto. Coloração: TM. Aumento: 40X).

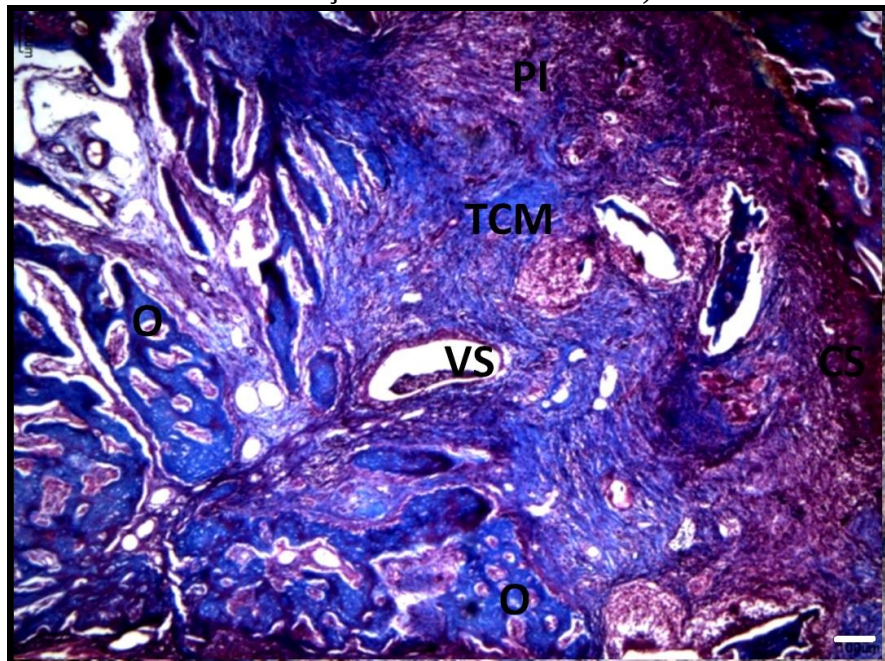


Fonte: Próprio autor.

Aos 21 dias:

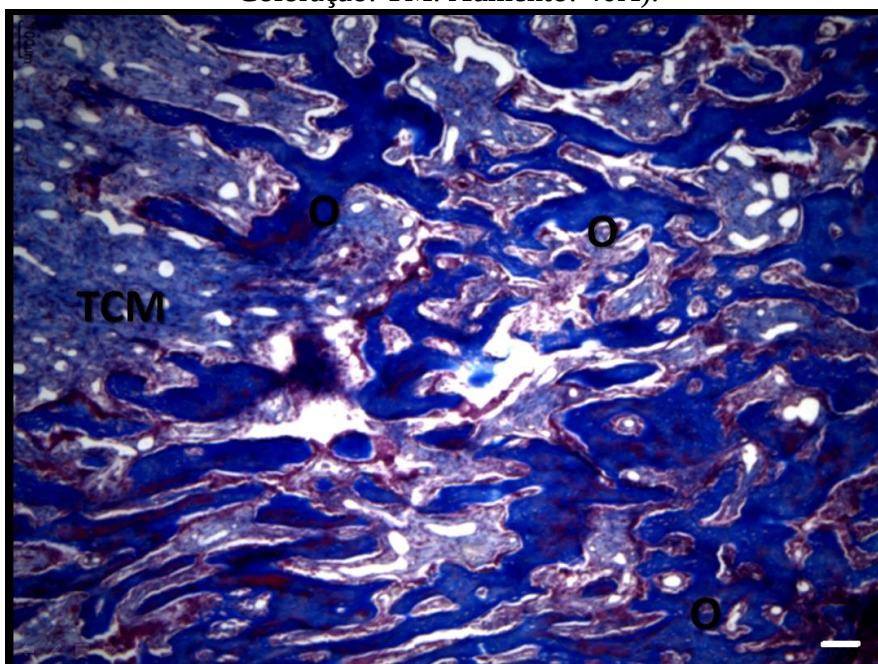
No subgrupo padrão (GP 21d) o processo de ossificação se deu em todas as regiões do alvéolo. O terço médio apresentou maior trabeculado ósseo, envolvendo o tecido conjuntivo maduro. Os terços cervical e apical também apresentaram avanço, porém havia uma maior quantidade de tecido conjuntivo na área apical e a área cervical ainda apresentava infiltrado inflamatório. (Figuras 27, 28 e 29).

Figura 27 – Fotomicrografia do terço cervical do subgrupo padrão (GP 21d). (Observar presença de remanescente coágulo sanguíneo (CS), tecido conjuntivo maduro (TCM), vasos sanguíneos (VS) e trabeculado ósseo (O) da periferia da parede óssea alveolar para o centro. Coloração: TM. Aumento: 40X).



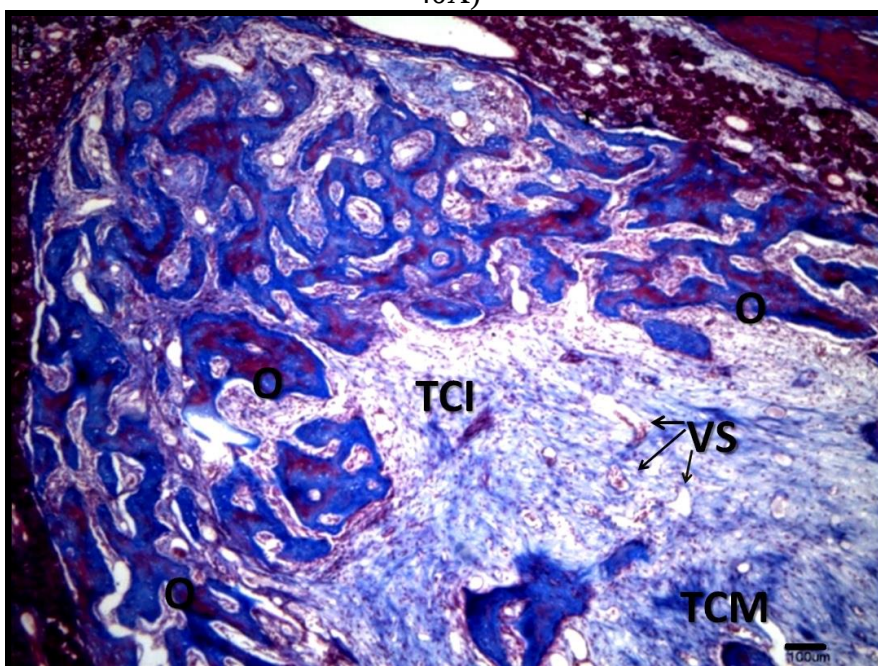
Fonte: Próprio autor.

Figura 28 – Fotomicrografia do terço médio do subgrupo padrão (GP 21d). (Observar presença tecido conjuntivo maduro (TCM), trabeculado ósseo (O) ocupando o centro alveolar. Coloração: TM. Aumento: 40X).



Fonte: Próprio autor.

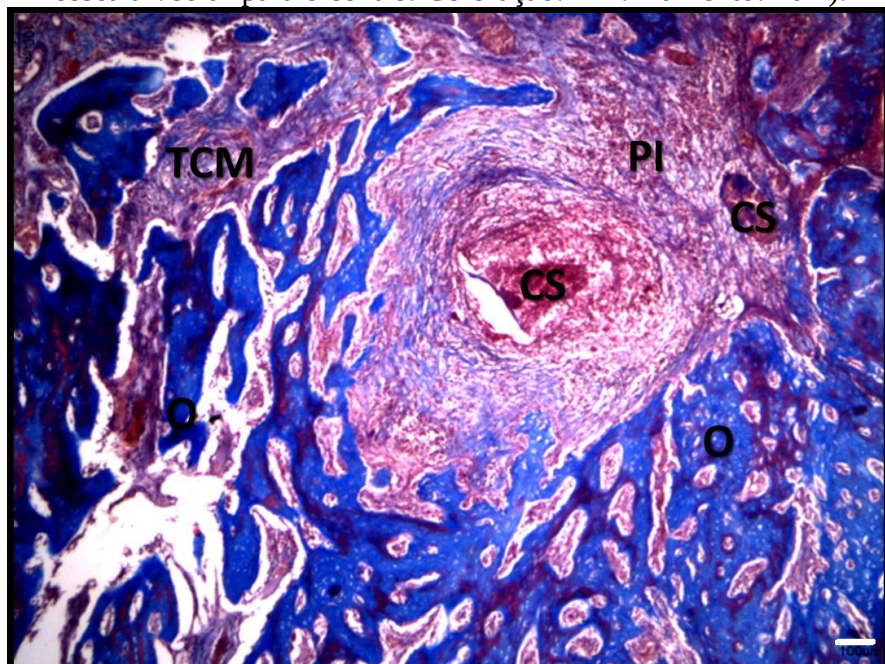
Figura 29 – Fotomicrografia do terço apical do subgrupo padrão (GP 21d). (Observar presença de tecido conjuntivo maduro (TCM) e imaturo (TCI), vasos sanguíneos (VS) de menor calibre, trabeculado ósseo (O) da periferia para o centro. Coloração: TM. Aumento: 40X)



Fonte: Próprio autor.

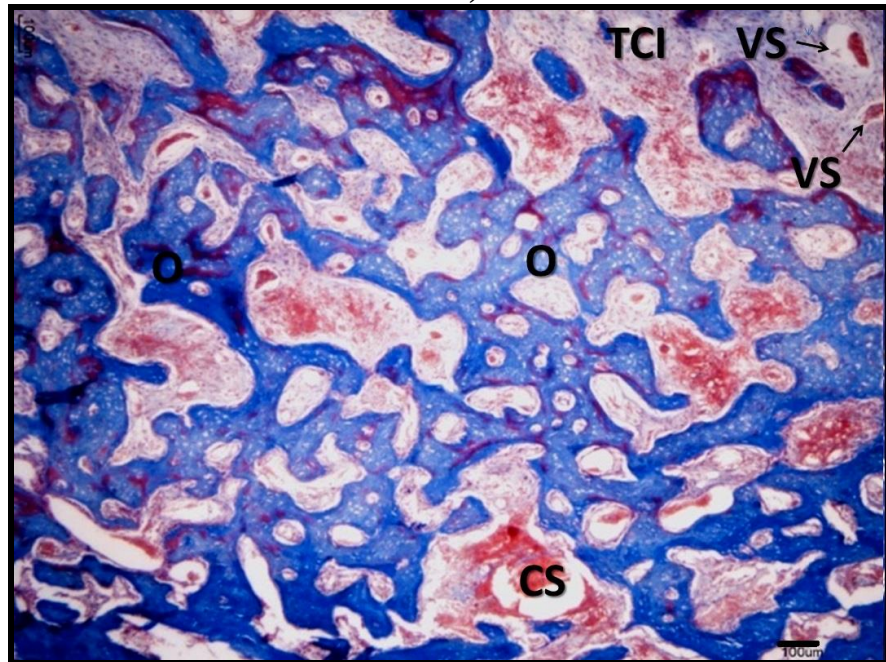
No subgrupo experimental (GE 21d) a ossificação avançou para o centro do alvéolo, ainda com presença de tecido conjuntivo imaturo e vasos sanguíneos com mais evidência no terço médio e apical, entretanto ainda se observa área de reabsorção de coágulo no terço apical. A área cervical apresentava trabeculado ósseo com espículas mais finas e ainda pode ser visto focos de processo inflamatório (Figuras 30, 31 e 32).

Figura 30 – Fotomicrografia do terço cervical do subgrupo experimental (GE 21d). (Observar presença de remanescente coágulo sanguíneo (CS), tecido conjuntivo maduro (TCM), processo inflamatório (PI) na saída do alvéolo e trabeculado ósseo (O) da periferia da parede óssea alveolar para o centro. Coloração: TM. Aumento: 40X).



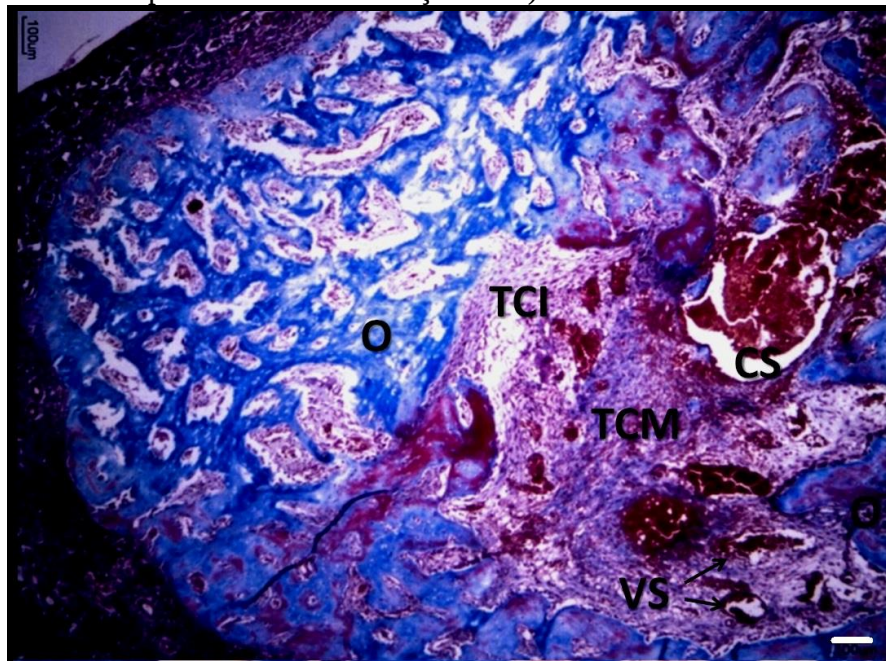
Fonte: Próprio autor.

Figura 31– Fotomicrografia do terço médio do subgrupo experimental (GE 21d). (Observar presença de remanescente de coágulo sanguíneo (CS), tecido conjuntivo imaturo (TCI) envolvendo o trabeculado ósseo (O) que ocupa o centro alveolar. Coloração: TM. Aumento: 40X).



Fonte: Próprio autor.

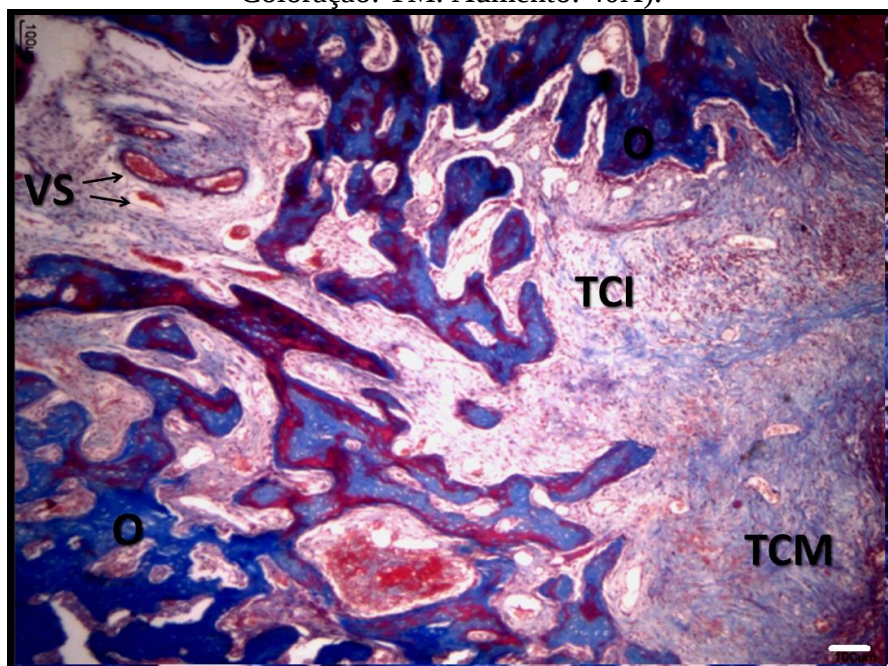
Figura 32 – Fotomicrografia do terço apical do subgrupo experimental (GE 21d). (Observar presença de remanescente de coágulo sanguíneo (CS), tecido conjuntivo maduro (TCM) e imaturo (TCI), vasos sanguíneos (VS) menos calibrosos e trabeculado ósseo (O) da periferia para o centro. Coloração: TM). Aumento: 40X.



Fonte: Próprio autor.

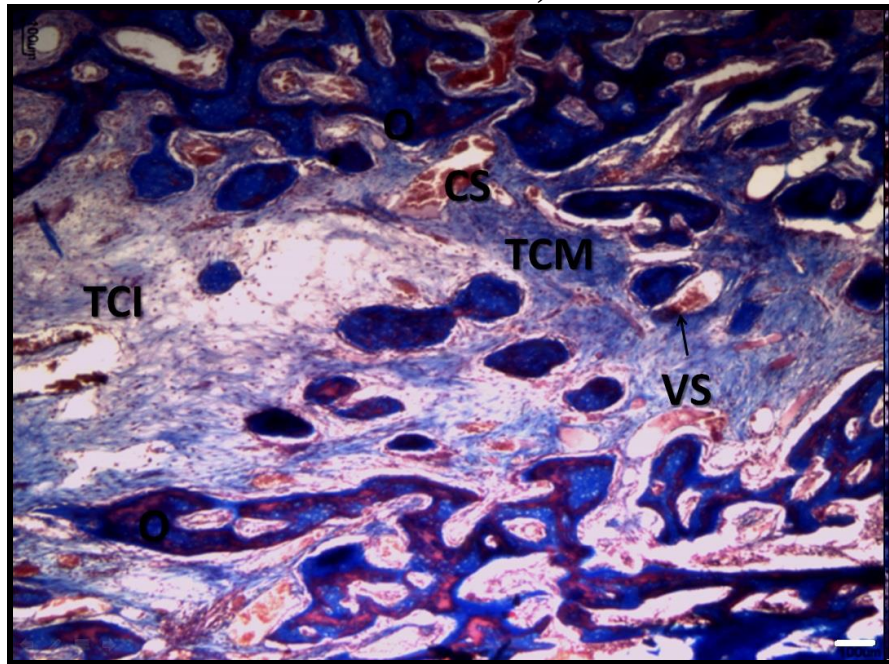
No subgrupo controle (GC 21d) o processo de ossificação avançou de forma discreta nos três terços se mostrando mais confluentes nos terços médio e cervical. O terço apical ainda apresentou coágulo sanguíneo remanescente em reabsorção. Houve uma presença maior de tecido conjuntivo maduro, e imaturo em menor quantidade. Além disso, vasos sanguíneos de menor calibre ainda podem ser vistos em todos os terços do alvéolo (Figuras 33, 34 e 35).

Figura 33 – Fotomicrografia do terço cervical do subgrupo controle (GC 21d). (Observar presença de remanescente coágulo sanguíneo (CS), tecido conjuntivo imaturo (TCI), vasos sanguíneos (VS) em menor quantidade e trabeculado ósseo (O) da periferia da para o centro. Coloração: TM. Aumento: 40X).



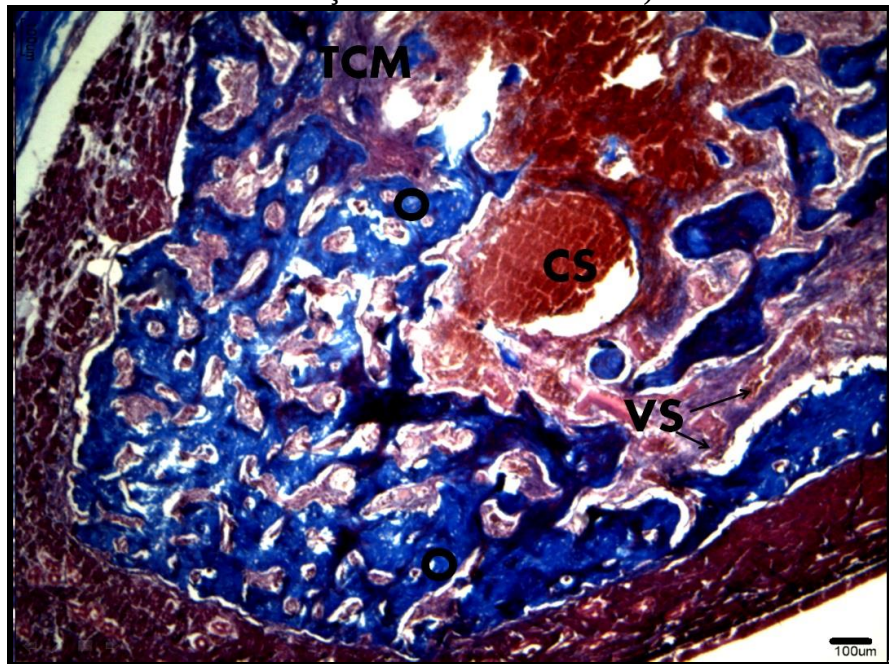
Fonte: Próprio autor.

Figura 34 – Fotomicrografia do terço médio do subgrupo controle (GC 21d). (Observar presença de remanescente de coágulo sanguíneo (CS), tecido conjuntivo maduro (TCM) imaturo (TCI) e trabeculado ósseo (O) confluyente para o centro do alveolo. Coloração: TM. Aumento: 40X).



Fonte: Próprio autor.

Figura 35 – Fotomicrografia do terço apical do subgrupo controle (GC 21d). (Observar presença de remanescente de coágulo sanguíneo (CS), tecido conjuntivo maduro (TCM), vasos sanguíneos (VS) menos calibrosos, trabeculado ósseo (O) da periferia para o centro. Coloração: TM. Aumento: 40X).

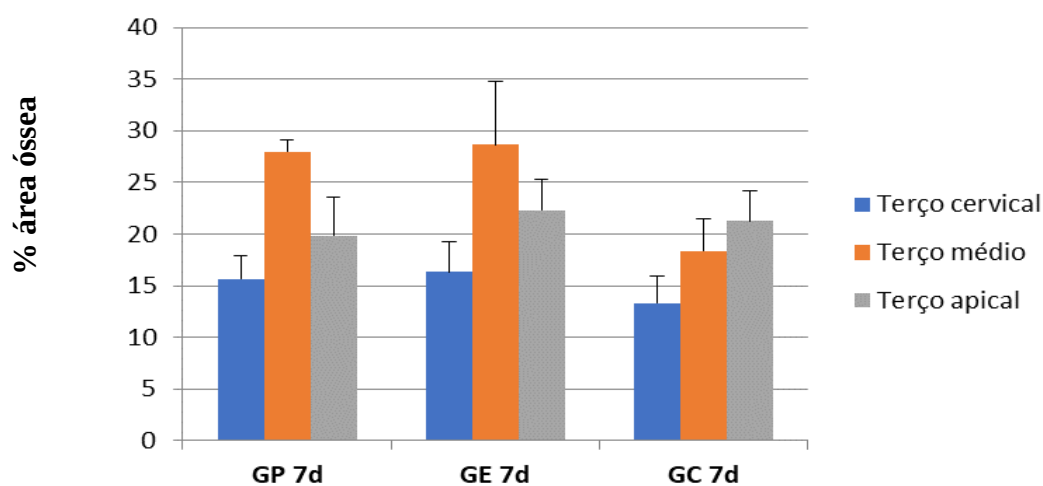


Fonte: Próprio autor.

5.2 COMPARAÇÃO DOS DADOS HISTOMOFOMÉTRICOS ENTRE OS SUBGRUPOS

Observamos que no período de 7 dias após constatação da alveolite e tratamento, o GE 7d (C-16,35%; M-28,66%; A- 22,31%) apresentou nos três terços um aumento da área óssea alveolar seguido dos GP 7d (C-15,68%; M-27,96%; A-19,87%) e GC 7d (C-13,29%; M-18,39%; A-21,24%). Teve-se como exceção o terço apical do GC 7d (21,24%) que foi maior que o mesmo terço do GP 7d, porém, não houve significância estatística entre os subgrupos (Figura 36).

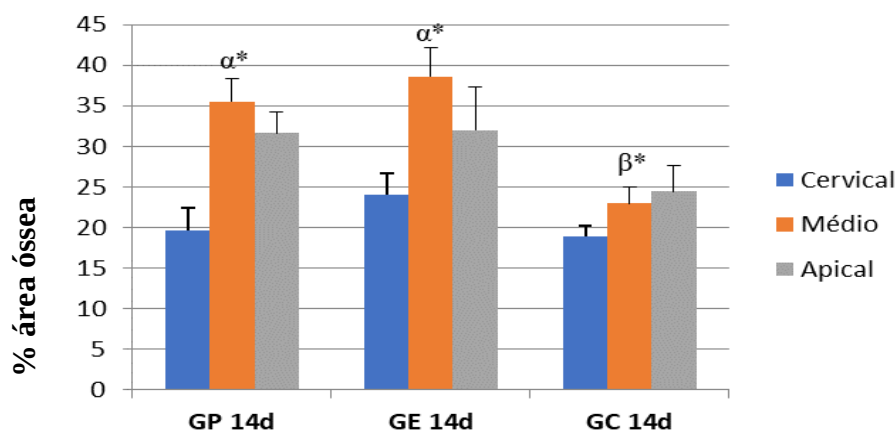
Figura 36- Gráfico da evolução do reparo ósseo alveolar nos subgrupos GP 7d, GE 7d, e GC 7d aos 7 dias após constatação da alveolite e tratamento.



Fonte: Próprio autor

Aos 14 dias após constatação da alveolite e tratamento, foi observado que no GE 14d (C-23,99%; M-38,63%; A-32,03%) houve um aumento da área óssea do alvéolo, seguido do GP 14d (C-36,92%; M-35,55%; A-31,63%) e a menos elevada no GC 14d (C-18,91; M-22,97; A-24,47%), apresentando significância estatística nos terços médios dos subgrupos GE 14d e GP 14d em relação ao subgrupo GC 14d (Figura 37).

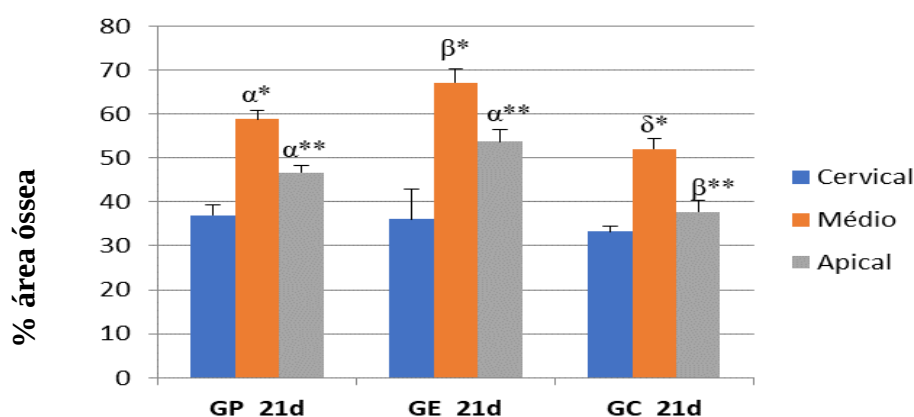
Figura 37– Gráfico da evolução do reparo ósseo alveolar nos subgrupos GP 14d, GE 14d, e GC 14d aos 14 dias após constatação da alveolite e tratamento.



Fonte: Próprio autor

Foi apresentado aos 21 dias após a constatação da alveolite e tratamento que no GE 21d (C-36,05%; 67,15%; 53,74%) as médias dos terços estavam mais elevadas do que os demais subgrupos, com exceção do terço cervical que está semelhante ao mesmo terço do subgrupo GP 21d (C-36,92%). O GC 21d (C-33,23%; M-51,98%; A-37,78%) apresentou as menores médias nos três terços (Figura 38).

Figura 38 – Gráfico da evolução do reparo ósseo alveolar nos subgrupos GP 21d, GE 21d, e GC 21d aos 21 dias após constatação da alveolite e tratamento.



Fonte: Próprio autor

A Tabela 3 enfatiza que em cada grupo e cada tempo de avaliação as médias foram correspondentes. Porém, estas foram mais elevadas no terço médio e menos elevada no terço cervical, sendo verificadas diferenças significativas entre os terços com 14 e 21 dias nos grupos GP e GE, e com 21 dias no grupo GC. Aos 14 dias houve diferença significativa entre os três terços do grupo GP e entre os terços médio e apical em relação ao cervical do grupo

GE. Aos 21 dias a diferença significativa se deu no grupo GP entre os terços médio e apical seguido do cervical, já no mesmo período nos grupos GE e GC a diferença foi entre os três terços.

Observa-se que em cada um dos grupos que as médias aumentaram com o tempo de avaliação em todos os subgrupos e terços. As únicas diferenças entre os subgrupos ocorreram no terço médio com 14 e com 21 dias e no terço apical com 21 dias. Para os casos com diferenças se enfatiza que a média no terço médio com 14 dias foi menos elevada no subgrupo GC 14d (22,97) e variou de 38,63 no subgrupo GE 14d a 39,55 no subgrupo GP 14d. Com isso, ocorreu, assim, a diferença significativa entre o subgrupo GC 14d e os outros dois subgrupos; com 21 dias no terço médio a média foi menos elevada no subgrupo GC 21d (51,98), seguido dos subgrupos GP 21d (58,82) e no GE 21d (67,15). Também se verifica diferença significativa entre os três subgrupos; com 21 dias no terço apical a média foi menos elevada no subgrupo GC 21d (37,78) e variou de 46,66 a 53,42 nos outros dois subgrupos e a diferença ocorreu entre o subgrupo GC 21d e os subgrupos GE 21d e GP 21d.

Tabela 3 – Percentual da área óssea em relação à área total segundo o grupo, dias da avaliação e terço alveolar.

Grupo	Dias de avaliação	Percentual da área óssea em relação à área total			Valor de p
		Cervical	Médio	Apical	
		Média ± EP Mediana (P25; P75)	Média ± EP Mediana (P25; P75)	Média ± EP Mediana (P25; P75)	
Grupo GP					
	7 dias	15,68 ± 2,24 ^(a) 13,12 (11,59; 22,46)	27,96 ± 1,12 ^(a) 27,63 (25,27; 30,91)	19,87 ± 3,66 ^(a) 21,98 (14,39; 26,90)	p = 0,069
	14 dias	19,63 ± 2,78 ^(A,a) 17,29 (14,49; 25,26)	39,55 ± 2,73 ^(B,b, α) 40,21 (35,59; 44,75)	31,63 ± 2,58 ^(C,b) 29,01 (27,56; 36,13)	p = 0,002*
	21 dias	36,92 ± 2,33 ^(A,b) 37,69 (32,38; 40,66)	58,82 ± 1,88 ^(B,c, α) 58,44 (55,00; 62,47)	46,66 ± 1,57 ^(A,c, α) 48,14 (42,34; 49,86)	p = 0,002*
Valor de p		p = 0,003*	p = 0,001*	p = 0,001*	
Grupo GE					
	7 dias	16,35 ± 2,87 ^(a) 12,88 (12,05; 22,86)	28,66 ± 6,08 ^(a) 35,86 (13,56; 39,67)	22,31 ± 3,01 ^(a) 23,02 (15,53; 29,15)	p = 0,115
	14 dias	23,99 ± 2,68 ^(A,ab) 25,15 (16,80; 30,06)	38,63 ± 3,56 ^(B,a, α) 39,18 (31,71; 47,16)	32,03 ± 5,25 ^(B,b) 28,22 (21,69; 45,85)	p = 0,016*
	21 dias	36,05 ± 6,82 ^(A,b) 40,46 (27,20; 45,90)	67,15 ± 3,01 ^(B,b, β) 65,53 (61,65; 71,40)	53,74 ± 2,79 ^(C,c,α) 53,42 (47,92; 58,28)	p = 0,002*
Valor de p		p = 0,030*	p = 0,002*	p = 0,004*	
Grupo GC					
	7 dias	13,29 ± 2,62 ^(a) 12,13 (9,07; 19,03)	18,39 ± 3,10 ^(a) 18,56 (10,89; 25,56)	21,24 ± 2,95 ^(a) 22,18 (17,43; 25,91)	p = 0,135
	14 dias	18,91 ± 1,36 ^(a) 19,61 (16,39; 20,99)	22,97 ± 2,00 ^(a, β) 21,57 (19,20; 28,01)	24,47 ± 3,23 ^(a) 26,32 (18,42; 31,09)	p = 0,135
	21 dias	33,23 ± 3,06 ^(A,b) 37,12 (23,98; 38,67)	51,98 ± 2,50 ^(B,b,δ) 50,17 (46,58; 59,12)	37,78 ± 2,59 ^(C,b, β) 40,28 (35,69; 40,94)	p = 0,002*
Valor de p		p = 0,002*	p = 0,003*	p = 0,008*	

Valor de p	7 dias	p = 0,630	p = 0,076	p = 0,864
Valor de p	14 dias	p = 0,414	p = 0,008*	p = 0,612
Valor de p	21 dias	p = 0,612	p = 0,004*	p = 0,002*

Fonte: Próprio autor.

(*) Diferença significativa a 5 %

- (1) Através do teste Friedman para comparação entre os terços por produto e dia de avaliação;
- (2) Através do teste Kruskal Wallis para a comparação entre os tempos de avaliação por produto e terço;
- (3) Através do teste Kruskal Wallis para comparação dos produtos com 7 dias por terço;
- (4) Através do teste Kruskal Wallis para comparação dos produtos com 14 dias por terço;
- (5) Através do teste Kruskal Wallis para comparação dos produtos com 21 dias por terço.

Obs¹. Se todas as letras maiúsculas são distintas se comprova diferenças significativas entre os terços correspondentes para cada produto e dias de avaliação.

Obs². Se todas as letras minúsculas são distintas se comprova diferenças significativas entre os tempos correspondentes para cada produto e terço.

Obs³. Se todas as letras gregas são distintas se comprova diferenças significativas entre os produtos correspondentes para cada terço e dias de avaliação.

6 DISCUSSÃO

Esta pesquisa demonstrou através dos resultados histológicos e histomorfométricos que o grupo do ácido tânico (GE) apresentou as maiores médias de área óssea, evidenciando que houve um estímulo da cicatrização óssea alveolar após alveolite, concordando com Haslam (1996), que esse processo poderia estar relacionado ao seu forte potencial antiinflamatório, antibacteriano e de complexação com macromoléculas. No entanto, se fizermos uma analogia com outras pesquisas onde o ácido tânico foi utilizado de forma tópica, respectivamente no defeito ósseo periapical e no canal radicular, foi sugerido que sua ação estaria associada a ativação de células mesenquimais para facilitar o reparo ósseo do alvéolo (YOSHIKAWA & TODA, 2000; YOSHIKAWA et al., 2002). Contudo, Muraoka (2000) sugere que a ação do ácido tânico em um processo de cicatrização óssea na mandíbula está relacionado a estrutura de reticulação aumentada do colágeno, o qual faria a melhora da reparação óssea.

Em nosso estudo a alveolite foi evidenciada clinicamente em todos os animais 48 horas após a exodontia, através da observação de um ou mais parâmetros de diagnóstico, como presença de edema local, formação de abscesso, presença de secreção purulenta e odor fétido. Estes resultados corroboram os encontrados por Alexander (2000), Blum (2002) e Torres-Lagares et al. (2005), que diagnosticaram os mesmos parâmetros em um intervalo entre 48 e 72 horas após a extração dentária.

Os dados histológicos encontrados nesta pesquisa aos 7, 14 e 21 dias nos três grupos analisados mostraram que o processo da alveolite compromete o reparo ósseo alveolar. Isso ocorre, pois o trabeculado ósseo ainda se mostrou imaturo, assim como quando há redução do fluxo sanguíneo ocorrem retardo no processo de cicatrização óssea alveolar (SARAN; GEMINI PIPERNI; CHATTERJEE, 2014). Estes resultados são corroborados por Rodrigues et al. (2011). Em estudos, sem a presença da alveolite, após a exodontia, há um aumento gradual da área óssea estando totalmente preenchida por osso neoformado com 21 dias (CARVALHO; OKAMOTO; ZANETTA BARBOSA, 1991; OKAMOTO; RUSSO, 1973). Pesquisas recentes sobre cicatrização óssea alveolar em ratos mostram tendência a considerar a cicatrização completa após 28 dias do procedimento cirúrgico (CARVALHO; OKAMOTO; ZANETTA BARBOSA, 1991; YAMAMOTO et al., 2017).

O terço médio neste estudo apresentou as médias mais elevadas nos grupos GP e GE em todos os tempos avaliados, seguidos do terço apical. As médias mais baixas foram do terço cervical em todos os grupos. Estudos anteriores apresentaram um reparo alveolar em

ratos mais evoluído nos terços apical e médio, respectivamente (OKAMOTO & RUSSO, 1973; OKAMOTO & FIALHO, 1990). Cardaropoli et al. (2003) mostram que o terço cervical era comprometido no reparo ósseo devido à proximidade da cavidade bucal e possível área de contaminação bacteriana e de trauma.

A análise histomorfométrica nos permitiu quantificar a neoformação óssea progressiva em paralelo a uma diminuição volumétrica do tecido conjuntivo até o 21º dia após constatação e tratamento da alveolite. Foi visto um volume menor de trabéculas ósseas no terço cervical do alvéolo em todos os momentos. Sugere-se, então, que em ratos a cicatrização após a extração dentária esteja completa até o 21º dia de pós-operatório (OKAMOTO; RUSSO, 1973; SANTOS JUNIOR; MELHADO, 1990). No entanto, os resultados do presente estudo mostraram que a neoformação óssea continuou a avançar além desse tempo como é sugerido em outras pesquisas (CARVALHO, P.S.P.; OKAMOTO, 1987).

Apesar do ácido tânico ter sido usado topicamente em queimaduras com histórico desde 1925, foi levantado um descrédito a esse tratamento, devido a aplicação de altas doses não definidas ocasionarem danos ao fígado (HUPKENS; BOXMA; DOKTER, 1995). No entanto, estudos mostraram que o ácido tânico pode oferecer em longo prazo benefício à cicatrização, devido a sua ação antiinflamatória e de efeito positivo nos processos envolvidos na formação de tecido de granulação, reepitelização e formação de tecido cicatricial (HALKES et al., 2001). Em sua pesquisa sobre tratamento local com ácido tânico altamente purificado em pacientes com queimaduras, Halkes et al., 2002 mostraram que não houve diferença estatisticamente significativa em relação às atividades enzimáticas da transaminase sérica e na da fosfatase alcalina entre os dois grupos avaliados. Tal fato sugere que o ácido tânico não causa hepatotoxicidade.

Neste estudo para especificar o processo de cicatrização alveolar os cortes histológicos longitudinais dos incisivos superiores foram feitos de forma seriada para minimizar possíveis limitações na análise histológica. Tal procedimento é corroborado com Okamoto & Fialho (1990), que demonstraram que os cortes longitudinais eram mais difíceis de serem analisados histologicamente pelo fato de não ficarem paralelos ao longo eixo do alvéolo; ocorrendo desvios que poderiam dificultar a análise histológica.

A metodologia do presente estudo não exige alta tecnologia, pode ser útil em estudos comparativos de cicatrização de feridas alveolares sob diferentes tipos de condições experimentais. Porém estudos recentes mostram que mecanismo histomorfométrico e celular precisam ser complementados, sendo importante a utilização de outras metodologias de

análise – como imunohistoquímica, PCR (Reação em cadeia da polimerase), hibridização *in situ* e micro-tomografia computadorizada (HASSUMI et al., 2018).

A experiência clínica do profissional direciona o tratamento da alveolite através de uma terapêutica local ou sistêmica (DE MELO JÚNIOR et al., 2002). Ressalta-se, então, que a via local de administração de medicamentos é capaz de fornecer doses mais altas do que a via sistêmica, com menor influência sobre as concentrações plasmáticas (BETTS et al., 1995). Desta forma, evitam-se os efeitos colaterais promovidos quando os fármacos são utilizados por períodos prolongados e os riscos de interações medicamentosas. Estas colocações justificam o emprego da pasta base de ácido tânico como tratamento tópico alternativo da alveolite.

7 CONCLUSÃO

A pasta base de ácido tânico mostrou eficácia no reparo ósseo alveolar após alveolite induzida em ratos.

Histologicamente o grupo experimental mostrou evolução na cicatrização alveolar nos dias avaliados 14º e 21º dia através do avanço do trabeculado ósseo neoformado para o centro do alvéolo, redução do processo inflamatório e de vasos sanguíneos em relação ao grupo controle.

Histomorfometricamente o grupo experimental apresentou as maiores médias de área óssea, com significância estatística, no terço médio aos 14 dias em relação ao grupo controle e aos 21 dias no terço médio em relação aos grupos padrão e controle e no terço apical em comparação ao grupo controle.

Os resultados aqui apresentados fornecem dados positivos da cicatrização óssea alveolar com emprego do ácido tânico, sendo necessárias outras pesquisas de bancada com novas metodologias sobre eficácia e toxicidade do produto.

REFERÊNCIAS

- ABDEL FATTAH, W. S. Histological and Histomorphometric Evaluation of Pharmacological Action of the Essential Oil of *Melaleuca Alternifolia* on Healing of Infected Alveolitis in Experimental Animals. **JBR Journal of Interdisciplinary Medicine and Dental Science**, v. 03, n. 03, p. 0–5, 2015.
- ABRÃO, A. Alveolitis: Its treatment. **Quintessencia**, p. 21–5, 1981.
- ABU-MOSTAFA, N. A. et al. A randomized clinical trial compared the effect of intra-alveolar 0.2% chlorohexidine bio-adhesive gel versus 0.12% chlorohexidine rinse in reducing alveolar osteitis following molar teeth extractions. **Medicina Oral Patologia Oral y Cirugia Bucal**, v. 20, n. 1, p. e82–e87, 2015.
- ADEYEMO, W. L.; LADEINDE, A. L.; OGUNLEWE, M. O. Influence of Trans-operative Complications on. **The Journal of Contemporary Dental Practice**, v. 8, n. 1, p. 1–9, 2007.
- AELENEI, N. et al. Tannic acid incorporation in chitosan-based microparticles and in vitro controlled release. **Journal of Materials Science: Materials in Medicine**, v. 20, n. 5, p. 1095–1102, 2009.
- AKINBAMI, B. O.; GODSPOWER, T. Dry socket: Incidence, clinical features, and predisposing factors. **International Journal of Dentistry**, v. 2014, 2014.
- AL-OBAIDI, M. M. J. et al. Protective Effect of Ellagic Acid on healing alveolar bone after tooth extraction in Rat-A Histological and Immunohistochemical study. **Archives of Oral Biology**, 2014.
- ALEXANDER, R. E. Dental extraction wound management: medicating postextraction sockets. **Journal of oral and maxillofacial surgery: official journal of the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons**, v. 58, n. 5, p. 531–537, 2000.
- ALRAFAA, A.; ALSUHAIBANI, R. Effect of Oral Contraceptives on the Incidence of Alveolar Osteitis in Females. **International Journal of Advanced Research**, v. 4, n. 12, p. 306–313, 2016.
- AMLER, M. H. The time sequence of tissue regeneration in human extraction wounds. **Oral surgery, oral medicine, and oral pathology**, v. 27, p. 309–18, 1969.
- BEDRAN-RUSSO, A. K. B. et al. Mechanical Properties of Tannic-acid-treated Dentin Matrix. **Journal of Dental Research**, v. 88, n. 9, p. 807–811, 2009.
- BETTS, N. J. et al. Evaluation of topical viscous 2% lidocaine jelly as an adjunct during the management of alveolar osteitis. **Journal of Oral and Maxillofacial Surgery**, v. 53, n. 10, p. 1140–1144, 1995.
- BITTER, N. A 25% tannic acid solution as a root canal irrigant cleanser: a scanning electron microscope study. **Oral surgery, oral medicine, and oral pathology**, v. 67, n. 3, p. 333–337, 1989.

BLOOMER, C. R. Alveolar osteitis prevention by immediate placement of medicated packing. **Oral surgery, oral medicine, oral pathology, oral radiology, and endodontics**, v. 90, n. 3, p. 282–284, 2000.

BLUM, I. R. Contemporary views on dry socket (alveolar osteitis): a clinical appraisal of standardization, aetiopathogenesis and management: a critical review. **International journal of oral and maxillofacial surgery**, v. 31, n. 3, p. 309–17, 2002.

BOWE, D. C.; ROGERS, S.; STASSEN, L. F. . The management of dry socket / alveolar osteitis. **Journal of The Irish Dental Association**, v. 57, n. January, p. 305, 2012.

CALIXTO, J. B. Efficacy, safety, quality control, marketing and regulatory guidelines for herbal medicines (phytotherapeutic agents). **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, v. 33, n. 2, p. 179–189, 2000.

CALIXTO, R. F. E. et al. Grafting of Tooth Extraction Socket With Inorganic Bovine Bone or Bioactive Glass Particles: Comparative Histometric Study in Rats. **Implant Dentistry**, v. 16, n. 3, p. 260–269, 2007.

CARDAROPOLI, G.; ARAÚJO, M.; LINDHE, J. Dynamics of bone tissue formation in tooth extraction sites An experimental study in dogs. **Journal of Clinical and Diagnostic Research**, v. 30, p. 809–818, 2003.

CARDOSO, C. L. et al. Clinical concepts of dry socket. **Journal of Oral and Maxillofacial Surgery**, v. 68, n. 8, p. 1922–1932, 2010.

CARVALHO, P.S.P.; OKAMOTO, T. **Cirurgia bucal. Fundamentos experimentais aplicados à clínica**. Ed. Panamericana; São Paulo, 1987. São Paulo: [s.n.].

CARVALHO, P. S. P. DE; OKAMOTO, T.; ZANETTA BARBOSA, D. Influência da limpeza cirúrgica e/ou aplicação de “Alveosan” no processo de reparo em feridas de extração dental infectadas. Estudo histológico em ratos. **Rev. Odont. UNESP**, v. 20, p. 165–173, 1991.

CHAKRAVARTHI, S. Platelet rich fibrin in the management of established dry socket. **Journal of the Korean Association of Oral and Maxillofacial Surgeons**, v. 43, n. 3, p. 160, 2017.

CHOI, J. M.; HAN, J.; YOON, B. . Antioxidant properties of tannic acid and its inhibitory effects on paraquat-induced oxidative stress in mice. **Food Science and Biotechnology**, v. 15, p. 728–734, 2006.

CHUANG, S. K. et al. Risk Factors for Inflammatory Complications Following Third Molar Surgery in Adults. **Journal of Oral and Maxillofacial Surgery**, v. 66, n. 11, p. 2213–2218, 2008.

CHUNG, K.-T. et al. Tannins and Human Health: A Review. **Critical Reviews in Food Science and Nutrition**, v. 38, n. 6, p. 421–464, 1998.

CORSETTI, A. et al. Repair of bone defects using adipose-derived stem cells combined with

alpha-tricalcium phosphate and gelatin sponge scaffolds in a rat model. **Journal of Applied Oral Science**, v. 25, n. 1, p. 10–19, 2017.

COTRAN, R. S.; KUMAR, V.; ROBBINS, S. L. Inflamação e reparação. In: ROBBINS, S. L. (Ed.). **Patologia estrutural e funcional**. 5. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1996. p. 45–83.

DALY, B. et al. Local interventions for the management of alveolar osteitis (dry socket). **The Cochrane database of systematic reviews**, v. 12, n. 12, p. CD006968, 2012.

DE MELO JÚNIOR, E. J. M. et al. Medicinal plants in the healing of dry socket in rats: microbiological and microscopic analysis. **Phytomedicine: international journal of phytotherapy and phytopharmacology**, v. 9, n. 2, p. 109–16, 2002.

DEPOSITPHOTOS®. 2018. Disponível em: <https://br.depositphotos.com/89618564/stock-photo-tannic-acid-molecular-structure.html>. Acesso em 20 dez 2018.

DE SOUSA LEAL, A. et al. Incorporation of tannic acid in formulations for topical use in wound healing: A technological prospecting. **African Journal of Pharmacy and Pharmacology**, v. 9, n. 26, p. 662–674, 2015.

DINIZ-SILVA, H. T. et al. Tannic Acid as a Potential Modulator of Norfloxacin Resistance in *Staphylococcus Aureus* Overexpressing norA. **Chemotherapy**, v. 61, n. 6, p. 319–322, 2016.

DOSS, A.; MOHAMMED MUBARACK, H.; DHANABALAN, R. Antibacterial Activity of Tannins from the Leaves of [*i*]Solanum trilobatum[*i*] Linn. **Journal of Science and Technology**, v. 2, n. 2, p. 41–43, 2009.

EVIAN, C. I. et al. Osteogenic Activity of Bone Removed From Healing Extraction Sockets in Humans. **J. Periodontol**, v. 53, p. 81–85, 1982.

FAIZEL, S. et al. Comparision Between Neocone, Alvogyl and Zinc Oxide Eugenol Packing for the Treatment of Dry Socket: A Double Blind Randomised Control Trial. **Journal of Maxillofacial and Oral Surgery**, v. 14, n. 2, p. 312–320, 2015.

FIELD, A. . et al. Dry socket incidence compared after a 12 year interval. **British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery**, p. 419–427, 1985.

GÜRBÜZER, B. et al. Scintigraphic Evaluation of Early Osteoblastic Activity in Extraction Sockets Treated With Platelet-Rich Plasma. **Journal of Oral and Maxillofacial Surgery**, v. 66, n. 12, p. 2454–2460, 2008.

GÜRBÜZER, B. et al. Evaluation of osteoblastic activity in extraction sockets treated with platelet-rich fibrin. **Journal of Oral and Maxillofacial Surgery**, v. 68, p. 980–989, 2010.

HALKES, S. B. et al. Treatment of burns: New perspectives for highly purified tannic acid? [2]. **Burns**, v. 27, n. 3, p. 299–300, 2001.

HALKES, S. B. A. et al. Transaminase and alkaline phosphatase activity in the serum of burn patients treated with highly purified tannic acid. **Burns**, v. 28, n. 5, p. 449–453, 2002.

HASLAM E. Natural polyphenols (vegetable tannins) as drug: possible modes of action. **Journal of Natural Products**, v. 59, p. 205–215, 1996.

HASSUMI, J. S. et al. Alveolar bone healing in rats : micro- CT , immunohistochemical and molecular analysis. **Journal of Applied Oral Science**, v. 26, p. 1–12, 2018.

HSIEH, Y. .; DEVLIN, H.; ROBERTS, C. Early alveolar ridge osteogenesis following tooth extraction in the rat. **Archs oral Biol**, v. 39, n. 5, p. 425–428, 1994.

HUPKENS, P.; BOXMA, H.; DOKTER, J. Tannic acid as a topical agent in burns: historical considerations and implications for new developments. **Burns**, v. 21, n. 1, p. 57–61, 1995.

IRINAKIS, T. Rationale for socket preservation after extraction of a single-rooted tooth when planning for future implant placement. **Journal of the Canadian Dental Association**, v. 72, n. 10, p. 917–922, 2007.

JAGAN RAO, N.; SUBASH, K. R.; SANDEEP KUMAR, K. **Role of phytotherapy in gingivitis: A review** *International Journal of Pharmacology*, 2012.

JASTRZEBSKA, M. et al. Tannic acid-stabilized pericardium tissue: IR spectroscopy, atomic force microscopy, and dielectric spectroscopy investigations. **J Biomed Mater Res A.**, v. 78, n. 1, p. 148–56, 2006.

JUNQUEIRA, L. C.; CARNEIRO, J. **Histologia Básica**. 12 ed ed. Rio de Janeiro: [s.n.].

KANO, Y. et al. Artepillin C Derived from Propolis Induces Neurite Outgrowth in PC12m3 Cells via ERK and p38 MAPK Pathways. **Neurochem R**, v. 33, p. 1795–1803, 2008.

KAWASAKI, K.; SHIMIZU, N. Effects of Low-Energy Laser Irradiation on Bone Remodeling During Experimental Tooth Movement in Rats. **Lasers in Surgery and Medicine**, v. 291, n. November 1999, p. 282–291, 2000.

KIM, T. J. et al. Enhanced antioxidant capacity and antimicrobial activity of tannic acid by thermal processing. **Food Chemistry**, v. 118, n. 3, p. 740–746, 2010.

KIRAN, S. et al. Current Recommendations for Treatment of Dry Socket-A Review. **Journal of Advanced Medical and Dental Sciences Research**, v. 2, n. 3, p. 108–113, 2014.

KOLOKYTHAS, A.; OLECH, E.; MILORO, M. Alveolar Osteitis: A Comprehensive Review of Concepts and Controversies. **International Journal of Dentistry**, v. 2010, p. 1–10, 2010.

LAMANO CARVALHO, T. L.; BOMBONATO, K. F.; BRENTAGANI, L. G. Histometric Analysis of Rat Alveolar Wound Healing. **Braz Dent J**, v. 8, n. 1, p. 9–12, 1997.

LOPES CARDOSO, C. et al. Experimental dry socket . Microscopic and molecular evaluation of two treatment Alveolite experimental . Análise microscópica e molecular de duas modalidades de tratamento. **Acta Cirúrgica Brasileira**, v. 26, n. 5, p. 365–372, 2011.

MACHADO, A. .; DE FREITAS, A.; SALES-PERES, S. H. C. Atividade anti-inflamatória de

produtos naturais em Odontologia: uma revisão sistemática. v. 10, p. 47–58, 2016.

MAMOUN, J. Dry Socket Etiology, Diagnosis, and Clinical Treatment Techniques. **Journal of the Korean Association of Oral and Maxillofacial Surgeons**, v. 44, n. 2, p. 52, 2018.

MURAOKA, M. Abstract conjugated This experimental sponge was observed study was conducted process of bone . electron in a short to investigate The bone tissue reaction in relation of apatite-collagen with microvascular sponge condition having and and after hydration. **J. Jpn. Prosthodont Soc**, v. 44, p. 19–24, 2000.

NATARAJAN, V. et al. Preparation and properties of tannic acid cross-linked collagen scaffold and its application in wound healing. **Journal of Biomedical Materials Research - Part B Applied Biomaterials**, v. 101, n. 4, p. 560–567, 2013.

NITZAN, D.; SPERRY, J. F.; WILKINS, T. D. Fibrinolytic activity of oral anaerobic bacteria. **Archives of Oral Biology**, v. 23, n. 6, p. 465–470, 1978.

NUSAIR, Y. M.; ABU YOUNIS, M. H. Prevalence, clinical picture, and risk factors of dry socket in a Jordanian Dental Teaching Center. **Journal of Contemporary Dental Practice**, v. 8, n. 3, p. 1–17, 2007.

OGINNI, F. O. Dry Socket: A Prospective Study of Prevalent Risk Factors in a Nigerian Population. **Journal of Oral and Maxillofacial Surgery**, v. 66, n. 11, p. 2290–2295, 2008.

OKAMOTO, T.; FIALHO, A. C. Estudo histológico comparativo entre dois métodos de obtenção de crtes de alvéolos de ratos. **Rev. Odont. UNESP**, v. 19, p. 63–74, 1990.

OKAMOTO, T.; RUSSO, M. Wound healing following tooth extraction. Histochemical study in rats. **Revista da Faculdade de Odontologia de Araçatuba**, v. 2, n. Set, p. 153–169, 1973.

ORYAN, A.; ALEMZADEH, E.; MOSHIRI, A. Biomedicine & Pharmacotherapy Potential role of propolis in wound healing: Biological properties and therapeutic activities. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, v. 98, n. October 2017, p. 469–483, 2018.

PEREIRA, N. T. et al. Effect of alveolex on the bone defects repair stimulated by rhBMP-2: Histomorphometric study. **Microscopy Research and Technique**, v. 75, n. 1, p. 36–41, 2011.

RAUCH, R. A. V. Q. G. . et al. Avaliação da qualea grandiflora mart no processo de cicatrização alveolar em ratos com alveolite dentária induzida. **Rev Odontol Bras Central**, v. 25, n. 74, p. 130–134, 2016.

RODRIGUES, M. T. V. et al. Experimental alveolitis in rats: microbiological, acute phase response and histometric characterization of delayed alveolar healing. **Journal of Applied Oral Science**, v. 19, n. 3, p. 260–268, 2011.

RODRIGUES, T. DA S. **Avaliação da dinâmica do processo de reparo alveolar utilizando fluorocromos**. [s.l.] Universidade Estadual Paulista, 2005.

SAHINER, N. et al. Inherently antioxidant and antimicrobial tannic acid release from

poly(tannic acid) nanoparticles with controllable degradability. **Colloids and Surfaces B: Biointerfaces**, v. 142, p. 334–343, 2016.

SALINAS, M. B. et al. Antibiotic susceptibility of the bacteria causing odontogenic infections. **Med Oral Patol Oral Cir Bucal**, v. 4, n. 1, 2005.

SANTOS JUNIOR, P.; MELHADO, R. M. Efeitos da estimulação ultra-sônica sobre o processo de reparo em ferida de extração dental: Estudo histológico em ratos. **Rev. Odont. UNESP**, v. 19, p. 291–299, 1990.

SARAN, U.; GEMINI PIPERNI, S.; CHATTERJEE, S. Role of angiogenesis in bone repair. **Archives of Biochemistry and Biophysics**, v. 561, p. 109–117, 2014.

SFORCIN, J. M. Propolis and the immune system : a review. v. 113, p. 1–14, 2007.

SHARIF, M. O. et al. Interventions for the prevention of dry socket: an evidence-based update. **Bdj**, v. 217, n. 1, p. 27–30, 2014.

SILVA, K. DE C. et al. Effects of nutritional replacement on somatic and bone tissue growth in young malnourished rats. **e-SPEN**, v. 5, n. 5, p. e208–e212, 2010.

SINGH, M.; RANGANATHA, N. Incidence Etiology and treatment of alveolar osteitis. **International Journal of Recent Advances in Multidisciplinary research**, v. 03, n. January, p. 1167–1170, 2016.

SINGH, V. et al. Iodoform : A boon in disguise. **Open Journal of Stomatology**, v. 2, n. October, p. 322–325, 2012.

SOLTANI, R. et al. Evaluation of the effect of green tea extract on the prevention of gingival bleeding after posterior mandibular teeth extraction: A randomized controlled trial. **Evidence-based Complementary and Alternative Medicine**, v. 2014, 2014.

SRINIVAS, B. et al. Wound Healing and Bone Regeneration in Postextraction Sockets with and without Platelet - rich Fibrin. v. 8, p. 28–34, 2018.

STEINER, G. G. et al. The healing socket and socket regeneration. **Compendium of continuing education in dentistry (Jamesburg, N.J. : 1995)**, v. 29, n. 2, p. 114–116, 118, 120–124 passim, 2008.

TABERNER-VALLVERDÚ, M. et al. Efficacy of different methods used for dry socket management: A systematic review. **Med Oral Patol Oral Cir Bucal. Sep Sep**, v. 12020, n. 15, p. 633–9, 2015.

TARAKJI, B. et al. Systemic Review of Dry Socket: Aetiology, Treatment, and Prevention. **Journal of Clinical and Diagnostic Research**, v. 9, n. 4, p. ZE10-ZE13, 2015.

TESHOME, A. The efficacy of chlorhexidine gel in the prevention of alveolar osteitis after mandibular third molar extraction: a systematic review and meta-analysis. **BMC Oral Health**, v. 17, n. 1, p. 82, 2017.

TIKOO, K. et al. Tannic acid prevents azidothymidine (AZT) induced hepatotoxicity and genotoxicity along with change in expression of PARG and histone H3 acetylation. **Toxicology Letters**, v. 177, n. 2, p. 90–96, 2008.

TIKOO, K.; SANE, M. S.; GUPTA, C. Tannic acid ameliorates doxorubicin-induced cardiotoxicity and potentiates its anti-cancer activity: Potential role of tannins in cancer chemotherapy. **Toxicology and Applied Pharmacology**, v. 251, n. 3, p. 191–200, 2011.

TINTINO, S. R. et al. Evaluation of the tannic acid inhibitory effect against the NorA efflux pump of *Staphylococcus aureus*. **Microbial Pathogenesis**, v. 97, p. 9–13, 2016.

TORRES-LAGARES, D. et al. Update on dry socket: a review of the literature. **Medicina oral, patología oral y cirugía bucal**, v. 10, n. 1, p. 81- 5; 77-81, 2005.

TROMBELLI, L. et al. Modeling and remodeling of human extraction sockets. **Journal of Clinical Periodontology**, v. 35, n. 7, p. 630–639, 2008.

UPADHYAY, A. et al. Combating Pathogenic Microorganisms Using Plant-Derived Antimicrobials: A Minireview of the Mechanistic Basis. **BioMed Research International**, v. 2014, 2014.

XU, F. et al. Large-scale production of a ternary composite nanofiber membrane for wound dressing applications. **Journal of Bioactive and Compatible Polymers**, v. 29, n. 6, p. 646–660, 2014.

XU, F. et al. Development of tannic acid / chitosan / pullulan composite nanofibers from aqueous solution for potential applications as wound dressing. **Carbohydrate Polymers**, v. 115, p. 16–24, 2015.

YAMAMOTO, M. K. et al. Evaluation of the Effect of Platelet-Rich Plasma on Alveolar Wound Healing in Rats. **International Journal of Morphology**, v. 35, n. 1, p. 251–258, 2017.

YAO, H.-T. et al. The inhibitory effect of tannic acid on cytochrome P450 enzymes and NADPH-CYP reductase in rat and human liver microsomes. **Food and chemical Toxicology**, v. 46, n. 2, p. 645–53, 2008.

YOSHIKAWA, M. et al. Effects of tannic acid in α -tricalcium phosphate cement for the physical properties and tissue responses. **Key Engineering Materials**, v. 218–220, p. 353–356, 2002.

YOSHIKAWA, M.; TODA, T. Reconstruction of alveolar bone defect by calcium phosphate compounds. **Journal of Biomedical Materials Research**, v. 53, n. 4, p. 430–437, 2000.

**APENDICE A- ARTIGO ORIGINAL: ÁCIDO TÂNICO NO REPARO ALVEOLAR
APÓS ALVEOLITE DENTÁRIA INDUZIDA.**

**ÁCIDO TÂNICO NO REPARO ALVEOLAR APÓS ALVEOLITE DENTÁRIA
INDUZIDA.**

Ana Paula de Carvalho Raimundo^a; Liriane Baratella Evêncio^b; Leila Bastos Leal^c; Ronaldo de Carvalho Raimundo^d; Silvania Tavares Paz^e; Luzia Abilio da Silva^b; Jeymesson Raphael Cardoso Vieira^b.

^aPrograma de Pós-graduação em Ciências da Saúde, Centro de Ciências da Saúde, UFPE, Av. Professor Artur de Sá, s/n, Cidade Universitária, 50740-521, Recife, Pernambuco, Brasil.

^bDepartamento de Histologia e Embriologia, Centro de Biociências, UFPE, Av. Prof. Moraes Rego, 1235, Cidade Universitária, 50760-420, Recife, PE, Brasil

^cDepartamento de Ciências Farmacêuticas, Centro de Ciências da Saúde, UFPE, Av. Professor Artur de Sá, s/n, Cidade Universitária, 50740-521, Recife, Pernambuco, Brasil.

^dDepartamento de Diagnóstico Oral, Faculdade de Odontologia de Pernambuco- FOP/UPE. Av. Gal. Newton Cavalcanti, 1650 - Tabatinga 54756-220, Camaragibe – Pernambuco, Brasil.

^eDepartamento de Patologia, Centro de Ciências da Saúde, UFPE, Av. Professor Artur de Sá, s/n, Cidade Universitária, 50740-521, Recife, Pernambuco, Brasil.

Autor Correspondente: Jeymesson Raphael Cardoso Vieira. Departamento de Histologia e Embriologia, Centro de Biociências, UFPE, Av. Prof. Moraes Rego, 1235, Cidade Universitária, 50760-420, Recife, PE, Brasil. Phone: +558121268000. E-mail: jeymesson@gmail.com

RESUMO

A alveolite é uma das complicações mais comuns das extrações dentárias, caracterizada por dor intensa e atraso na cicatrização óssea. A recomenda-se evitar medicações sistêmicas; Os medicamentos locais são bem aceitos porque promovem uma diminuição nas interações medicamentosas e efeitos adversos. A fim de estender o tratamento tópico, um polifenol hidrolisável conhecido como ácido tânico tem sido estudado pelos seus efeitos antiinflamatórios, antibacterianos e cicatrizantes. O objetivo deste estudo foi avaliar a ação de uma pasta composta por ácido tânico a 10% e cera de abelha a 2% em reparo alveolar após alveolite induzida em ratos adultos. Cinquenta e quatro ratos *Wistar* foram submetidos à extração de incisivos superiores, seguida de indução de alveolite. Os animais foram divididos em três grupos de 18 cada: Grupo Padrão (GS), usando uma pasta de própolis, iodofórmio e cera de abelha; Grupo Experimental (GE) utilizando pasta de cera de ácido tânico e cera de abelha e Grupo Controle (GC) utilizando pasta de cera de abelha a 2%. Os grupos foram subdivididos em três subgrupos de 6 animais e submetidos à eutanásia aos 7, 14 e 21 dias após a alveolite (7d, 14d e 21d, respectivamente). As hemimaxilas foram coletadas para o processamento histológico e as porções cervical, média e apical foram submetidas aos estudos histológicos e histomorfométricos. Após 7 dias, o estudo histológico mostrou a presença de coágulo sanguíneo, intenso infiltrado inflamatório, neoformação vascular, tecido conjuntivo imaturo e discreto osso trabecular em todos os grupos; aos 14 dias nos grupos GE e GE houve redução do coágulo, aumento do tecido conjuntivo maduro e trabeculado ósseo confluyente, e aos 21 dias o processo de ossificação progrediu ao longo da extensão alveolar, sendo mais evidente na porção média do Grupo EG seguido de GE e CG. Após 7 dias, o estudo histomorfométrico não mostrou diferença estatisticamente significativa em relação às porções; em 14 dias houve diferença significativa na porção média relacionada ao GE ($39,5 \pm 2,73$) e GE ($38,63 \pm 3,56$) em relação ao GC ($22,97 \pm 2,00$); em 21 dias a parte média apresentou diferença relacionada a todos os grupos e o GE apresentou a maior média ($67,15 \pm 3,01$) seguido do GE ($58,82 \pm 1,88$) e o menor GC ($51,98 \pm 2,50$). Na porção apical a diferença foi entre GE ($53,74 \pm 2,79$) e GE ($46,66 \pm 1,57$) em relação ao GC ($37,78 \pm 2,59$). O ácido tânico mostrou efeito na regeneração óssea alveolar e pode ser uma alternativa para o tratamento tópico da alveolite.

Palavras-chave: Alvéolo seco; Regeneração óssea; Polifenol; Ácido tânico.

ABSTRACT

Alveolitis is one of the most common complications of dental extractions characterized by severe pain and bone healing delay. Systemic medications are recommended to be avoided; local drugs are well accepted because they promote a decrease in drug interactions and adverse effects. In order to extend the topical treatment, a hydrolyzable polyphenol known as tannic acid has been studied by its anti-inflammatory, antibacterial and healing effects. The aim of this study was to evaluate the action of a paste composed by tannic acid 10% and beeswax 2% in alveolar repair after induced alveolitis in adult rats. Fifty four Wistar rats were submitted to upper incisor extraction, followed by alveolitis induction. The animals were divided into three groups of 18 each: Standard Group (SG) using a paste of propolis, iodoform and beeswax; Experimental Group (EG) using tannic acid and beeswax paste and Control Group (CG) using 2% beeswax paste. The groups were subdivided into three subgroups of 6 animals and submitted to euthanasia at 7, 14 and 21 days after alveolitis (7d, 14d and 21d respectively). The hemimaxils were collected to histological process and the cervical, middle and apical portions were submitted to the histological and histomorphometric comparative studies. After 7 days the histological study showed the presence of blood clot, intense inflammatory infiltrate, vascular neoformation, immature connective tissue and discrete trabecular bone in all groups; at 14 days in the SG and EG groups there was a reduction of the clot, an increase of mature connective tissue and confluent bone trabeculation, and at 21 days the ossification process progressed throughout the alveolar extension, being more evident in the middle portion of the EG group followed by SG and CG. After 7 days the histomorphometric study did not show significant statistical difference related to the portions; in 14 days there was a significant difference in the middle portion related to the SG (39.5 ± 2.73) and EG (38.63 ± 3.56) comparing with CG (22.97 ± 2.00); in 21 days the middle portion showed difference related to all groups and EG showed the highest mean (67.15 ± 3.01) followed by SG (58.82 ± 1.88) and the lowest CG (51.98 ± 2.50). At the apical portion the difference was between EG (53.74 ± 2.79) and SG (46.66 ± 1.57) comparing with CG (37.78 ± 2.59). Tannic acid showed effect on alveolar bone regeneration and may be an alternative for topical treatment of alveolitis.

Keywords: Dry alveolus; Bone regeneration; Polyphenol; Tannic acid.

INTRODUÇÃO

A alveolite é uma complicação clínica freqüente das exodontias, com incidência de 20% a 35%, quando relacionadas à extração dos terceiros molares e de 2% a 5% nos demais dentes. Caracteriza-se pelo quadro clínico de dor que se intensifica severamente entre o primeiro e o terceiro dia pós operatório [1]. Suas causas prováveis podem estar relacionadas a infecções bacterianas e um aumento da atividade fibrinolítica associadas a fatores de risco como procedimentos difíceis, infecções pré-operatórias, uso de tabaco, uso de contraceptivos orais, irrigação inadequada do alvéolo, experiência do cirurgião dentista e a fase do ciclo menstrual [2,3]. A prevenção é fundamental no pré operatório para o controle do quadro [4]. O tratamento da alveolite dentária está direcionado para uma abordagem paliativa de alívio da dor e cicatrização alveolar [3,5]. Atualmente recomenda-se a curetagem e irrigação alveolar [6]. O fármaco de origem natural utilizado no tratamento da alveolite é uma pasta base de própolis (10%), iodofórmio (5%) e cera de abelha conhecido comercialmente como Alveolex®, tem ação antimicrobiana, fungicida, antioxidante e anti-inflamatória, além de melhorar a cicatrização alveolar e reduzir o quadro de dor [7].

O ácido tânico é um polifenol (tanino) hidrolisável do tipo galotanino, que contém uma glicose esterificada e cinco moléculas de ácido gálico[8]. Faz parte de um grupo de metabolitos solúveis em água, caracterizado por uma acidez fraca [9]. Tem uma capacidade de complexar macromoléculas e íons metálicos, o que lhe confere atividades antioxidantes, antimicrobianas e cicatrizantes. Podendo, essas propriedades serem usadas para desenvolver tecnologias relacionadas à cicatrização de feridas [10]. A atividade farmacológica dos taninos pode ser explicada por três características distintas, que todos eles possuem em maior ou menor grau e que decorrem em essência da propriedade do núcleo fenólico, isto é: a sua complexação com íons metálicos (ferro, manganês, vanádio, cobre, alumínio, cálcio), atividade antioxidante e de eliminação de radicais livres e a capacidade para complexar com outras moléculas, incluindo macromoléculas tais como proteínas e polissacarídeos [11].

Pesquisas desenvolvidas ao longo dos anos comprovam a importância do ácido tânico como agente antioxidante[12], com efeito adstringente [13,14], anticarcinogênico [15], ação quimiopreventiva [16], agente redutor da hepatotoxicidade e a genotoxicidade causada pela zidovudina em pacientes HIV positivos [17], atividade antimicrobiana [18–20], acelera a

coagulação do sangue [21,22], agente de reticulação do colágeno, eficaz na cicatrização de feridas [10,23–25].

Ressalta-se a importância da medicação local, uma vez que fornece maiores concentrações do fármaco diretamente ao local onde sua ação é esperada. O Brasil é um país com grande potencial no desenvolvimento de extratos ricos em ácido tânico, devido à diversidade das plantas, que em sua maioria contém taninos. Considerando a importância do tratamento da alveolite, e propondo que o ácido tânico possui efeito na reparação cicatricial alveolar, este estudo teve como objetivo avaliar a ação do ácido tânico, de uso tópico, no reparo alveolar após indução experimental da alveolite em ratos.

MATERIAIS E MÉTODOS

Desenho do Estudo

Trata-se de um estudo pré-clínico experimental (*in vivo*) sobre reparação óssea alveolar, após processo de alveolite, que foi realizado no Núcleo de Cirurgia Experimental do Hospital das Clínicas (NCE-HC) da UFPE, no período de janeiro/2018 a abril/2018. Esta pesquisa foi aprovada pela Comissão de Ética no Uso de Animais (CEUA) do Centro de Biociências da Universidade Federal de Pernambuco, sob Processo nº 23076.029379/2017-16 (Anexo A).

Operacionalização da pesquisa

Para o grupo padrão (GP) foi utilizado a pasta base composta por própolis 10% iodofórmio 5% e cera de abelha 2%. Para o grupo experimental (GE) foi utilizado o ácido tânico 100% comercial (Merck, Germany) incorporado a cera de abelha adquiridos e manipulados na Farmácia Escola da UFPE composto por: Ácido tânico 10%; cera de abelha 2%; óleo mineral 5%; metabissulfito de sódio 1%; propilenoglicol 20%; lanolina qsp (PBAT). Para o grupo controle (GC) a cera de abelha obedeceu aos parâmetros da composição: cera de abelha 2%; óleo mineral 5%; metabissulfito de sódio 1%; propilenoglicol 20%; lanolina qsp.

Animais

Foram estudados 54 ratos *Wistar* (*Ratus norvegicus albinus*), machos, com idade entre 70 e 90 dias e peso de 280 a 330g, provenientes do Biotério do Departamento de Nutrição-UFPE, acondicionados em gaiolas de polipropileno, mantidos a uma temperatura ambiente de $22^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$. O fotoperíodo com iluminação e ciclo claro/escuro de 12:12 horas. A alimentação dos animais foi ração sólida (Ração Labina®, Presence) e água *ad libitum*, com exceção nas primeiras 24h após a exodontia, onde a mesma ração foi triturada e umedecida

Os critérios de inclusão para o estudo foram Ratos *Wistar*, machos, com 70 a 90 dias, peso entre 280g a 330g e provenientes da mesma linhagem reprodutiva. Foram excluídos da

pesquisa os ratos que não cumpriram com as exigências dos critérios de inclusão, e que tivessem o incisivo central superior direito fraturado durante o procedimento cirúrgico.

Os animais foram divididos em três grupos de 18 cada: GP, GE e GC. Cada grupo foi subdividido em três outros subgrupos, de 6 animais, relacionando-os ao tempo de tratamento dos mesmos após a constatação da alveolite: Subgrupos 7d, observados e submetidos a eutanásia no 7º dia; Subgrupos 14d observados e submetidos a eutanásia no 14º dia e Subgrupos 21d observados e submetidos a eutanásia no 21º dia.

Procedimento cirúrgico

Os animais foram anestesiados com cloridrato de Ketamina (Dopalen, Ceva Santé Animale) dose 75-100mg/kg de peso + xilazina (Anasedan, Ceva Santé Animale) dose 5-10 mg/Kg de peso, associados na mesma seringa e administrados por via intramuscular (IM). Sendo considerado anestesiado o animal com a respiração regular e ausência de reflexos a estímulos.

Após a obtenção do efeito anestésico, a mesa operatória adaptada para contenção do animal foi coberta com campo cirúrgico esterilizado. Em seguida, o animal foi posicionado em decúbito dorsal para a extração do incisivo superior direito. O procedimento de exodontia foi iniciado com a sindesmotomia, seguido do uso do fórceps infantil, onde a sua mordente se posicionará na cervical ao longo eixo do dente, onde foi realizado movimentos de lateralidade e em seguida girando-se no sentido vestibulo palatino para avulsão [26].

Indução da alveolite

Após a avulsão dentária, foi induzida a alveolite através da introdução de cones de papel absorvente nº 80 (Tanari, Tanariman Industrial LTDA) embebido em adrenalina 1:1000 (Adren 1mg/1ml, Hipolabor) durante 15 minutos. Após a obtenção da isquemia, os animais permaneceram em observação por mais 15 minutos com a finalidade de comprovar a ausência de formação de coágulo sanguíneo no interior do alvéolo e não foi realizada sutura.

No pós operatório os animais foram supervisionados diariamente e acompanhados desde o procedimento da exodontia até a eutanásia. Após o período de 48 horas foi constatada clinicamente a alveolite em todos os animais através da presença de odor fétido, edema local, hiperemia, formação de abscesso e secreção purulenta.

Tratamento dos animais e coleta dos espécimes

Constatada a alveolite os animais do grupo I foram tratados com PBPI, grupo II com PBAT e grupo III com PBCA. Previamente foi realizada irrigação do alvéolo com solução fisiológica de cloreto de sódio a 0,9% com ajuda de uma seringa de insulina com agulha hipodérmica 9x30, em seguida de secagem com cone de papel absorvente e na sequência as

pastas acondicionadas em seringa, com agulha adaptada foram colocadas no interior do alvéolo através de uma agulha, calibre 9x30 adaptado com o formato aproximado do alvéolo dental, introduzindo até o fundo do alvéolo e removida na medida em que se pressionou o êmbolo. O excesso de material foi removido com o auxílio de gaze.

Os animais foram submetidos a eutanásia, por overdose anestésica (administração de Ketamina o dobro ou triplo da dose anestésica recomendada), via intraperitoneal (IP), aos 7°, 14° e 21° dias após a constatação da alveolite. A seguir a hemimaxila superior direita foi removida para processamento histológico.

Para a coleta dos espécimes, a maxila direita foi separada da esquerda ao nível da sutura palatina através de uma incisão utilizando lâmina de bisturi nº11. A seguir, da mesma forma foi realizado um corte transversal ao palato, tangencialmente a face distal do 3° molar, com auxílio de uma tesoura de ponta romba, permitindo a obtenção da peça completa com o alvéolo a ser estudado.

Processamento do material para microscopia de luz

O processamento histológico foi realizado no Laboratório de Histotécnica do Departamento de Patologia /UFPE. Os espécimes foram mantidos em solução de formol tamponado a 10% durante 24 horas, a seguir lavados em água corrente e descalcificados com solução de ácido nítrico a 10%, durante aproximadamente 4 horas e trinta minutos [27,28]. Posteriormente desidratados em etanol na sequência crescente de 70, 80, 90 e 100, a seguir diafanizados em xilol e incluídos em parafina histológica de modo a se obter cortes semi seriados dos alvéolos no sentido longitudinal de aproximadamente 5µm que foram corados pela técnica da hematoxilina e eosina e da tricrômico de Masson. Logo após, as preparações foram montadas em "entellan®", observadas e fotomicrografadas em Microscópio (LABOMED LX 400-USA), com câmera digital (MOTICAM 1000 1.3M Pixel - USB 2.0, QUIMIS) para captura e registro das imagens, utilizando o Software MOTIC Image Plus 2.0.

Para a descrição histológica, o alvéolo foi dividido em três terços (cervical, médio e apical), e avaliado o estágio de cicatrização segundo: a presença de coágulo, formação de tecido conjuntivo, neoformação vascular, presença de exsudato inflamatório e processo de ossificação nas paredes alveolares.

Para descrição histomorfométrica os três terços (cervical, médio e apical), foram mensurados quanto ao grau de ossificação delimitando uma área retangular aleatória que foi da parede vestibular até a parede palatina de cada terço do alvéolo, a imagem foi analisada pelo software Image J utilizando o recurso “mãos livres”, onde foi selecionado o tecido ósseo neoformado, enquanto o programa estimou o tamanho em micrômetro (µm). (Figura 1)

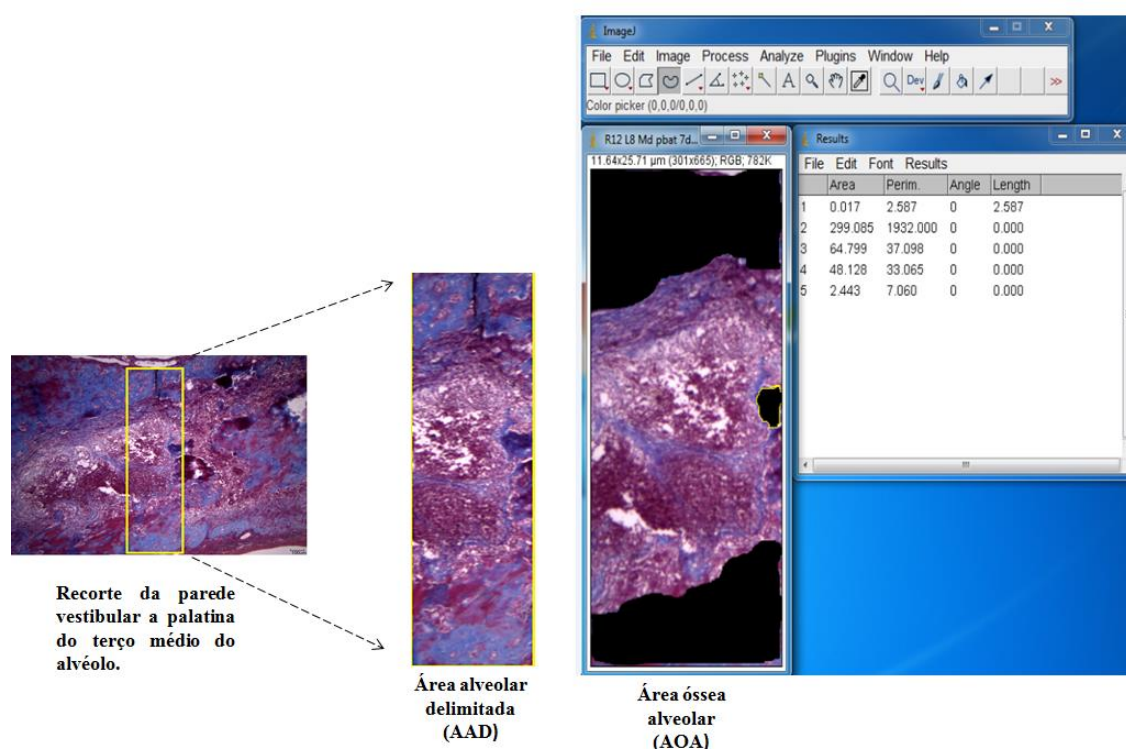


Figura 39 Processamento histomorfométrico da área de tecido ósseo realizado pelo programa Image J. (Fonte: Próprio Autor)

Análise estatística

Para análise estatística descritiva foram utilizadas as medidas: média e erro padrão da média ($Média \pm EP$), mediana e percentis 25 e 75. Para as inferenciais as comparações entre os terços em cada produto e tempo de avaliação foram realizadas através do teste de Friedman e as comparações entre os tempos de avaliação em cada grupo e terço ou entre os grupos em cada tempo de avaliação e terço foram pelo teste de Kruskal-Wallis. Foi considerado o nível de significância de $p \leq 0,05$.

RESULTADOS

Características das amostras

Foram estudados 54 ratos *Wistar* (*Ratus norvegicus albinus*), machos, com idade variando entre 70 e 90 dias e peso entre 280 e 330g.

Para a descrição dos resultados foi realizada uma avaliação histológica e uma comparação histomorfométrica dos períodos pós-operatórios, considerando o alvéolo dental dividido em três terços: cervical, médio e apical.

Avaliação dos dados histológicos entre os grupos

Em relação aos achados histológicos do grupo GP 7d o alvéolo apresentou coágulo sanguíneo visível desorganizado nos três terços, mais intenso no médio e cervical. Presença de tecido conjuntivo maduro e imaturo, inúmeros vasos sanguíneos neoformados. Trabéculas ósseas são vistas da periferia para o centro da área apical e média. Cervicalmente evidenciam-se espículas ósseas remanescentes bem discretas. Foi observado processo inflamatório em toda área do alveolar com algumas coleções purulentas localizadas (Figura 1 A, D e G). No grupo GE 7d o alvéolo apresentou coágulo sanguíneo em toda sua extensão e mais intenso no terço cervical, inúmeros vasos sanguíneos, infiltrado inflamatório extenso. Início da atividade osteoblástica na parede alveolar com áreas de espículas ósseas em formação e em maior quantidade nos terços médio e apical, semelhante ao grupo anterior (Figura1 B, E e H). No grupo GC 7d foi evidenciado presença de coágulo sanguíneo em todo alvéolo, houve uma predominância de tecido conjuntivo imaturo e infiltrado inflamatório intenso. Nos terços apical e médio observa-se trabeculado ósseo discreto e confluyente em comparação aos outros grupos. Todos os terços apresentavam neoformação vascular, áreas circulares pronunciadas com secreção purulenta nos terços apical e cervical bem evidente (Figura 2 C, F e I).

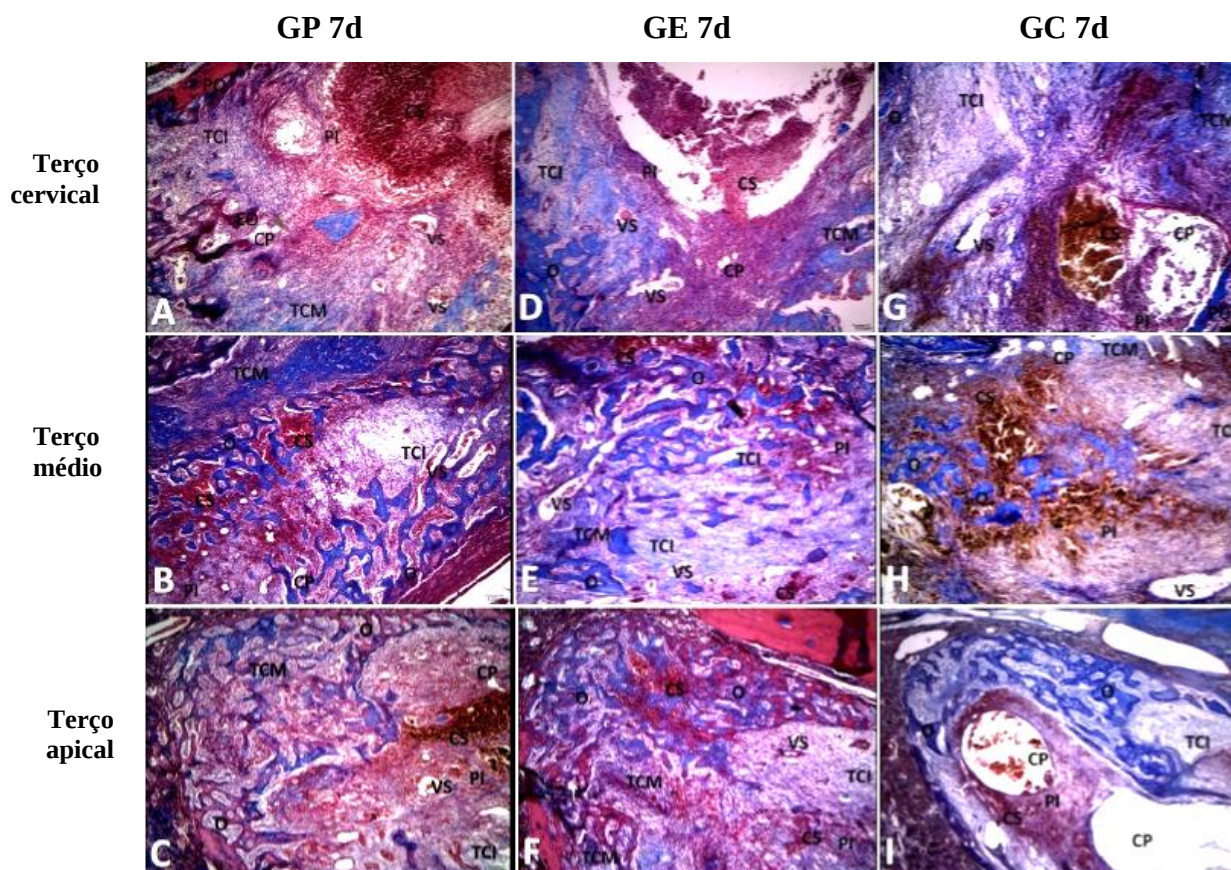


Figura 40 - Fotomicrografias de secção longitudinal do alvéolo do incisivo superior do rato do Grupo GP 7dias(Terço cervical-A; terço médio-D; terço apical-G); Grupo GE 7dias (Terço cervical-B; terço médio-E; terço apical-H); Grupo GC 7dias(Terço cervical-C; terço médio-F; terço apical-I). Observar presença de coágulo sanguíneo (CS) desorganizado, trabeculado ósseo (O) periférico, tecido conjuntivo maduro (TCM) e imaturo (TCI), vasos sanguíneos (VS), área de processo inflamatório (PI) e coleção purulenta (CP). Coloração: Tricrômico de Masson. Aumento: 40X.

No grupo GP 14d o alvéolo apresentou remanescente de coágulo sanguíneo, em menor quantidade na área central no terço cervical. Há presença de tecido conjuntivo maduro e imaturo, inúmeros vasos sanguíneos neoformados em todo alvéolo. Trabeculado ósseo confluyente para área central mais evidente no terço médio. Na porção apical e cervical evidenciam-se processo inflamatório com coleções purulentas localizadas (Figura 2- A, D e G). No grupo GE 14d o processo de ossificação evoluiu da periferia para o centro alveolar nos terços médio e apical e de forma bem discreta no terço cervical onde havia área remanescente de coágulo. Nos terços médio e apical havia uma presença maior de tecido conjuntivo maduro, inúmeros vasos sanguíneos e focos de infiltrado inflamatório (Figura 2-B, E e H). No grupo GC 14 d o processo de ossificação evoluiu discretamente apresentando trabéculas ósseas mais periféricamente, presença de tecido conjuntivo imaturo em maior quantidade e numerosos

vasos sanguíneos. Na área central do terço médio e cervical em maior quantidade no terço apical foram observados restos celulares de processo inflamatório (Figura 3 -C, F e I).

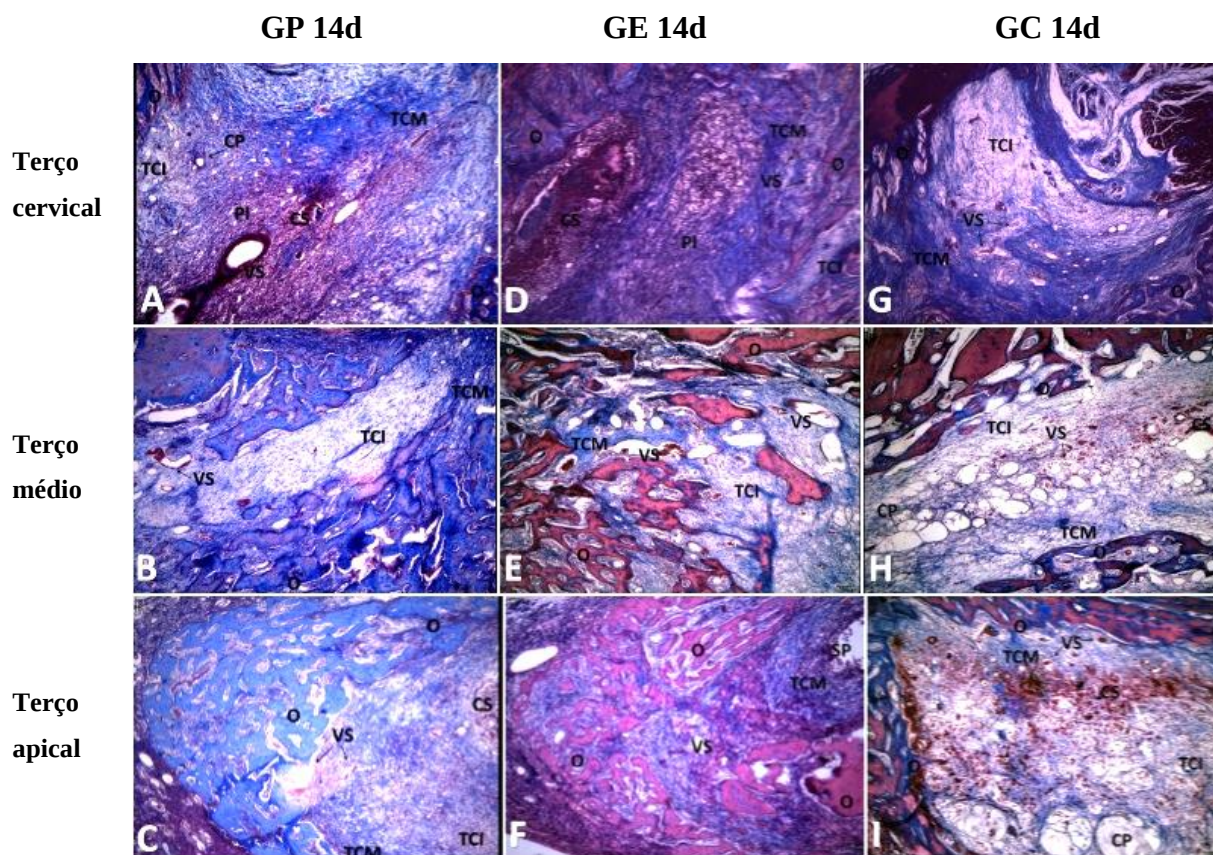


Figura 41- Fotomicrografias de secção longitudinal do alvéolo do incisivo superior do rato do Grupo GP 14 dias (Terço cervical-A; terço médio-D; terço apical-G); Grupo GE 14 dias (Terço cervical-B; terço médio-E; terço apical-H); Grupo GC 14 dias (Terço cervical-C; terço médio-F; terço apical-I). Observar tecido conjuntivo maduro (TCM) e imaturo (TCI), Vasos sanguíneos (VS). Trabeculado ósseo (O) na periferia da parede óssea para o centro alveolar e coleção purulenta (CP). Coloração: Tricrômico de Masson. Aumento: 40X

No grupo GP 21 d o processo de ossificação se deu em todas as regiões do alvéolo o terço médio apresentou maior trabeculado ósseo, envolvendo o tecido conjuntivo. Os terços cervical e apical também apresentaram avanço, porém havia uma maior quantidade de tecido conjuntivo na área apical e a área cervical ainda apresentava infiltrado inflamatório (Figura 3-A, D e G). No grupo GE 21 d a ossificação avançou para o centro do alvéolo, ainda com presença de tecido conjuntivo maduro e vasos sanguíneos com mais evidência no terço médio e apical, entretanto ainda observa-se área de reabsorção de coágulo no terço apical. A área cervical apresentava trabeculado ósseo com espículas mais finas e ainda pode ser visto focos de processo inflamatório (Figura 3-B, E e H). No grupo GC 21d o processo de ossificação manteve avanço discreto nos três terços se mostrando pouco confluyente nos terços médio e apical em comparação aos outros grupos. O terço apical ainda apresentou coágulo sanguíneo

remanescente em reabsorção. Houve uma maior presença de tecido conjuntivo maduro em relação ao imaturo e os vasos sanguíneos de menor calibre ainda eram vistos em todos os terços do alvéolo (Figura 4- C, F e I).

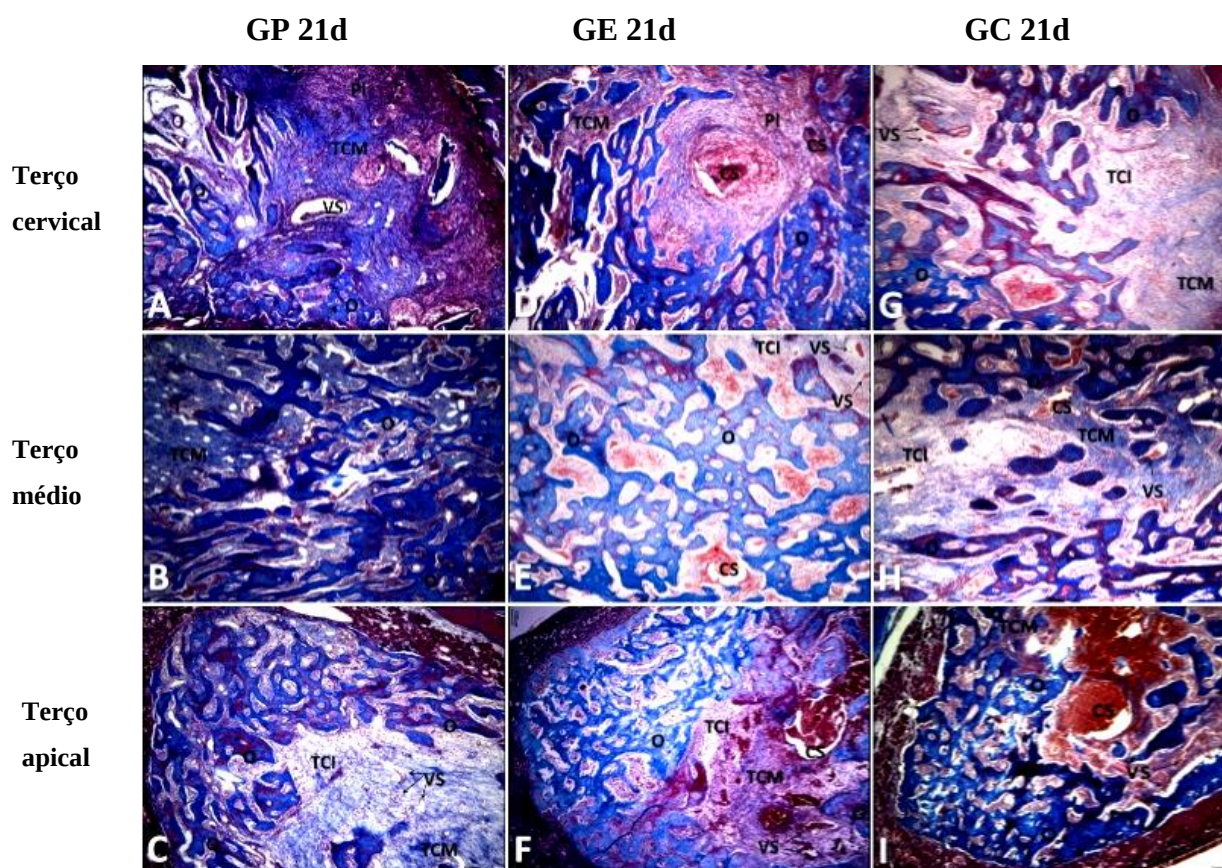


Figura 42- Fotomicrografias de secção longitudinal do alvéolo do incisivo superior do rato do Grupo GP 21 dias (Terço cervical-A; terço médio-D; terço apical-G); Grupo GE 21 dias (Terço cervical-B; terço médio-E; terço apical-H); Grupo GC 21dias (Terço cervical-C; terço médio-F; terço apical-I). Observar presença de remanescente de coágulo sanguíneo (CS), tecido conjuntivo maduro (TCM) em maior em maior quantidade que o imaturo (TCI), trabeculado ósseo (O) confluyente para o centro do alvéolo e vasos sanguíneos (VS) em menor quantidade. Coloração: Tricrômico de Masson. Aumento: 40X.

Comparação dos dados histomofométricos entre os grupos

Observamos que no período de 7 dias após constatação da alveolite e tratamento, o grupo GE 7d (C-16,35%; M-28,66%; A- 22,31%) apresentou nos três terços um aumento da área óssea alveolar seguido do grupo GP 7d (C-15,68%; M-27,96%; A-19,87%) e a menor área no grupo GC 7d(C-13,29%; M-18,39%; A-21,24%), com exceção do terço apical (21,24%) do grupo GC 7d que foi maior que o mesmo terço do grupo GP 7d, porém não houve significância estatística entre os grupos. (Figura 5)

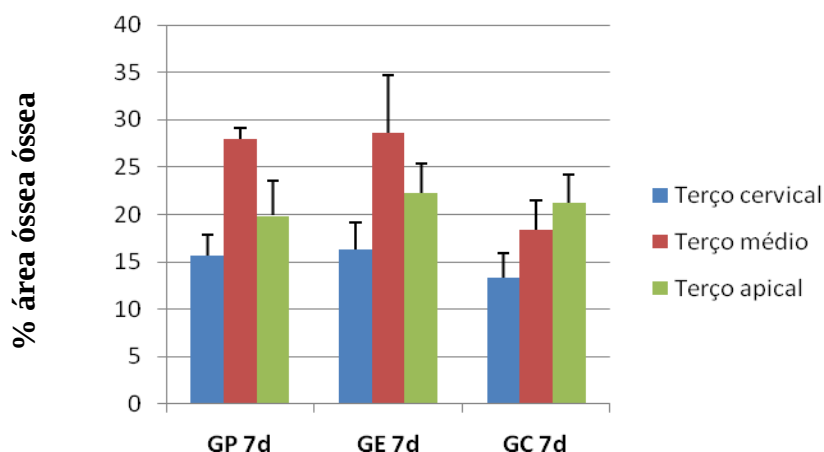


Figura 43- Evolução do reparo ósseo alveolar nos grupos GP, GE, e GC aos 7dias após constatação da alveolite e tratamento.

Aos 14 dias após constatação da alveolite e tratamento, foi observado que no grupo GE 14d (C-23,99%; M-38,63%; A-32,03%) houve um aumento da área óssea do alvéolo, seguido do grupo GP 14d (C-36, 92%; M-35, 55%; A-31, 63%) e a menos elevada no grupo GC 14d (C-18,91; M-22,97; A-24,47%), apresentando significância estatística nos terços médios dos grupos GE e GP em relação ao grupo GC. (Figura 6)

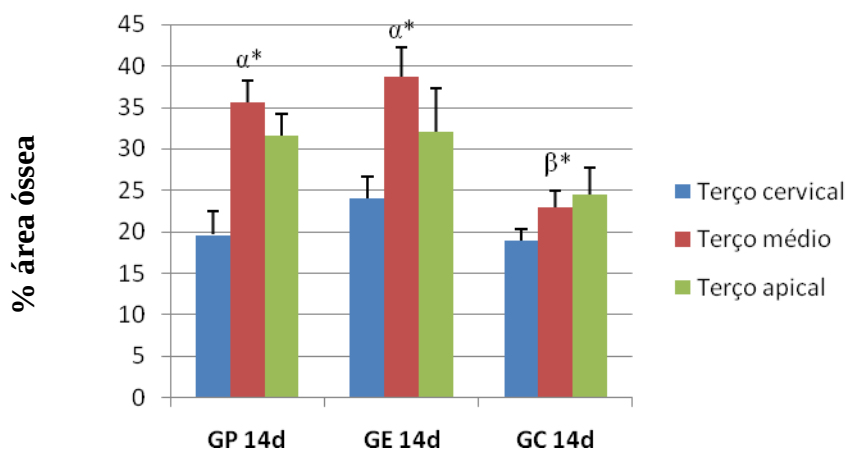


Figura 44- Evolução do reparo ósseo alveolar nos grupos GP, GE, e GC aos 14 dias após constatação da alveolite e tratamento.

Foi apresentado aos 21 dias após a constatação da alveolite e tratamento que no grupo GE 21d (C-36,05%; 67,15%; 53,74%) as médias dos terços estavam mais elevadas do que os demais grupos, com exceção do terço cervical que esta semelhante ao mesmo terço do grupo GP 21d (C-36.92%). O grupo GC 21d (C-33,23%; M-51,98%; A-37,78%) apresentou as menores médias nos três terços (Figura 7).

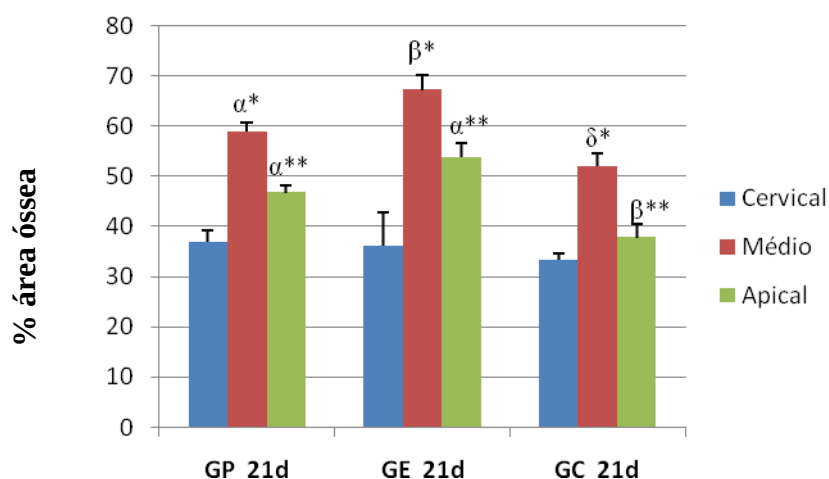


Figura 45- Evolução do reparo ósseo alveolar nos grupos GP, GE, e GC aos 21 dias após constatação da alveolite e tratamento.

A Tabela 1 enfatiza que em cada grupo e cada tempo de avaliação as médias foram correspondentemente mais elevadas no terço médio e menos elevada no terço cervical, sendo verificadas diferenças significativas entre os terços com 14 e 21 dias nos grupos GP e GE e com 21 dias no grupo GC. Aos 14 dias houve diferença significativa entre os três terços do grupo GP e entre os terços médio e apical em relação ao cervical do grupo GE. Aos 21 dias a diferença significativa se deu no grupo GP entre os terços médio e apical seguido do cervical, já no mesmo período nos grupos GE e GC a diferença foi entre os três terços. Observa-se que em cada um dos grupos as médias aumentaram com o tempo de avaliação em todos os produtos e terços. As únicas diferenças entre os grupos ocorreram no terço médio com 14 e com 21 dias e no terço apical com 21 dias e para os casos com diferenças se enfatiza que: a média no terço médio com 14 dias foi menos elevada no grupo GC (22,97) e variou de 38,63 no grupo GE a 39,55 no grupo GP, ocorrendo assim a diferença significativa entre o grupo GC e os outros dois grupos; com 21 dias no terço médio a média foi menos elevada no grupo GC (51,98), seguido do grupo GP (58,82) e foi 67,15 no grupo GE e se verifica diferença significativa entre os três de grupo; com 21 dias no terço apical a média foi menos elevada no grupo GC (37,78) e variou de 46,66 a 53,42 nos outros dois grupos e a diferença ocorreu entre o grupo GC e os outros dois grupos.

Tabela 1-Percentual da área óssea em relação à área total segundo o grupo, dias da avaliação e terço alveolar.

Grupo	Dias de avaliação	Percentual da área óssea em relação à área total			Valor de p
		Cervical Média ± EP Mediana (P25; P75)	Médio Média ± EP Mediana (P25; P75)	Apical Média ± EP Mediana (P25; P75)	
Grupo GP					
	7 dias	15,68 ± 2,24 ^(a) 13,12 (11,59; 22,46)	27,96 ± 1,12 ^(a) 27,63 (25,27; 30,91)	19,87 ± 3,66 ^(a) 21,98 (14,39; 26,90)	p = 0,069
	14 dias	19,63 ± 2,78 ^(A,a) 17,29 (14,49; 25,26)	39,55 ± 2,73 ^(B,b, α) 40,21 (35,59; 44,75)	31,63 ± 2,58 ^(C,b) 29,01 (27,56; 36,13)	p = 0,002*
	21 dias	36,92 ± 2,33 ^(A,b) 37,69 (32,38; 40,66)	58,82 ± 1,88 ^(B,c, α) 58,44 (55,00; 62,47)	46,66 ± 1,57 ^(A,c, α) 48,14 (42,34; 49,86)	p = 0,002*
Valor de p		p = 0,003*	p = 0,001*	p = 0,001*	
Grupo GE					
	7 dias	16,35 ± 2,87 ^(a) 12,88 (12,05; 22,86)	28,66 ± 6,08 ^(a) 35,86 (13,56; 39,67)	22,31 ± 3,01 ^(a) 23,02 (15,53; 29,15)	p = 0,115
	14 dias	23,99 ± 2,68 ^(A,ab) 25,15 (16,80; 30,06)	38,63 ± 3,56 ^(B,a, α) 39,18 (31,71; 47,16)	32,03 ± 5,25 ^(B,b) 28,22 (21,69; 45,85)	p = 0,016*
	21 dias	36,05 ± 6,82 ^(A,b) 40,46 (27,20; 45,90)	67,15 ± 3,01 ^(B,b, β) 65,53 (61,65; 71,40)	53,74 ± 2,79 ^(C,c,α) 53,42 (47,92; 58,28)	p = 0,002*
Valor de p		p = 0,030*	p = 0,002*	p = 0,004*	
Grupo GC					
	7 dias	13,29 ± 2,62 ^(a) 12,13 (9,07; 19,03)	18,39 ± 3,10 ^(a) 18,56 (10,89; 25,56)	21,24 ± 2,95 ^(a) 22,18 (17,43; 25,91)	p = 0,135
	14 dias	18,91 ± 1,36 ^(a) 19,61 (16,39; 20,99)	22,97 ± 2,00 ^(a, β) 21,57 (19,20; 28,01)	24,47 ± 3,23 ^(a) 26,32 (18,42; 31,09)	p = 0,135
	21 dias	33,23 ± 3,06 ^(A,b) 37,12 (23,98; 38,67)	51,98 ± 2,50 ^(B,b,δ) 50,17 (46,58; 59,12)	37,78 ± 2,59 ^(C,b, β) 40,28 (35,69; 40,94)	p = 0,002*
Valor de p		p = 0,002*	p = 0,003*	p = 0,008*	
Valor de p	7 dias	p = 0,630	p = 0,076	p = 0,864	
Valor de p	14 dias	p = 0,414	p = 0,008*	p = 0,612	
Valor de p	21 dias	p = 0,612	p = 0,004*	p = 0,002*	

(*) Diferença significativa a 5 %

Obs. Se todas as letras maiúsculas são distintas se comprova diferenças significativas entre os terços correspondentes para cada produto e dias de avaliação

Obs. Se todas as letras minúsculas são distintas se comprova diferenças significativas entre os tempos correspondentes para cada produto e terço

Obs. Se todas as letras gregas são distintas se comprova diferenças significativas entre os produtos correspondentes para cada terço e dias de avaliação.

DISCUSSÃO

Esta pesquisa demonstrou através dos resultados histológicos e histomorfométricos que o grupo do ácido tânico apresentou as maiores médias de área óssea, evidenciando que houve um estímulo da cicatrização óssea alveolar após alveolite, corroborando com um estudo que evidencia o processo cicatricial com ácido tânico poder estar relacionado ao seu forte potencial, antiinflamatório, antibacteriano e de complexação com macromoléculas [11], no entanto se fizermos uma analogia com outras pesquisas, onde ele foi utilizado de forma tópica respectivamente no defeito ósseo periapical e no canal radicular, foi sugerido que sua ação estaria associada a ativação de células mesenquimais para facilitar o reparo ósseo do alvéolo [29,30]. Outro trabalho também sugere que a ação do ácido tânico um processo de cicatrização óssea na mandíbula está relacionado a estrutura de reticulação aumentada do colágeno que melhoraria a reparação óssea [31].

Os dados histológicos encontrados nesta pesquisa aos 7, 14 e 21 dias nos três grupos analisados mostraram que o processo da alveolite compromete o reparo ósseo alveolar, pois, o trabeculado ósseo ainda se mostrou imaturo está em concordância com outros trabalhos [32], diferente de outros estudos em que havia um aumento gradual da área óssea estando totalmente preenchida por osso neoformado com 21 dias [26,33]. Pesquisas recentes sobre cicatrização óssea alveolar em ratos mostram tendência a considerar a cicatrização completa após 28 dias do procedimento cirúrgico [33,34].

O terço médio neste estudo apresentou as médias mais elevadas nos grupos GP e GE em todos os tempos avaliados seguidos do terço apical e as médias mais baixas foi do terço cervical em todos os grupos. Estudos anteriores apresentaram um reparo alveolar em ratos mais evoluído nos terços apical e médio respectivamente [26,35] e em outra pesquisa mostra que o terço cervical era comprometido no reparo ósseo devido a proximidade da cavidade bucal e possível área de contaminação bacteriana e de trauma [36].

A análise histomorfométrica nos permitiu quantificar a neoformação óssea progressiva em paralelo a uma diminuição volumétrica do tecido conjuntivo até o 21º dia após constatação e tratamento da alveolite e mostrou um volume menor de trabéculas ósseas no terço cervical do alvéolo em todos os momentos. Supõe-se que, em ratos, a cicatrização após a extração dentária esteja completa até o 21º dia de pós-operatório [26,37]. No entanto, os resultados do presente estudo mostraram que a neoformação óssea continuou a avançar além desse tempo [38]. A metodologia do presente estudo é simples e não exija equipamentos sofisticados, pode ser útil em estudos comparativos de cicatrização de feridas alveolares sob

diferentes tipos de condições experimentais, porém estudos recentes mostram que mecanismo histomorfométrico e celular precisam ser complementados, sendo importante a utilização outras metodologia de análise como imunohistoquímica, reação de cadeia da polimerase em tempo real e micro tomografia computadorizada [39].

O uso de ácido tânico como agente tópico em queimaduras vem desde 1925, o alto risco de infecção em tempos de guerra e relatos de danos ao fígado após a aplicação de altas doses não definidas de ácido tânico trouxeram descrédito ao tratamento [40]. No entanto estudos mostraram que o ácido tânico pode oferecer potenciais características superiores de cicatrização em longo prazo pelo fato do seu efeito positivo sobre a inflamação e os processos envolvidos na formação de tecido de granulação, reepitelização e formação de tecido cicatricial [41]. Outro estudo mostrou que os efeitos do tratamento local com ácido tânico altamente purificado na transaminase sérica e na atividade da fosfatase alcalina em pacientes queimados e nos controles correspondentes não houve diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos de pacientes em relação às atividades enzimáticas, parecendo indicar que o ácido tânico não causa hepatotoxicidade, pelo menos quando aplicado a uma área queimada correspondente a aproximadamente 10% da superfície total do corpo [42].

A experiência clínica do profissional direciona o tratamento da alveolite através de uma terapêutica local ou sistêmica [43]. Ressalta-se que a via local de administração de medicamentos é capaz de fornecer doses mais altas do que a via sistêmica, com menor influência sobre as concentrações plasmáticas [44]. Desta forma, evitam-se os efeitos colaterais promovidos quando os fármacos são utilizados por períodos prolongados e os riscos de interações medicamentosas. Estas colocações justificam o emprego da pasta base de ácido tânico como tratamento tópico alternativo da alveolite.

CONCLUSÃO

O grupo experimental que usou o ácido tânico mostrou ter eficácia no reparo óssea alveolar após alveolite induzida em ratos. Os resultados aqui apresentados fornecem uma visão geral desse processo, sendo necessárias outras pesquisas de bancada para preencher algumas lacunas entre os resultados do estudo em ratos e a eficácia e toxicidade do produto.

DECLARAÇÃO DE INTERESSE

Os autores declaram não ter conflitos de interesse referentes a este artigo.

FINANCIAMENTO

Esta pesquisa não recebeu nenhuma concessão específica de agências de financiamento nos setores público, comercial ou sem fins lucrativos.

REFERÊNCIAS

- [1] I.R. Blum, Contemporary views on dry socket (alveolar osteitis): a clinical appraisal of standardization, aetiopathogenesis and management: a critical review., *Int. J. Oral Maxillofac. Surg.* 31 (2002) 309–17. doi:10.1054/ijom.2002.0263.
- [2] C.R. Bloomer, Alveolar osteitis prevention by immediate placement of medicated packing., *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod.* 90 (2000) 282–284. doi:10.1067/moe.2000.108919.
- [3] A. Kolokythas, E. Olech, M. Miloro, Alveolar Osteitis: A Comprehensive Review of Concepts and Controversies, *Int. J. Dent.* 2010 (2010) 1–10. doi:10.1155/2010/249073.
- [4] F.O. Oginni, Dry Socket: A Prospective Study of Prevalent Risk Factors in a Nigerian Population, *J. Oral Maxillofac. Surg.* 66 (2008) 2290–2295. doi:10.1016/j.joms.2008.01.063.
- [5] C. Lopes Cardoso, O. Ferreira, J. Ii, P.S. Perri, D.C. Iii, T. José, D. Iv, T.M.C. V, Experimental dry socket . Microscopic and molecular evaluation of two treatment Alveolite experimental . Análise microscópica e molecular de duas modalidades de tratamento, *Acta Cirúrgica Bras.* 26 (2011) 365–372.
- [6] M. Taberner-Vallverdú, M. Nazir, M. Ángeles Sánchez-Garcés, C. Gay-Escoda, Efficacy of different methods used for dry socket management: A systematic review, *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* Sep Sep. 12020 (2015) 633–9. doi:10.4317/medoral.20589.
- [7] N.T. Pereira, J.P.M. Issa, C. Do Nascimento, D.L. Pitol, E. Ervolino, M.R. Da Cunha, V. Pedrazzi, Effect of alveolex on the bone defects repair stimulated by rhBMP-2: Histomorphometric study, *Microsc. Res. Tech.* 75 (2011) 36–41. doi:10.1002/jemt.21019.
- [8] N. Jagan Rao, K.R. Subash, K. Sandeep Kumar, Role of phytotherapy in gingivitis: A review, *Int. J. Pharmacol.* 8 (2012) 1–5. doi:10.3923/ijp.2012.1.5.
- [9] S. Hertel, S. Pötschke, S. Basche, J. Delius, W. Hoth-Hannig, M. Hannig, C. Hannig, Effect of Tannic Acid on the Protective Properties of the in situ Formed Pellicle, *Caries Res.* 51 (2017) 34–45. doi:10.1159/000451036.
- [10] A. de Sousa Leal, L. hellen de Carvalho Leal, D. da Silva, L.C. Cunha Nunes, J.A. Dantas Lopes, Incorporation of tannic acid in formulations for topical use in wound healing: A technological prospecting, *African J. Pharm. Pharmacol.* 9 (2015) 662–674. doi:10.5897/AJPP2015.4361.
- [11] Haslam E, Natural polyphenols (vegetable tannins) as drug: possibles modes of action, *J. Nat. Prod.* 59 (1996) 205–215. doi:10.1021/np960040+.
- [12] J.M. CHOI, J. HAN, B.. YOON, Antioxidant properties of tannic acid and its inhibitory effects on paraquatinduced oxidative stress in mice, *Food Sci. Biotechnol.* 15 (2006) 728–734.
- [13] N. Bitter, A 25% tannic acid solution as a root canal irrigant cleanser: a scanning electron microscope study., *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol.* 67 (1989) 333–337. <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L19407337>.

- [14] A. Upadhyay, I. Upadhyaya, A. Kollanoor-Johny, K. Venkitanarayanan, Combating Pathogenic Microorganisms Using Plant-Derived Antimicrobials: A Minireview of the Mechanistic Basis, *Biomed Res. Int.* 2014 (2014). doi:10.1155/2014/761741.
- [15] K. Tikoo, M.S. Sane, C. Gupta, Tannic acid ameliorates doxorubicin-induced cardiotoxicity and potentiates its anti-cancer activity: Potential role of tannins in cancer chemotherapy, *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 251 (2011) 191–200. doi:10.1016/j.taap.2010.12.012.
- [16] H.-T. Yao, Y.-W. Chang, S.-J. Lan, T.-K. Yeh, The inhibitory effect of tannic acid on cytochrome P450 enzymes and NADPH-CYP reductase in rat and human liver microsomes., *Food Chem. Toxicol.* 46 (2008) 645–53. doi:10.1016/j.fct.2007.09.073.
- [17] K. Tikoo, A. Tamta, I.Y. Ali, J. Gupta, A.B. Gaikwad, Tannic acid prevents azidothymidine (AZT) induced hepatotoxicity and genotoxicity along with change in expression of PARG and histone H3 acetylation, *Toxicol. Lett.* 177 (2008) 90–96. doi:10.1016/j.toxlet.2007.12.012.
- [18] S.R. Tintino, C.D.M. Oliveira-Tintino, F.F. Campina, R.L.P. Silva, M. do S. Costa, I.R.A. Menezes, J.T. Calixto-Júnior, J.P. Siqueira-Junior, H.D.M. Coutinho, T.C. Leal-Balbino, V.Q. Balbino, Evaluation of the tannic acid inhibitory effect against the NorA efflux pump of *Staphylococcus aureus*, *Microb. Pathog.* 97 (2016) 9–13. doi:10.1016/j.micpath.2016.04.003.
- [19] H.T. Diniz-Silva, I.C.D.S. Cirino, V.D.S. Falcão-Silva, M. Magnani, E.L. De Souza, J.P. Siqueira-Júnior, Tannic Acid as a Potential Modulator of Norfloxacin Resistance in *Staphylococcus Aureus* Overexpressing norA, *Chemotherapy.* 61 (2016) 319–322. doi:10.1159/000443495.
- [20] T.J. Kim, J.L. Silva, M.K. Kim, Y.S. Jung, Enhanced antioxidant capacity and antimicrobial activity of tannic acid by thermal processing, *Food Chem.* 118 (2010) 740–746. doi:10.1016/j.foodchem.2009.05.060.
- [21] K.-T. Chung, T.Y. Wong, C.-I. Wei, Y.-W. Huang, Y. Lin, Tannins and Human Health: A Review, *Crit. Rev. Food Sci. Nutr.* 38 (1998) 421–464. doi:10.1080/10408699891274273.
- [22] N. Sahiner, S. Sagbas, N. Aktas, C. Silan, Inherently antioxidant and antimicrobial tannic acid release from poly(tannic acid) nanoparticles with controllable degradability, *Colloids Surfaces B Biointerfaces.* 142 (2016) 334–343. doi:10.1016/j.colsurfb.2016.03.006.
- [23] V. Natarajan, N. Krithica, B. Madhan, P.K. Sehgal, Preparation and properties of tannic acid cross-linked collagen scaffold and its application in wound healing, *J. Biomed. Mater. Res. - Part B Appl. Biomater.* 101 (2013) 560–567. doi:10.1002/jbm.b.32856.
- [24] A.K.B. Bedran-Russo, K.J. Yoo, K.C. Ema, D.H. Pashley, Mechanical Properties of Tannic-acid-treated Dentin Matrix, *J. Dent. Res.* 88 (2009) 807–811. doi:10.1177/0022034509342556.
- [25] F. Xu, B. Weng, L. a. Materon, R. Gilkerson, K. Lozano, Large-scale production of a ternary composite nanofiber membrane for wound dressing applications, *J. Bioact. Compat. Polym.* 29 (2014) 646–660. doi:10.1177/0883911514556959.
- [26] T. Okamoto, M. Russo, Wound healing following tooth extraction. Histochemical study in rats, *Rev. Fac. Odontol. Aracatuba.* 2 (1973) 153–169.
- [27] K. de Carvalho da Silva, F.S. Bizarria, R.J. da Silva, C.R. de Souza Silva, R. de Cássia da Silva Costa, S.T. Paz, S.R.A. de Moraes, Effects of nutritional replacement on somatic and bone tissue growth in young malnourished rats, *E-SPEN.* 5 (2010) e208–e212. doi:10.1016/j.eclnm.2010.07.006.
- [28] A. CORSETTI, C. BAHUSCHEWSKYJ, D. PONZONI, R. LANGIE, L.A. dos SANTOS, M. CAMASSOLA, N.B. NARDI, E. PURICELLI, Repair of bone defects

- using adipose-derived stem cells combined with alpha-tricalcium phosphate and gelatin sponge scaffolds in a rat model, *J. Appl. Oral Sci.* 25 (2017) 10–19. doi:10.1590/1678-77572016-0094.
- [29] M. Yoshikawa, T. Toda, Reconstruction of alveolar bone defect by calcium phosphate compounds, *J. Biomed. Mater. Res.* 53 (2000) 430–437. doi:10.1002/1097-4636(2000)53:4<430::AID-JBM18>3.0.CO;2-E.
- [30] M. Yoshikawa, S. Hayami, T. Toda, Y. Mandai, Effects of tannic acid in α -tricalcium phosphate cement for the physical properties and tissue responses, *Key Eng. Mater.* 218–220 (2002) 353–356. doi:10.4028/www.scientific.net/KEM.218-220.353.
- [31] M. Muraoka, Abstract conjugated This experimental sponge was observed study was conducted process of bone . electron in a short to investigate The bone tissue reaction in relation of apatite-collagen with microvascular sponge condition having and and after hydration, *J. Jpn. Prosthodont Soc.* 44 (2000) 19–24.
- [32] M.T.V. Rodrigues, C.L. Cardoso, P.S.P. de Carvalho, T.M. Cestari, M. Feres, G.P. Garlet, O. Ferreira Júnior, Experimental alveolitis in rats: microbiological, acute phase response and histometric characterization of delayed alveolar healing, *J. Appl. Oral Sci.* 19 (2011) 260–268. doi:10.1590/S1678-77572011000300015.
- [33] P.S.P. de Carvalho, T. Okamoto, D. Zanetta Barbosa, Influência da limpeza cirúrgica e/ou aplicação de “Alveosan” no processo de reparo em feridas de extração dental infectadas. Estudo histológico em ratos, *Rev. Odont. UNESP.* 20 (1991) 165–173.
- [34] M.K. Yamamoto, M.D. Novelli, L. Corrêa, S.C.M. de Sousa, J.G.C. Luz, Evaluation of the Effect of Platelet-Rich Plasma on Alveolar Wound Healing in Rats, *Int. J. Morphol.* 35 (2017) 251–258. doi:10.4067/S0717-95022017000100041.
- [35] T. Okamoto, A.C. Fialho, Estudo histológico comparativo entre dois métodos de obtenção de crtes de alvéolos de ratos, *Rev. Odont. UNESP.* 19 (1990) 63–74.
- [36] G. Cardaropoli, M. Araújo, J. Lindhe, Dynamics of bone tissue formation in tooth extraction sites An experimental study in dogs, *J. Clin. Diagnostic Res.* 30 (2003) 809–818.
- [37] P. Santos Junior, R.M. Melhado, Efeitos da estimulação ultra-sônica sobre o processo de reparo em ferida de extração dental: Estudo histológico em ratos, *Rev. Odont. UNESP.* 19 (1990) 291–299.
- [38] T. Carvalho, P.S.P.; Okamoto, *Cirurgia bucal. Fundamentos experimentais aplicados à clínica.* Ed. Panamericana; São Paulo, 1987., São Paulo, 1987.
- [39] J.S. Hassumi, G. Mulinari-santos, A. Luis, R. Garcia, M. Jacob, A.C. Rossi, A.R. Freire, L.P. Faverani, R. Okamoto, Alveolar bone healing in rats: micro- CT , immunohistochemical and molecular analysis, *J. Appl. Oral Sci.* 26 (2018) 1–12.
- [40] P. Hupkens, H. Boxma, J. Dokter, Tannic acid as a topical agent in burns: historical considerations and implications for new developments, *Burns.* 21 (1995) 57–61. doi:10.1016/0305-4179(95)90784-W.
- [41] S.B. Halkes, A.J.J. Van den Berg, M.J. Hoekstra, J.S. Du Pont, R.W. Kreis, Treatment of burns: New perspectives for highly purified tannic acid? [2], *Burns.* 27 (2001) 299–300. doi:10.1016/S0305-4179(00)00104-2.
- [42] S.B.A. Halkes, A.J.J. Van Den Berg, M.J. Hoekstra, J.S. Du Pont, R.W. Kreis, Transaminase and alkaline phosphatase activity in the serum of burn patients treated with highly purified tannic acid, *Burns.* 28 (2002) 449–453. doi:10.1016/S0305-4179(02)00041-4.
- [43] E.J.M. de Melo Júnior, M.J. Raposo, J. a Lisboa Neto, M.F. a Diniz, C. a C. Marcelino Júnior, a E.G. Sant’Ana, Medicinal plants in the healing of dry socket in rats: microbiological and microscopic analysis., *Phytomedicine.* 9 (2002) 109–16. doi:10.1078/0944-7113-00087.

- [44] N.J. Betts, G. Makowski, S. Yee-Hsiung, E. V. Hersh, Evaluation of topical viscous 2% lidocaine jelly as an adjunct during the management of alveolar osteitis, *J. Oral Maxillofac. Surg.* 53 (1995) 1140–1144. doi:10.1016/0278-2391(95)90619-3.

ANEXO A



Universidade Federal de Pernambuco
Centro de Biociências

Av. Prof. Nelson Chaves, s/n
50670-420 / Recife - PE - Brasil
Fones: (55 81) 2126 8840 | 2126 8351
fax: (55 81) 2126 8350
www.ccb.ufpe.br

Recife, 04 de outubro de 2017.

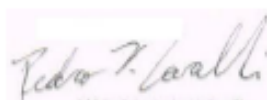
Ofício nº 97/17

Da Comissão de Ética no Uso de Animais (CEUA) da UFPE
Para: Prof. Jeymesson Raphael Cardoso Vieira
Departamento de Histologia e Embriologia
Centro de Biociências
Universidade Federal de Pernambuco
Processo nº 23076.029379/2017-16

Certificamos que a proposta intitulada "Ácido tânico no reparo alveolar após processo de alveolite: pesquisa experimental em ratos", registrada com o nº 23076.029379/2017-16 sob a responsabilidade de Prof. Jeymesson Raphael Cardoso Vieira - que envolve a produção, manutenção ou utilização de animais pertencentes ao filo Chordata, subfilo Vertebrata (exceto humanos), para fins de pesquisa científica (ou ensino) - encontra-se de acordo com os preceitos da Lei nº 11.794, de 8 de outubro de 2008, do Decreto nº 6.899, de 15 de julho de 2009, e com as normas editadas pelo CONSELHO NACIONAL DE CONTROLE DE EXPERIMENTAÇÃO ANIMAL (CONCEA), e foi aprovada pela COMISSÃO DE ÉTICA NO USO DE ANIMAIS (CEUA) DA UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO (UFPE), em reunião de 04/10/2017.

Finalidade	() Ensino (X) Pesquisa Científica
Vigência da autorização	08/01/2018 a 30/04/2018
Espécie/ linhagem/raça	Ratos heterogênicos Wistar
Nº de animais	70
Peso/idade	250-320g / 2-3 meses
Sexo	Machos
Origem	Biotério do Departamento de Nutrição – CCS/UFPE

Atenciosamente,


Prof. Dr. Pedro V. Carelli
Presidente da CEUA / CCS - UFPE
SIAPE 1801/584

ANEXO A – APROVAÇÃO PELA COMISSÃO DE ÉTICA NO USO DE ANIMAIS (CEUA)



Universidade Federal de Pernambuco
Centro de Biotecnologia

Av. Prof. Nelson Chaves, s/n
50670-420 / Recife - PE - Brasil
Fones: (55 81) 2126 8840 / 2126 8351
fax: (55 81) 2126 8350
www.ccb.ufpe.br

Recife, 04 de outubro de 2017.

Ofício nº 97/17

Da Comissão de Ética no Uso de Animais (CEUA) da UFPE
Para: Prof. Jeymesson Raphael Cardoso Vieira
Departamento de Histologia e Embriologia
Centro de Biotecnologia
Universidade Federal de Pernambuco
Processo nº 23076.029379/2017-16

Certificamos que a proposta intitulada "Ácido tânico no reparo alveolar após processo de alveolite: pesquisa experimental em ratos", registrada com o nº 23076.029379/2017-16 sob a responsabilidade de Prof. Jeymesson Raphael Cardoso Vieira - que envolve a produção, manutenção ou utilização de animais pertencentes ao filo Chordata, subfilo Vertebrata (exceto humanos), para fins de pesquisa científica (ou ensino) - encontra-se de acordo com os preceitos da Lei nº 11.794, de 8 de outubro de 2008, do Decreto nº 6.899, de 15 de julho de 2009, e com as normas editadas pelo CONSELHO NACIONAL DE CONTROLE DE EXPERIMENTAÇÃO ANIMAL (CONCEA), e foi aprovada pela COMISSÃO DE ÉTICA NO USO DE ANIMAIS (CEUA) DA UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO (UFPE), em reunião de 04/10/2017.

Finalidade	() Ensino (X) Pesquisa Científica
Vigência da autorização	08/01/2018 a 30/04/2018
Espécie/ linhagem/raça	Ratos heterogênicos Wistar
Nº de animais	70
Peso/idade	250-320g / 2-3 meses
Sexo	Machos
Origem	Biotério do Departamento de Nutrição – CCS/UFPE

Atenciosamente,

Ass. Prof. Dr. Pedro V. Carelli
 Presidente da CEUA / CCS - UFPE
 SIAPE 1801584