

*CsA Actions in The Mechanism of The Alveolar Bone Tissue***Efeito da Ciclosporina A Sobre o Metabolismo Ósseo Alveolar****INTRODUÇÃO**

A atividade metabólica dos tecidos periodontais é intensa e peculiar, respondendo prontamente aos diferentes estímulos a que está sujeita esta atividade, seja ele bacteriano, imunológico ou mecano-funcional. Dentre os mecanismos de defesa, a reação inflamatória é a mais comum e freqüente (WILLAMS³⁴, 1990).

A doença periodontal, cujo fator etiológico primário é o biofilme dental, caracteriza-se por períodos de destruição dos tecidos periodontais e períodos de remissão destes ciclos destrutivos, sendo uma das grandes responsáveis pela perda dental na população adulta (TEW et al.³², 1989). O grau de destruição tecidual produzido pela doença depende da interação entre a agressão das bactérias ou produtos bacterianos frente à resposta do hospedeiro (GENCO¹⁶, 1992).

A ciclosporina A (CsA) é uma droga amplamente usada para prevenir a rejeição de transplante de órgão, e ela tem sido usada também no tratamento de várias doenças auto-imunes. A CsA inibe a transcrição de várias interleucinas, particularmente interleucina-2 (IL-2) pelos linfócitos CD-4. Vários efeitos indesejáveis associados ao tratamento com CsA tem sido descritos, incluindo nefro, hepato, neurotoxicidade e hipertricoses (SPOLIDÓRIO et al.²⁸, 2001). Sugere-se que o crescimento gengival seja caracterizado por um aumento de fibras colágenas e hiperplasia epitelial que ocorre em 13-80% dos pacientes (BOLZANI et al.⁵, 2000).

As alterações gengivais induzidas por CsA tem sido observada tanto em humanos quanto em modelos experimentais "in vivo" e "in vitro" (FU et al.¹⁴, 1999). Interações entre a CsA e os fibroblastos gengivais tem sido intensamente investigada e sugere-se que tais interações exercem um papel significativo na etiologia do crescimento gengival (FU et al.¹³, 1997; SHEN et al.²⁷, 2001).

O sistema imune é uma parte integral do metabolismo ósseo mineral, com as citocinas tais como IL-1, fator tumor necrose e IL-6, bem como as prostaglandinas, exercendo um papel crucial. Por isto, não seria surpreendente que os imunossuppressores poderiam afetar o tecido ósseo. Há entretanto, uma discrepância entre a ação da CsA "in vitro", onde ela inibe a reabsorção óssea, e "in vivo", onde ela promove excessiva reabsorção, levando à osteopenia (CVETKOVIC et al.⁹, 1994).

Embora o mecanismo molecular para a imunossupressão causada pela CsA esteja sendo extensamente investigado, o mecanismo preciso da indução de alto turnover de osteopenia que está sendo demonstrado em vários estudos ainda permanecem incertos (CVETKOVIC et al.⁹, 1994).

Logo, o objetivo do presente trabalho foi verificar, através de uma revisão da literatura, a atuação da ciclosporina A no metabolismo ósseo alveolar.

REVISÃO DA LITERATURA**Efeitos da CsA nos Tecidos Periodontais de Suporte**

Dentre os tecidos periodontais de suporte, o cemento radicular e o osso alveolar estão envolvidos pelo tratamento com CsA.

Em relação ao cemento, tem sido demonstrado, em um estudo de AYANAGLOU & LESTY¹ (1997), que a CsA administrada oralmente em ratos induz formação abundante

- Patrícia Oehlmeier Nassar

Mestranda em Periodontia - UNESP/Araraquara, Professora de Periodontia da UNIOESTE

- Carlos Augusto Nassar

Doutorando em Periodontia - UNESP/Araraquara, Professor de Periodontia da UNIOESTE e UNIPAR/Cascavel

- Luis Carlos Spolidorio

Professor Livre Docente do Departamento de Fisiologia e Patologia, da Disciplina de Patologia d FO/Araraquara/UNESP

Os AA fazem uma análise sobre a atuação da CsA, no metabolismo ósseo alveolar

dante de novo cemento com fibras colágenas inserindo funcionalmente. Esta nova formação de cemento, ainda segundo este autor, é depositada nas fibras extrínsecas afibrilares do cemento, principalmente no terço cervical das raízes, como camadas irregulares, espora de vários lados e formas ou em ambas as configurações. AYANAGLOU² (1998), em outro estudo de nova formação de cemento, demonstrou através de exame histológico, a presença de muitas ilhotas de cemento ectópico no interior do tecido conjuntivo gengival nas proximidades das superfícies das raízes. As estruturas destas ilhotas como novo cemento eram compactas e homogêneas ou heterogêneas, mas idênticas às das dos depósitos adjacentes de novo cemento. As observações deste estudo também sugerem que o abundante depósito de novo cemento formado durante o tratamento com CsA foram devido a um aumento no número de células progenitoras estimuladas pela CsA e diferenciadas nos cementoblastos.

Já com relação ao osso alveolar, não está bem estabelecido se a imunossupressão induzida pela CsA pode modificar a evolução ou a dinâmica da doença periodontal inflamatória e conseqüente perda óssea (DUARTE et al.¹⁰, 1998). O mecanismo de atuação da CsA sobre o osso alveolar na literatura pertinente pode ser dividido em 2 partes, com trabalhos "in vitro" demonstrando um aumento de osteoblastia e diminuição de osteoclasia (STEWART et al.³⁰, 1989; KLAUSHOFER et al.²⁰, 1987), e uma segunda parte apresentando resultados controversos "in vivo", com aumento da osteoclasia e uma diminuição da formação óssea (FU et al.¹⁴, 1999) ou um aumento da osteoblastia e uma diminuição da atividade osteoclástica (WILMINK et al.³⁵, 1989; LI et al.²², 1991).

Alguns estudos indicam que pacientes imunossuprimidos pela CsA desenvolvem rapidamente doença periodontal (BARR et al.³, 1992; OETTINGER-BARAK et al.²⁵, 2002). Outros porém contradizem essas observações (BEEN & ENGEL⁴, 1982; SWANGO³¹, 1991). Em animais essa relação é incerta (COX et al.⁷, 1986; GUGGENHEIM¹⁸, 1981). A utilização e o desenvolvimento de modelos de estudos em cães e ratos, através de um irritante marginal capaz de produzir acúmulo de biofilme bacteriano, tem-se mostrado eficaz para avaliação da evolução da microbiota, assim como da resposta dos tecidos periodontais ao biofilme estabelecido (JOHNSON²¹, 1975; FISCHER & KLINGE¹², 1994).

FU et al.¹⁴ (1999), realizaram um estudo para avaliar histologicamente e histomorfometricamente, através de um microscópio de luz, os efeitos da CsA (30 mg/Kg/dia, via gástrica) no osso alveolar de ratos. Observou-se com os resultados demonstrados, um "parentesco" distinto de aumento de osteoclasia e redução de formação óssea observados nos animais expostos à CsA em relação ao grupo controle. O aumento de osteoclasia era observado nos sítios periodontais e o decréscimo de formação óssea era observado nos sítios sinfisais. Assim, os resultados sugeriram, segundo os autores que a CsA tem efeitos distintos no metabolismo do osso alveolar.

FU et al.¹⁵ (2001), realizou ainda, uma avaliação morfológica e histométrica avaliando os efeitos da CsA, desta vez sobre o rebordo edêntulo recém formado em ratos. Após a extração de todos os molares superiores direitos de 16 ratos Sprague-Dawley, foi aguardado um período de cicatrização de 2 semanas. Os ratos foram divididos em grupo teste e grupo controle. O grupo teste recebeu 15 mg/Kg de CsA, via gástrica por 4 semanas,

enquanto que o grupo controle recebeu apenas óleo mineral. Os animais foram sacrificados no final do experimento e foram obtidos modelos de estudo do rebordo desdentado para avaliação morfológica, incluindo medidas da espessura vestibulolingual e da altura vertical do rebordo. Para a análise histométrica, foram selecionados 10 cortes descalcificados do rebordo de cada animal, nos quais foram feitas as medidas das áreas de tecido mole e de osso trabecular. A avaliação morfológica mostrou que a terapia com CsA produziu um aumento significativo tanto na espessura quanto na altura do rebordo. A análise histológica mostrou um aumento na área total de tecido mole e uma significativa perda de volume ósseo trabecular no grupo teste, quando comparado ao grupo controle. Os autores concluíram, com isso, que a CsA pode induzir, além do crescimento gengival, alterações ósseas no rebordo edêntulo. SHEN et al.²⁷ (2001) realizaram um estudo para avaliar a histomorfologia óssea dos alvéolos dentais ao redor do segundo molar superior de ratos Sprague-Dawley tratados com CsA. Um grupo recebeu CsA 15 mg/Kg diariamente e o grupo controle recebeu apenas óleo mineral. No final de 2 e 4 semanas os ratos foram sacrificados. Esses alvéolos dentais foram frontalmente seccionados e corados com azul de toluidina. Avaliação histométrica incluindo volume ósseo, superfície óssea específica e formação de osteóide foram medidas nas porções vestibular, apical e palatina nos alvéolos. Os resultados mostraram massa óssea total dos alvéolos diminuída no grupo da CsA em relação ao controle. Todas as medidas histométricas, exceto superfície óssea específica, foi significativamente afetada pela terapia com CsA. Sendo assim, os autores concluíram que a CsA tem um efeito inibitório na formação óssea nos alvéolos dentais da região maxilofacial.

Contraditoriamente aos resultados descritos anteriormente, NASSAR et al.²⁴ (2000), realizou um estudo para avaliar o efeito da CsA sobre a perda óssea alveolar em ratos, *Rattus norvegicus albinus*, Holtzman, imunossuprimidos com 10 mg/Kg de peso corporal/dia, na doença periodontal induzida por ligadura. Os ratos foram divididos aleatoriamente em 7 grupos, sendo eles: grupo I (controle): sem ligadura e sem tratamento com CsA durante 30 dias; grupo II: somente presença de ligadura por 30 dias; grupo III: presença de ligadura por 15 dias + 15 dias de tratamento com CsA com ligadura; grupo IV: 15 dias de tratamento com CsA + 30 dias de CsA com ligadura; e grupos V, VI e VII: somente tratamento com CsA, por 15, 30 e 45 dias respectivamente. Os aspectos radiográficos de todas as hemimandíbulas mostraram que os grupos experimentais tiveram perdas ósseas alveolares maiores em relação ao grupo I (controle). Os ratos do grupo II apresentaram maiores perdas ósseas alveolares envolvendo a área de furca e notou-se que a crista óssea alveolar nas hemimandíbulas desses ratos (grupo II) apresentava-se reabsorvida, próximo ao osso basal da mandíbula. Nos demais grupos, a perda óssea não foi acentuada, não houve envolvimento de furca que pudesse ter sido notado radiograficamente, apenas houve maior variação na altura das cristas ósseas alveolares, por conseqüente perda óssea maior nos grupos III e IV em relação aos grupos V, VI e VII. Sendo assim, os autores concluíram que a imunossupressão induzida por CsA diminui, em média, a intensidade de perda óssea alveolar em ratos com doença periodontal induzida por ligadura.

Estudos realizados em humanos (WILMINK et al.³⁵, 1989) e em cães "in vivo" (LI et al.²², 1991), estão de acordo com os achados do estudo anteriormente descrito, exibindo um aumento de parâmetros osteoblásticos e decréscimos de parâmetros osteoclásticos.

Ainda de acordo com estes achados, COX et al.⁷ (1987), realizaram um estudo com o objetivo de avaliar a destruição periodontal induzida por ligaduras em ratos congenitamente atímicos (ratos deficientes quanto à função das células T) e em ratos normais heterozigotos. Foram utilizados 16 ratos, sendo 8 atímicos e 8 normais, que receberam ligaduras ao redor do segundo molar superior, unilateralmente. Metade de cada grupo recebeu 10 mg/Kg de CsA, via gástrica. Após sete dias os ratos foram sacrificados e foi realizada as medidas de perda óssea. Tanto os ratos homozigotos quanto os heterozigotos demonstraram uma perda óssea significativa com sete dias de ligadura. Entretanto, os ratos medicados com CsA exibiram inibição da perda óssea quando comparados com os animais não medicados. Sendo assim, os autores concluíram que é possível que a perda óssea induzida por ligaduras seja mediada por outros mecanismos além da IL-2 e da atividade das células T, ou que estas células sejam resistentes a pequenas doses de CsA.

Estudos "in vitro" têm demonstrado que a CsA inibe a reabsorção óssea (KLAUSHOFER et al.²⁰, 1987; McCAULEY et al.²³, 1992). Para estudar este efeito inibitório não específico da CsA na reabsorção óssea "in vitro", CHOWDHURY et al.⁶ (1991), realizaram um estudo do efeito da CsA na reabsorção óssea basal e estimulada pelo hormônio paratireóide bovino em cultura de osteoclastos novos. Os resultados mostraram que numa concentração de 10 mg/ml de CsA ocorreu uma inibição quase total de reabsorção óssea associada a uma redução no número de células multinucleadas. Já numa concentração de 1 mg/ml de CsA ocorreu uma redução significativa na reabsorção óssea basal, entretanto, não foi associada com alguma diminuição no número de células multinucleadas.

KAWANA et al.¹⁹ (1996), realizaram um estudo para avaliar o efeito da CsA no metabolismo ósseo de ratos, por meio de marcadores químicos e histomorfometria das tíbias. Um total de 12 ratas Sprague-Dawley foram divididas em dois grupos, sendo que 6 ratas receberam CsA 15 mg/Kg durante 28 dias e 6 ratas receberam óleo oliva veículo que serviram como controle. Após 28 dias as ratas foram sacrificadas e os resultados histomorfométricos mostraram que o grupo que recebeu CsA apresentou um volume ósseo trabecular significativamente menor que o grupo controle. Os resultados histoquímicos mostraram que as taxas de piridinolina urinária (um marcador de reabsorção óssea) aumentaram significativamente no grupo que recebeu CsA, entretanto, a formação óssea estimada através das taxas de osteocalcina sérica e o volume osteóide não tiveram diferenças significantes entre os dois grupos. Estes resultados, segundo os autores, sugerem que a CsA administrada por 28 dias induz osteopenia em ratas, devido ao desequilíbrio no turnover ósseo caracterizado por excesso na reabsorção e respectiva formação óssea.

DISCUSSÃO

Os efeitos da CsA no osso são dose e tempo-dependentes. A idade dos ratos e o tipo de osso modificam a resposta de remodelação óssea quando da atuação da CsA (AYANAGLOU

et al.¹, 1997). Alguns estudos mostram que altas doses aumentam a reabsorção óssea e conseqüente destruição destes tecidos (AYANAGLOU et al.¹, 1997; FU et al.¹⁴, 1999), enquanto outros estudos mostram que em doses menores a CsA pode prevenir a osteopenia após transplante de fígado (WESTEEL et al.³³, 2000).

Vários estudos têm demonstrado que a CsA acelera a reabsorção e formação óssea, induzindo um estado de alto-turnover osteopênico "in vivo" (ZENI et al.³⁶, 2002; GOODMAN et al.¹⁷, 2001; CUETO-MANZANO et al.⁸, 1999), onde a reabsorção excede a formação, e está provavelmente associado com um significativo aumento no número de osteoclastos (STEIN et al.²⁹, 1992). Porém, este estado de alto-turnover osteopênico produzido pela CsA, como já citado anteriormente e segundo ASS et al.²⁶ (1996), é dose e duração-dependente.

FU et al.¹³ (1997), FU et al.¹⁴ (1999) usaram sobredoses de CsA em ratos para avaliar a remodelação óssea, aventando-se a hipótese de que a CsA inibe a proliferação de osteoblastos, as mitogêneses dessas células e os níveis de fosfatase alcalina, ocasionando aumento da atividade osteoclástica, resultando em uma maior e mais rápida reabsorção óssea. Porém, esses dados não podem ser considerados como padrões de normalidade, pois os efeitos colaterais com sobredoses exacerbam-se, imunossuprimindo excessivamente os animais.

COX et al.⁷ (1987), discorda com o descrito anteriormente, demonstrando que a CsA inibe a perda óssea periodontal induzida por ligaduras em ratos, uma vez que a IL-2, que reverteria esse efeito, também é inibida pela ação seletiva da CsA sobre o sistema imune.

A relativa controvérsia do efeito da CsA no metabolismo ósseo pode ser explicada em parte, pela dosagem. Adicionalmente, a heterogeneidade metabólica entre os diferentes ossos (ossos longos, escapular e vertebral) tem sido demonstrado e tais evidências também levam à controvérsias (FU et al.¹⁵, 2001).

Os efeitos da CsA no osso pode ainda envolver o sistema imune, já que ela inibe a transcrição e a síntese de genes incluindo interleucina-2 (IL-2), IL-3 e IL-4 (GOODMAN et al.¹⁷, 2001), e em ratos ela aumenta a expressão do RNAm das IL-1 e IL-6 que são citocinas conhecidas por estarem envolvidas na reabsorção óssea (GOODMAN et al.¹⁷, 2001; EPSTEIN et al.¹¹, 2001). Por serem os osteoblastos os responsáveis por secretar componentes da matriz óssea, é possível que a CsA altere o potencial metabólico desses osteoblastos inibindo a secreção de fatores quimiotáticos para osteoclastos, resultando em um declínio no recrutamento e estimulação dos osteoclastos. O significado destes achados no desenvolver da formação óssea é incerto (McCAULEY et al.²³, 1992). Nota-se também pelos mesmos autores, que "in vivo" o efeito nos osteoblastos é o resultado de uma complexa interação de ambos os efeitos primários mediados pela CsA e também os efeitos secundários que ocorrem como um resultado de alteração na remodelação óssea. Estes achados são importantes e devem ser mais estudados para que se possa entender melhor o que a CsA pode mediar em função de osteoblastos e osteoclastos.

Dessa forma, permanece inconclusivo na literatura a ação da ciclosporina (CsA) sobre o desenvolvimento da doença periodontal, no aspecto do metabolismo do osso alveolar, uma vez que os experimentos "in vivo" não demonstram e não confirmam clara e exatamente os achados "in vitro".

A ciclosporina (CsA) é uma droga imunossupressora muito usada para prevenir a rejeição de enxertos em transplantes alogênicos. O aumento gengival é o principal efeito colateral na cavidade bucal, porém existem muitas dúvidas do seu efeito sobre o osso alveolar. O objetivo deste trabalho foi tentar demonstrar, através de uma revisão de literatura, o que a CsA pode causar em um mecanismo de reabsorção ou neoformação óssea alveolar. Os trabalhos mais atuais sobre este assunto demonstram que "in vitro" há uma ação da CsA no sentido de ocasionar um aumento da osteoblastia e diminuição da osteoclasia, levando a um resultado final como um maior formação óssea no tecido ósseo alveolar. "In vivo" os trabalhos demonstram contradições entre si, onde uma corrente de pesquisadores acredita e demonstra os mesmos resultados que ocorrem "in vitro" e uma segunda corrente de pesquisadores acreditam e demonstram que há um maior efeito da osteoclasia e uma diminuição da osteoblastia, levando como um resultado final, uma maior reabsorção do tecido ósseo alveolar. Logo, perante a literatura mundial, a ação da CsA, "in vivo", sobre o mecanismo do osso alveolar, ainda permanece incerto e inconcluso no que diz respeito a uma maior ou menor progressão, quando associada, de uma doença periodontal.

Palavras-chave: Ciclosporina; osso alveolar; doença periodontal

SUMMARY

CsA is the immunosuppressive drug widely used to preventive the graft rejections in alogenic transplants. The gingival overgrowth is the main collateral effect observed on the buccal hole, however many doubts about is the effect on the alveolar bone loss still remain. Then, the objective of this work was to show, regulary in the literature review, what CsA can the effect in the mecanism of the reabsortion or neoformation on the alveolar bone. The works , actually, shows in the better osseous formation in the alveolar bone issue, "in vitro", but "in vivo", the works shows in the reversive scores, so, in the studies shows the same scores at "in vitro" and others works shows in the better osseus reabsortion in the alveolar bone issue. So, a world literature, CsA actions, "in vivo", in the mecanism of the alveolar bone issue, aren t conclusions still in the periodontal disease progression.

Key-words: Cyclosporin; alveolar bone; periodontal disease

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1-AYANAGLOU, C.M.; LESTY, C. Maintenance of new cementum formed during cyclosporin A administration after suspension of the treatment. *J. Periodont. Res.*, Copenhagen, v.32, p.614-618, 1997.
- 2-AYANAGLOU, C.M. Evidence that cyclosporin A administration induces the formation of new cementu-like islets inside the gingival connective tissue. *J. Periodont. Res.*, Copenhagen, v. 33, p.166-171, 1998.
- 3-BARR, C.; LOPES, M.R.; RUA-DIBLES, A. Periodontal changes by HIV serostatus in a cohort of homosexual and bisexual men. *J. Clin. Periodontol.*, Copenhagen, v.19, p.794-801, 1992.
- 4-BEEN,V.; ENGEL,D. The effects of immunosuppressive drugs on periodontal inflammation in human renal allograft patients. *J.Periodontol.*, Chicago, v.53, p.245-8, 1982.
- 5-BOLZANI, G. et al. Cyclosporin A inhibits production and activity of matrix metalloproteinases by gingival fibroblasts. *J. Periodontol. Res.*,

Copenhagen , v.35, p.51-58, 2000.

- 6-CHOWDHURY, M.H.; SHEN, V.; DEMPSTER, D.W. Effects of cyclosporine A on chick osteoclasts in vitro. *Calcif. Tissue Int.*, New York, v.49, p.275-279, 1991.
- 7-COX,D.S.; WILLIAMS-MILLER, C.; NADIB,T. Role of interleukin-2 in periodontal bone loss in the ligated rat. *J. Periodontol.*, Chicago, v.58, p.130, 1987
- 8-CUETO-MANZANO, A.M. et al. Bone loss in long-term renal transplantation: histopathology and densitometry analysis. *Kidney Int.*, v.55, p.2021-2029, 1999.
- 9-CVETKOVIC, M. et al. The deleterious effects of long-term cyclosporine A, cyclosporine G, and FK506 on bone mineral metabolism in vivo. *Transplantation*, Hagerstown v.57, p.1231-1237, 1994.
- 10-DUARTE,P.J. et al. - Avaliação radiográfica da ação da CsA na evolução da doença periodontal. In: Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Pesquisa Odontológica, 15, 1998. São Paulo, *Anais...* São Paulo: SBPQO, 1998, p.53,(Resumo 143).
- 11-EPSTEIN, S. et al. Effect of the interaction of parathyroid hormone and cyclosporine A on bone mineral metabolism in the rat. *Calcif. Tissue Int.*, New York, v.68, p.240-247, 2001.
- 12-FISCHER, R.G.; KLINGE,B. Clinical and histological evaluation of ligature induced periodontal breackdown in domestic ferrets immunosupressed by cyclosporin A. *J. Clin. Periodontol.*, Copenhagen, v.21, p. 240-249, 1994.
- 13-FU, E. et al. Gingival overgrowth and dental alveolar alterations: Possible mechanisms of cyclosporin-induced tooth migration. An experimental study in the rat. *J. Periodontol.*, Chicago, v. 68, p. 1231-1236, 1997.
- 14-FU, E. et al . Effects of cyclosporin A on alveolar bone: an experimental study in the rat. *J. Periodontol.*, Chicago, v.70, p.189-194, 1999.
- 15-FU, E. et al. A histomorphological investigation of the effect of cyclosporin on trabecular bone of the rat mandibular condyle. *Arch. Oral Biol.*, Oxford, v.46, p. 1105-1110, 2001.
- 16-GENCO, R.J. Host responses in periodontal diseases: current concepts. *J. Periodontol.* Chicago, v.63, p.338-355, 1992.
- 17-GOODMAN, G.R. et al. Transforming growth factor- β administration modifies cyclosporine A-induced bone loss. *Bone*, v.28, p.583-588, 2001.
- 18-GUGGENHEIM, B. The effect of cyclosporin A on periodontal disease in rats monoassociated with *Actinomyces viscosus*. *J. Periodontal. Res.*, Copenhagen, v.16, p.26-38, 1981.
- 19-KAWANA, K. et al. The effect of cyclosporin administration on bone metabolism in the rat evaluated by biochemical markers. *J. Endocrinol. Invest.*, v.19, p.499-554, 1996.
- 20-KLAUSHOFER,K. et al. Cyclosporine A inhibits bone resorption in cultured neonatal mouse calvaria. *J.Pharmacol.Exp.Ther.*, v.243, p.584-90, 1987 appud FU,E. et al. Effects of cyclosporin A on alveolar bone: an experimental study in the rat. *J. Periodontol.*, Chicago, v.70, p.189-194, 1999.
- 21-JOHNSON,J.H. Effects of local irritation and dextran and sulfate administration on the periodontium of the rat. *J. Periodontal. Res.*, Copenhagen, v.10, p.332-345, 1975
- 22-LI, X.Q. et al. Differential patterns of incorporation and remodeling among various types of bone grafts. *Acta Anat.*, v.140, p.236-244, 1991
- 23-McCAULEY, L.K.; ROSOL,T.J.; CAPEN,C.C. Effects of cyclosporin A on rat osteoblasts (RQS 17/2,8 cells) in vitro. *Calcif. Tissue Int.*, New York, v.51, p. 291-297, 1992.
- 24-NASSAR,C.A. et al. Avaliação radiográfica do efeito da ciclosporina-A no desenvolvimento da doença periodontal induzida em ratos. *Rev. Odontol. UNESP*, São Paulo, v.29, p.183-193, 2000.
- 25-OETTINGER-BARAK,O. et al. Periodontal changes in liver cirrhosis and post-transplantation patients. II: Radiographic findings. *J. Periodontol.*, Chicago, v.73, p.313-316, 2002.
- 26-SASS, D.A. et al. Combined flurbiprofen and cyclosporin-A does not attenuate bone loss and exaggerates renal impairment. *Bone*, v.19, p.381-386, 1996.
- 27-SHEN, E.C.; FU, E.; HSIEH, Y.D. Effects of cyclosporin A on dental alveolar bone: a histomorphometric study in rats. *J. Periodontol.*,

Chicago, v.72, p.659-665, 2001.

28-SPOLIDORIO, L.C. et al. Morphometric evaluation of gingival overgrowth and regression caused by cyclosporin in rats. **J. Periodontal Res.**, Copenhagen, v.36, p.384-389, 2001.

29-STEIN, B. et al. Evidence that cyclosporine G is less deleterious to rat bone in vivo than cyclosporine A. **Transplantation**, Hagerstown, v.53, p.628-632, 1992.

30-STEWART, P.J.; GREEN, O.C.; STERN, P.H. Cyclosporine A inhibits calcemic hormone-induced bone resorption in vitro. **J. Bone Miner. Res.**, v.1, p. 285-291, 1986.

31-SWANGO, P.A. HIV periodontal health. A study of military personnel with HIV. **J. Am. Dent. Assoc.**, v.122, p.49-54, 1991.

32-TEW, J. et al. Polyclonal B-cell activation in periodontitis. **J. Periodontal. Res.**, Copenhagen, v.24, p.225-241, 1989.

33-WESTEEL, F.P. et al. Cyclosporine bone remodeling effect prevents steroid osteopenia after kidney transplantation. **Kidney Int.**, v.58, p.1788-1796, 2000.

34-WILLIAMS, R.C. Periodontal disease. **New Engl. J. Med.**, v.331, p.322-373, 1990.

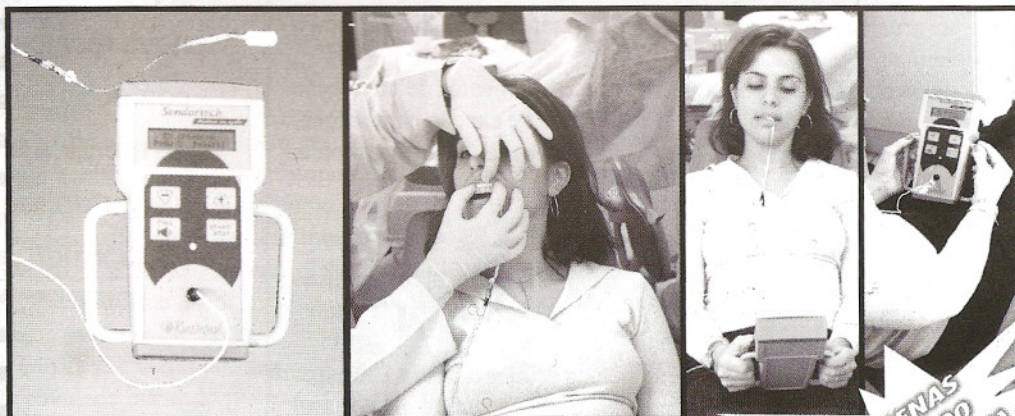
35-WILMINK, J.M. et al. Bone repair in cyclosporin- treated renal transplant patient. **Transplant. Proc.**, v.21, p. 1492-1494, 1989.

36-ZENI, S.N. et al. Olpradonate prevents the bone loss induced by cyclosporine in the rat. **Calcif. Tissue. Int.**, New York, v.70, p.48-53, 2002.

ANESTESIA SEM AGULHA



***Participe do curso de habilitação com prática clínica. Para você
mesmo testar o resultado e saber onde colocar o
eletrodo bucal receptor.***



***O valor a ser pago pelo curso serve de crédito para abater
do preço do aparelho***

**APENAS
132,00
(3X 44,00)**

**INFORMAÇÕES
E PEDIDOS:**

RG O

Celular: (51) 99-13-95-96

Fax: (51) 32-48-32-48

Fone: (51) 32-48-57-55

E-Mail: rgo@rgo.com.br