

RESSALVA

Atendendo solicitação do(a)
autor(a), o texto completo desta tese
será disponibilizado somente a partir
de 08/12/2023.



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
“JÚLIO DE MESQUITA FILHO”
Campus de Araçatuba

LUIZA MONZOLI CÔVRE

**AVALIAÇÃO DA INGESTÃO DE BREU-BRANCO NO
PROCESSO DE REPARO DE INCISIVOS DE RATOS
REIMPLANTADOS**

Araçatuba
2022

LUIZA MONZOLI CÔVRE

**AVALIAÇÃO DA INGESTÃO DE BREU-BRANCO NO
PROCESSO DE REPARO DE INCISIVOS DE RATOS
REIMPLANTADOS**

Tese apresentada à Faculdade de Odontologia de Araçatuba, da Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” - UNESP, para obtenção do grau de “Doutora em Odontologia” - Área de concentração em Clínica Integrada.

Orientadora: Profa. Dra. Daniela Atili Brandini de Weert

Araçatuba
2022

Catálogo na Publicação (CIP)

Diretoria Técnica de Biblioteca e Documentação – FOA / UNESP

C873a Côvre, Luiza Monzoli.
Avaliação da ingestão de breu-branco no processo de reparo de incisivos de ratos reimplantados / Luiza Monzoli Côvre. - Araçatuba, 2022
55 f. : il. ; tab.

Tese (Doutorado) – Universidade Estadual Paulista, Faculdade de Odontologia de Araçatuba
Orientadora: Profa. Daniela Atili Brandini de Weert

1. Inflamação 2. Avulsão dentária 3. Traumatismos dentários 4. Reimplante dentário 5. Burseraceae
I. T.

Black D2
CDD 617.6

Claudio Hideo Matsumoto CRB-8/5550

A minha família; aos meus pais, Luiz e Ângela e ao meu irmão André. Eles que são meus maiores incentivadores, minha base e minha fonte de força e de amor. Obrigada por tanto, essa conquista é nossa!

AGRADECIMENTOS

À Faculdade de Odontologia de Araçatuba, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” – UNESP, nas pessoas do Diretor Prof. Tit. Glauco Issamu Miyahara e do Vice-Diretor Prof. Tit. Alberto Carlos Botazzo Delbem por proporcionar a realização desta pesquisa.

Ao Coordenador do Programa de Pós-Graduação em Odontologia UNESP – Araçatuba, Prof. Dr. Wirley Gonçalves Assunção pelo acolhimento para o desenvolvimento deste trabalho.

Aos funcionários da secretaria de Pós-graduação, pela atenção, disponibilidade, paciência e simpatia concedida durante todas as etapas.

Aos funcionários da Biblioteca da Faculdade de Odontologia de Araçatuba – UNESP, pela prontidão em nos atender.

Aos funcionários do Departamento de Diagnóstico e Cirurgia, Paulo, Renato e Marco. Muito obrigada por toda ajuda, atenção, disponibilidade e pelos bons papos durante os momentos de pausa para tomar um café.

Ao Departamento de Química da Universidade Federal do Piauí, em nome da Profa. Dra. Mariana Helena Chaves, pela parceria realizada nesse estudo, nos fornecendo o material principal necessário para realização desse projeto.

A agência de fomento Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES) - Código de Financiamento 001, pelo auxílio financeiro de bolsa durante parte do período de desenvolvimento deste trabalho.

Aos colegas do curso de pós-graduação, obrigada por todos os momentos compartilhados, vocês fizeram os meus dias muitos mais divertidos.

E a todos que de maneira direta ou indireta, contribuíram para meu crescimento e à realização deste trabalho.

AGRADECIMENTOS ESPECIAIS

A Deus,

Protetor, guia e refúgio, consigo sentir sua presença sempre comigo em todo o decorrer da minha vida, guiando minhas escolhas e iluminando meus caminhos. Nos momentos de fraqueza e aflição, Ele sempre me deu forças para continuar e mostrou seu amor incondicional para conosco. Sem o Senhor, meu Deus, nada disso seria possível.

A minha família,

Meus pais, Angela Maria Monzoli Côvre e Luiz Antônio Côvre e meu irmão, André Monzoli Côvre, eles que representam para mim o amor mais puro e verdadeiro, são meus maiores exemplos de vida. Foi observando meus pais que aprendi a lutar, a ter força, determinação, responsabilidade e a nunca perder a esperança frente aos momentos difíceis. Sempre se esforçaram ao máximo, para que eu e meu irmão pudéssemos ter uma educação de qualidade, enquanto poucos acreditavam que um dia chegaríamos tão longe. Eram poucas chances e oportunidades para dois jovens que moravam na roça e no interior, mas vocês nunca desistiram e nunca nos deixaram desistir. Obrigada por sempre acreditarem em mim, mesmo quando eu não acreditava. Tenho muito orgulho de toda nossa história. Hoje quase 2000 km de distância nos separam fisicamente, mas o amor é maior, vocês se fazem presentes em meu coração, pensamento e nas ligações por vídeo-chamada, obrigada tecnologia! A saudade é muito grande, obrigada por entenderem minha ausência física e obrigada por sempre se fazerem presentes, mesmo distantes. Toda ida para casa é uma alegria, mas na volta o coração fica apertado, eu volto, mas parte de mim sempre fica com vocês. Obrigada por tudo, todas as minhas conquistas são também suas, e se hoje mais essa se concretiza, ela se deve inteiramente a vocês. Espero que algum dia eu possa retribuir todo carinho, cuidado e sacrifícios que vocês fizeram para que eu conseguisse alcançar meus sonhos. Amo vocês!

Ao meu namorado,

Luiz Henrique Soares Torres, sinônimo de amor, companheirismo e parceria. Há seis anos compartilhamos a vida juntos e eu amo dividi-la com você. Esteve presente desde o início, quando ingressar na vida acadêmica ainda era apenas uma ideia distante e agora estamos aqui prestes a alcançar mais esse degrau importante. A distância nunca foi empecilho para nós, seja bairro diferentes, cidades, estados ou continentes, nunca deixamos que esse fator interferisse entre a gente, a presença é sentida do mesmo jeito, o apoio e o amor são os mesmos. Acompanhou todos os momentos vividos nesta etapa, me deu apoio quando estive triste, foi psicólogo, conselheiro e vibrou junto comigo as vitórias e conquistas. Obrigada pela paciência quando as coisas estavam difíceis e não podia dar atenção devida ou quando eu tinha minhas oscilações de humor e crises existenciais. Obrigada por sempre me ouvir e incentivar a correr atrás dos meus sonhos e objetivos. Você é incrível, que bom que tenho você comigo, é maravilhoso poder compartilhar a vida com você e podermos crescer juntos. “Vou dividir a minha única vida com você.” Amo você, meu bem!

Aos amigos,

Lais Sara Egas, meu melhor presente da FOA, ganhei uma amiga para a vida. Virou minha companheira para todos os momentos em Araçatuba, aquela que eu sei que posso contar sempre. Obrigada por todo apoio, ajuda, incentivo, amizade e por tantos momentos compartilhados. Você é uma pessoa linda por dentro e por fora, iluminada, que espalha alegria por onde passa. Lai, você merece tudo de mais maravilhoso nessa vida. Obrigada por tudo.

Ana Paula Veloso de Linhares, Bruno Eduardo Garcia Gimeno e Joyce Terassaka Dias, juntos formamos os “Alpes”, que felicidade foi encontrar vocês na minha vida, cada um foi chegando para apenas dividir as contas em um apartamento e quando vi já estavam dividindo espaço em meu coração. Criamos laços de amizade que tenho certeza que se estenderão para a vida, não importa o caminho e a distância que estivermos um dos outros. Quando nos reunimos é como recarregar as baterias, sempre cheio de boas conversas, risadas sinceras e sentimento puro e verdadeiro. Que bom que nos encontramos!

Ana Laura Albuquerque, Caio Vinicius Debortoli, Leonardo Raniel Figueiredo, Lourenço Tereza Canevari, Marina Fuzette Amaral e Vitor Hugo Sampaio, amigos que a Clínica integrada e o “Bradini’s team” me proporcionaram, vocês foram essenciais para que essa etapa se concretizasse. Foram tantos momentos compartilhados com vocês, tantas risadas, nervosos, perrengues e responsabilidades, mas juntos conseguimos vencer cada etapa. Um grupo desses não é em todo lugar que a gente encontra, em que há apoio, parceria e amizade, um sempre apoiando o outro. Obrigada por tanto.

A minha orientadora,

Daniela Atili Brandini de Weert, um exemplo de pessoa, profissional e força de vontade. Dona de um coração enorme e um sorriso contagiante. Me recebeu de braços abertos e me fez sentir acolhida desde o começo. Sem dúvidas ter você como minha orientadora foi um presente. Pude aprender tanto, aprender a odontologia da melhor forma, aprender a ser docente, a ser pesquisadora e ainda aprendizados que extrapolaram o âmbito acadêmico e profissional. Obrigada por depositar sua confiança, acreditar em mim e incentivar a sempre buscar o meu melhor. Me inspiro muito em você, que alegria e que honra foi ter sido sua orientada. Lembrarei sempre com muito carinho desta etapa. Não sei onde os caminhos da vida me levarão, mas quero poder estar sempre presente e você estar sempre presente em minha vida. Muito obrigada por tudo professora!

Aos professores da Clínica Integrada,

Celso Koogi Sonoda, pessoa e profissional maravilhoso. Agradeço por me acolher tão bem desde o momento em que fui a FOA pela primeira vez, ainda para fazer o processo seletivo para o mestrado. Obrigada por todo conhecimento e ensinamento ao longo desses anos. Você é um exemplo de professor que admiro muito e levarei para a toda minha carreira.

Aline Satie Takamiya, mais do que uma professora, virou parceira e amiga, é uma pessoa que é exemplo de determinação e responsabilidade, sempre

solicita e pronta para ajudar quando precisei, obrigada pela parceria, boas conversas, caronas e todo carinho ao longo desses anos.

“Bom mesmo é ser um realista esperançoso.”

Ariano Suassuna

Côvre LM. Avaliação da ingestão de breu-branco no processo de reparo de incisivos de ratos reimplantados [tese]. Araçatuba: Faculdade de Odontologia da Universidade Estadual Paulista; 2022.

RESUMO

Objetivo: Avaliação histológica da influência da administração sistêmica de solução de Breu-branco, sob o reparo periodontal e pulpar de incisivos de ratos submetidos a reimplante dentário. **Material e método:** O composto testado foi obtido a partir do fracionamento da resina de *P. heptaphyllum* (Breu-branco) em coluna cromatográfica e diluído em solução de tween 80. A avulsão foi induzida no incisivo central superior direito de 33 ratos Wistar machos, divididos em três grupos: RI (Reimplante imediato), em que os dentes foram mantidos em meio seco e reimplantados com 5 minutos, RTLI (Reimplante tardio conservado em leite integral), dentes mantidos 60 minutos em leite integral, reimplantados e após os animais foram tratados por 5 dias com soro fisiológico por gavagem, e RTLI+BB (Reimplante tardio conservado em leite integral com administração de solução de breu-branco), os dentes permaneceram 60 minutos em leite integral, reimplantados e os animais foram tratados por 5 dias com breu-branco sistemicamente por gavagem. Após 60 dias foi realizada eutanásia por sobredosagem anestésica e coletada a hemi-maxila direita contendo o incisivo reimplantado. Os cortes histológicos transversais foram corados com hematoxilina-eosina para avaliação histológica em microscopia de luz. Na análise histomorfométrica foram analisadas as características do ligamento periodontal, osso alveolar, cemento, dentina e polpa. Os testes Kruskal-Wallis e post-hoc de Dunn foram utilizados para a comparação entre os grupos. **Resultados:** Os três grupos no geral apresentaram resultados semelhantes na maioria das variáveis analisadas, somente o grupo RTLI apresentou diferença estatística significativa menor na organização do ligamento periodontal e inflamação aguda em comparação com o grupo controle. **Conclusão:** A solução de breu-branco apresentou potencial para utilização como medicação sistêmica em casos de reimplante dentário tardio, por mostrar comportamento semelhante ao reimplante imediato no processo de reparo do ligamento periodontal e pulpar.

Palavras-chave: Inflamação. Avulsão dentária. Traumatismos dentários. Reimplante dentário. Burseraceae.

Côvre LM. Evaluation of breu-branco ingestion in the repair process of reimplanted rat incisors [tese] – Araçatuba: São Paulo State University (Unesp); 2022.

ABSTRACT

Objective: Histological evaluation of the influence of systemic administration of Breu-branco solution on periodontal and pulpal repair of incisors of rats submitted to dental reimplantation. **Material and method:** The compound tested was obtained from the fractionation of *P. heptaphyllum* resin (Breu-branco) in a chromatographic column and diluted in a tween 80 solution. The avulsion was induced in the upper right central incisor of 33 male Wistar rats, divided into three groups: IR (Immediate replantation), in which the teeth were kept in a dry medium and reimplanted after 5 minutes, RTLI (Delayed replantation preserved in whole milk), teeth kept 60 minutes in whole milk, reimplanted and after that the animals were treated for 5 days with saline solution by gavage, and RTLI+BB (Delayed replantation preserved in whole milk with administration of breu-branco solution), the teeth remained 60 minutes in whole milk, reimplanted and the animals were treated for 5 days with breu-branco systemically by gavage. After 60 days, euthanasia was performed by anesthetic overdose and the right hemi-maxilla containing the reimplanted incisor was collected. Cross-sectional histological sections were stained with hematoxylin-eosin for histological evaluation in light microscopy. In the histomorphometric analysis, the characteristics of the periodontal ligament, alveolar bone, cementum, dentin and pulp were analyzed. Kruskal-Wallis and Dunn's post-hoc tests were used for comparison between groups. **Results:** The three groups in general showed similar results in most of the variables analyzed, only the RTLI group showed a statistically significant lower difference in the organization of the periodontal ligament and acute inflammation compared to the control group. **Conclusion:** The breu-branco solution showed potential for use as a systemic medication in cases of late dental replantation, as it behaves similarly to immediate replantation in the repair process of the periodontal ligament and pulp.

Keywords: Inflammation. Tooth avulsion. Dental trauma. Tooth replantation. *Burseraceae*.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 -	Distribuição dos escores e análise estatística dos eventos histomorfológicos da organização e inflamação aguda e crônica do ligamento periodontal (Teste post-hoc de Dunn para cada variável ordinal com 5% de nível de significância)	34
Tabela 2 -	Distribuição dos escores e análise estatística dos eventos histomorfológicos na raiz dentária (Teste post-hoc de Dunn para cada variável ordinal com 5% de nível de significância)	36
Tabela 3 -	Distribuição dos escores e análise estatística dos eventos histomorfológicos no osso alveolar (Teste post-hoc de Dunn para cada variável ordinal com 5% de nível de significância)	38
Tabela 4 -	Distribuição dos escores e análise estatística dos eventos histomorfológicos no tecido pulpar (Teste post-hoc de Dunn para cada variável ordinal com 5% de nível de significância)	39

LISTA DE FIGURAS

- Figura 1 - Distribuição da mediana dos escores em cada grupo para os 35 eventos histomorfológicos da organização e inflamação aguda e crônica do ligamento periodontal (Teste post-hoc de Dunn para cada variável ordinal com 5% de nível de significância). A: Organização do ligamento periodontal. B: Intensidade do processo inflamatório agudo. C: Extensão do processo inflamatório agudo. D: Intensidade do processo inflamatório crônico. E: Extensão do processo inflamatório crônico
- Figura 2 - Distribuição da mediana dos escores em cada grupo para os 37 eventos histomorfológicos da raiz dentária (Teste post-hoc de Dunn para cada variável ordinal com 5% de nível de significância). A: Reabsorção dentária ativa ou inativa. B: Extensão da reabsorção dentária. C: Profundidade da reabsorção dentária. D: Reparo das áreas de reabsorção dentária
- Figura 3 - Distribuição da mediana dos escores em cada grupo para os 38 eventos histomorfológicos do osso alveolar (Teste post-hoc de Dunn para cada variável ordinal com 5% de nível de significância). A: Reabsorção do tecido ósseo adjacente. B: Áreas de anquilose na raiz dentária
- Figura 4 - Distribuição da mediana dos escores em cada grupo para os 39 eventos histomorfológicos da vitalidade do tecido pulpar (Teste post-hoc de Dunn para cada variável ordinal com 5% de nível de significância). A: Tecido pulpar
- Figura 5 - Cortes longitudinais da superfície radicular da face palatina do 40 Incisivo central superior direito, corados em Hematoxilina e Eosina, sob microscopia de luz
- Figura 6 - Cortes longitudinais do tecido pulpar do Incisivo central superior 41 direito, corados em Hematoxilina e Eosina, sob microscopia de luz

LISTA DE ABREVIATURAS

BB	Breu-branco
C	Carbono
CCD	Cromatografia de camada delgada
COX-2	Ciclo-oxigenase-2
EDTA	Ácido etilenodiamino tetra-acético
G	Gramas
H	Hidrogênio
H.E.	Técnica de coloração das lâminas com hematoxilina e eosina
HE	Hematoxilina-eosina
I.M.	Intra Muscular
ICSD	Incisivo central superior direito
IL-1 β	Interleucina 1 β
IL-6	Interleucina 6
LP	Ligamento Periodontal
mg/Kg	Miligramas por quilo
mL	Mililitros
mm	Milímetro
NF- κ B	Fator nuclear kappa B
OPG	Osteoprotegerina
PBS	Tampão fosfato de sódio
PGE ₂	Prostaglandina E ₂
pH	Potencial Hidrogeniônico
RANK	Ativador do receptor do fator nuclear Kappa-Beta
RANK-L	Ligante do receptor do ativador do fator nuclear Kappa-Beta
RI	Reimplante imediato
RMN	Ressonância magnética nuclear
RTLI	Reimplante tardio conservado em leite integral
RTLI+BB	Reimplante tardio conservado em leite integral com administração de breu-branco
TNF- α	Fator de necrose tumoral alfa
USA	United States of America
μ m	Micrometro

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	17
2 PROPOSIÇÃO	20
3 MATERIAIS E MÉTODOS	22
3.1 Síntese e caracterização do pó de breu-branco	22
3.2 Identificação do pó de breu-branco	22
3.3 Experimento in vivo: Reimplante dentário em ratos	22
3.3.1 Animais	23
3.3.2 Anestesia dos animais	23
3.3.3 Indução da Avulsão dentária	23
3.3.4 Indução do Reimplante	24
3.3.5 Preparo da solução da resina de <i>P. heptaphyllum</i> para administração via oral nos animais	24
3.3.6 Grupos Experimentais e tratamento com breu-branco	24
3.3.7 Eutanásia e processamento histológico	25
3.3.8 Coloração Hematoxilina e Eosina	25
3.4 Análise histológica qualitativa e quantitativa	26
3.4.1 Análise quantitativa das ocorrências histomorfológicas	26
3.5 Análise estatística	30
4 RESULTADOS	32
5 DISCUSSÃO	43
6 CONCLUSÃO	48
REFERÊNCIAS	50
ANEXOS	55

Introdução

1 INTRODUÇÃO

O trauma dentário pode ser definido como uma lesão proveniente de um impacto externo sobre os dentes e/ou outros tecidos no interior e ao redor da cavidade oral.^{1,2} A maior prevalência de trauma dentário na população mundial envolve crianças e adolescentes, no entanto, embora essas lesões sejam mais comuns nesses determinados grupos, todos os indivíduos estão susceptíveis a uma lesão por trauma dentário, devido a suas atividades comuns diárias, assim como o aumento dos níveis de violência e do número de acidentes de trânsito, tudo isso contribuindo para que o trauma dentário se torne um problema de saúde pública emergente.^{1,3}

A avulsão é considerada o tipo de trauma mais grave no grupo de traumatismos dentário, ocorre quando há o completo deslocamento do dente para fora de seu alvéolo, caracterizado pelo rompimento do feixe vaso-nervoso e das fibras do ligamento periodontal.^{4,5} O reimplante é considerado o melhor tipo de tratamento para o dente avulsionado, mesmo que as condições não sejam favoráveis.⁵ A patologia dentro do reimplante envolve tanto reações pulpares quanto periodontais, a polpa e o ligamento periodontal sofrem grandes danos quando o tempo extra-alveolar é muito grande, sendo as reações de cura dependentes em maior parte desse tempo, do manuseio do dente, grau de formação radicular e emprego ou não de um meio de conservação adequado.⁶

Desse modo, o reimplante imediato é a melhor alternativa para os casos de avulsão dentária, devido ao tempo que esse dente permaneceu fora do alvéolo, o qual é crítico para a sobrevivência das células do ligamento periodontal, uma vez que quando se consegue manter a viabilidade celular, permite-se uma maior probabilidade de reinserção das fibras e preservação do dente.⁷⁻¹⁰

No reimplante, controlar a inflamação durante o reparo periodontal é de extrema importância, uma vez que a persistência da inflamação aguda ou crônica durante um grande período estabelece um ambiente que estimula e favorece a ocorrência da reabsorção radicular.^{9,10}

Atualmente, o mercado farmacêutico tem demonstrado grande interesse para pesquisas empregando plantas medicinais, sobretudo a aquelas utilizadas pela população, desse modo dando lugar ao desenvolvimento de novas drogas. O Brasil é um país com grande diversidade vegetal, portanto possuindo um enorme potencial

para o desenvolvimento de medicamentos que aliem o conhecimento tradicional vinculado às plantas fitoterápicas e a tecnologia, possibilitando ampliar os benefícios gerados com essa substância.¹¹

A resina obtida da árvore *Protium heptaphyllum*, conhecida popularmente como breu-branco (BB), é bastante utilizada na medicina popular e vêm sendo estudada nas áreas de farmacologia, medicina e odontologia, devido a suas propriedades anti-inflamatória, analgésica, antiplaquetária, antinoceptiva, em cicatrização de feridas, efeitos hipoglicemiantes e hipolipemiantes, atividade anticonvulsivante, efeitos ansiolíticos e antidepressivos.¹²⁻²³

A árvore *Protium heptaphyllum*, pertence à família Burseraceae, também conhecida popularmente por “almecega” e “breu-branco”, é encontrada na região da América do Sul, principalmente na região Amazônica, Piauí, Bahia, Minas Gerais, Goiás, e em países como Suriname, Colômbia, Venezuela e Paraguai. A obtenção da substância é realizada a partir de incisões feitas no tronco da árvore, em que se obtém um óleo-resina aromático, que em contato com o ar se solidifica. É importante ressaltar que o processo de obtenção da resina não causa nenhum tipo de dano à árvore.²⁴ Essa resina oleosa exsudada é rica em uma mistura de triterpenos, identificados como α -amirina, β -amirina, breína, maniladiol, α -amirona, β -amirona e lupenona, além de um óleo essencial rico em mono e sesquiterpenos.^{24,25}

Os triterpenos tem chamado atenção nos últimos anos devido as suas atividades terapêuticas. Na resina extraída da *P. heptaphyllum* a maior concentração de triterpenos está na forma de α -amirina e β -amirina, triterpenos pentacíclicos considerados o seu principal componente e principal responsável pelas propriedades terapêuticas citadas acima, principalmente a anti-inflamatória,¹² propriedade importante para o reimplante dentário.

Desse modo, diante do exposto, o estudo da resina de *P. heptaphyllum* e seus principais componentes, como sua propriedade anti-inflamatória, tornam-se relevante sobre sua influência no processo de reparo periodontal de dentes reimplantados.

6 CONCLUSÃO

O breu-branco apresentou um resultado promissor para sua utilização como medicação sistêmica em casos de reimplante dentário tardio, por mostrar comportamento semelhante ao reimplante imediato no processo de reparo periodontal e pulpar.

Referências

REFERÊNCIAS

1. Lam R. Epidemiology and outcomes of traumatic dental injuries: a review of the literature. *Aust Dent J.* 2016;61 Suppl 1:4-20.
2. Ugolini A, Parodi GB, Casali C, Silvestrini-Biavati A, Giacinti F. Work-related traumatic dental injuries: Prevalence, characteristics and risk factors. *Dent Traumatol.* 2018;34(1):36-40.
3. Traebert J, Lacerda JT, Foster Page LA, Thomson WM, Bortoluzzi MC. Impact of traumatic dental injuries on the quality of life of schoolchildren. *Dent Traumatol.* 2012;28(6):423-8.
4. Longo DL, Fumes AC, K uchler EC, Paula-Silva FWG, Nelson-Filho P, Silva LAB. Efficiency of different storage media for avulsed teeth in animal models: a systematic review. *Dent Traumatol.* 2018 Feb;34(1):12-9.
5. Santos CL, Sonoda CK, Poi WR, Panzarini SR, Sundefeld ML, Negri MR. Delayed replantation of rat teeth after use of reconstituted powdered milk as a storage medium. *Dent Traumatol.* 2009;25(1):51-7.
6. Andreasen JO, Andreasen FM. Fundamentos de traumatismo dental: guia de tratamento passo a passo. Porto Alegre: Artmed; 2010.
7. Andreasen JO, Borum MK, Jacobsen HL, Andreasen FM. Replantation of 400 avulsed permanent incisors. 4. Factors related to periodontal ligament healing. *Endod Dent Traumatol.* 1995;11(2):76-89.
8. Prueksakorn A, Puasiri S, Ruangsri S, Makeudom A, Sastraruji T, Krisanaprakornkit S, Chailertvanitkul P. The preservative effect of Thai propolis extract on the viability of human periodontal ligament cells. *Dent Traumatol.* 2016;32(6):495-501.
9. Consolaro A. The four mechanisms of dental resorption initiation. *Dental Press J Orthod.* 2013;18(3):7-9.
10. Melo ME, Silva CA, Souza Gomes WD, Silva VF, Brandini DA, Poi WR, Castilho LR, Sonoda CK, Panzarini SR. Immediate tooth replantation in rats: effect of systemic antibiotic therapy with amoxicillin and tetracycline. *Clin Oral Investig.* 2016;20(3):523-32.

11. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. Política nacional de práticas integrativas e complementares no SUS: atitude de ampliação de acesso. 2nd ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2015.
12. de Almeida PD, Boleti AP, Rüdiger AL, Lourenço GA, Veiga Junior VF, Lima ES. Anti-inflammatory activity of triterpenes isolated from protium paniculatum oil-resins. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2015;2015:293768.
13. Aragão GF, Carneiro LM, Junior AP, Vieira LC, Bandeira PN, Lemos TL, Viana GS. A possible mechanism for anxiolytic and antidepressant effects of alpha- and beta-amyrin from Protium heptaphyllum (Aubl.) March. *Pharmacol Biochem Behav.* 2006;85(4):827-34.
14. Aragão GF, Carneiro LMV, Júnior APF, Bandeira PN, Lemos TLG, Viana GSB. Antiplatelet activity of α - and β -amyrin, isomeric mixture from protium heptaphyllum. *Pharm Biol.* 2007;45(5):343-9.
15. Aragão GF, Cunha Pinheiro MC, Nogueira Bandeira P, Gomes Lemos TL, de Barros Viana GS. Analgesic and anti-inflammatory activities of the isomeric mixture of alpha- and beta-amyrin from Protium heptaphyllum (Aubl.) march. *J Herb Pharmacother.* 2007;7(2):31-47.
16. Aragão GF, Carneiro LM, Rota-Junior AP, Bandeira PN, de Lemos TL, Viana GS. Alterations in brain amino acid metabolism and inhibitory effects on PKC are possibly correlated with anticonvulsant effects of the isomeric mixture of α - and β -amyrin from Protium heptaphyllum. *Pharm Biol.* 2015;53(3):407-13.
17. Díaz-Ruiz G, Hernández-Vázquez L, Luna H, Wachter-Rodarte Mdel C, Navarro-Ocaña A. Growth inhibition of Streptococcus from the oral cavity by α -amyrin esters. *Molecules.* 2012;17(11):12603-11.
18. Melo CM, Morais TC, Tomé AR, Brito GA, Chaves MH, Rao VS, Santos FA. Anti-inflammatory effect of α,β -amyrin, a triterpene from Protium heptaphyllum, on cerulein-induced acute pancreatitis in mice. *Inflamm Res.* 2011;60(7):673-81.
19. Okoye NN, Ajaghaku DL, Okeke HN, Ilodigwe EE, Nworu CS, Okoye FB. beta-Amyrin and alpha-amyrin acetate isolated from the stem bark of Alstonia boonei display profound anti-inflammatory activity. *Pharm Biol.* 2014;52(11):1478-86.

20. Holanda Pinto SA, Pinto LM, Guedes MA, Cunha GM, Chaves MH, Santos FA, Rao VS. Antinociceptive effect of triterpenoid alpha,beta-amyrin in rats on orofacial pain induced by formalin and capsaicin. *Phytomedicine*. 2008;15(8):630-4.
21. Holanda Pinto SA, Pinto LM, Cunha GM, Chaves MH, Santos FA, Rao VS. Anti-inflammatory effect of alpha, beta-Amyrin, a pentacyclic triterpene from *Protium heptaphyllum* in rat model of acute periodontitis. *Inflammopharmacology*. 2008;16(1):48-52.
22. Santos FA, Frota JT, Arruda BR, de Melo TS, da Silva AA, Brito GA, Chaves MH, Rao VS. Antihyperglycemic and hypolipidemic effects of α , β -amyrin, a triterpenoid mixture from *Protium heptaphyllum* in mice. *Lipids Health Dis*. 2012;11:98.
23. Soldi C, Pizzolatti MG, Luiz AP, Marcon R, Meotti FC, Miotto LA, Santos AR. Synthetic derivatives of the alpha- and beta-amyrin triterpenes and their antinociceptive properties. *Bioorg Med Chem*. 2008;16(6):3377-86.
24. Vieira Júnior GMV, Souza CML, Chaves MH. Resina de *Protium heptaphyllum*: isolamento, caracterização estrutural e avaliação das propriedades térmicas. *Quim Nova*. 2005;28(2):183-7.
25. Lima EM, Nascimento AM, Lenz D, Scherer R, Meyrelles SS, Böechat GAP, Andrade TU, Endringer DC. Triterpenes from the *Protium heptaphyllum* resin-chemical composition and cytotoxicity. *Rev Bras Farmacogn*. 2014;24(4):399-407.
26. Panzarini SR, Holland R, de Souza V, Poi WR, Sonoda CK, Pedrini D. Mineral trioxide aggregate as a root canal filling material in reimplanted teeth. Microscopic analysis in monkeys. *Dent Traumatol*. 2007;23(5):265-72.
27. Brandini DA, Amaral MF, Debortoli CVL, Panzarini SR. Immediate tooth replantation: root canal filling for delayed initiation of endodontic treatment. *Braz Oral Res*. 2018;32:e7.
28. Côvre LM, Debortoli CVL, Amaral MF, Carvalho AA, Freitas JS, Vieira Júnior GM, Chaves MH, Casatti CA, Brandini DA. Use of α and β -amyrin mixture as a storage medium in dental replantation. *Res Soc Dev*. 2020;9(9):e948998134.

29. Holland R, Otoboni Filho JA, Bernabé PF, Nery MJ, de Souza V, Berbert A. Effect of root canal status on periodontal healing after surgical injury in dogs. *Endod Dent Traumatol.* 1994;10(2):77-82.
30. Kostka E, Meissner S, Finke CH, Mandirola M, Preissner S. Multidisciplinary treatment options of tooth avulsion considering different therapy concepts. *Open Dent J.* 2014;8:180-3.
31. Iglesias-Linares A, Hartsfield JK Jr. Cellular and Molecular Pathways Leading to External Root Resorption. *J Dent Res.* 2017;96(2):145-52.
32. Takashiba S, Naruishi K, Murayama Y. Perspective of cytokine regulation for periodontal treatment: fibroblast biology. *J Periodontol.* 2003;74(1):103-10.
33. Caglar E, Sandalli N, Kuscu OO, Durhan MA, Pisirciler R, Caliskan EA, Kargul B. Viability of fibroblasts in a novel probiotic storage media. *Dent Traumatol.* 2010;26(5):383-7.
34. Panzarini SR, Okamoto R, Poi WR, Sonoda CK, Pedrini D, da Silva PE, Saito CT, Marão HF, Sedlacek P. Histological and immunohistochemical analyses of the chronology of healing process after immediate tooth replantation in incisor rat teeth. *Dent Traumatol.* 2013;29(1):15-22.
35. Chae YK, Shin SY, Kang SW, Choi SC, Nam OH. Differential gene expression profiles of periodontal soft tissue from rat teeth after immediate and delayed replantation: a pilot study. *J Periodontal Implant Sci.* 2022;52(2):127-140.
36. Manfrin TM. OPG, RANK and RANKL immunostaining in replanted rat teeth [Thesis]. Araçatuba, São Paulo: Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho; 2007, 73 pp.
37. Medeiros R, Otuki MF, Avellar MC, Calixto JB. Mechanisms underlying the inhibitory actions of the pentacyclic triterpene alpha-amyrin in the mouse skin inflammation induced by phorbol ester 12-O-tetradecanoylphorbol-13-acetate. *Eur J Pharmacol.* 2007;559(2-3):227-35.
38. Otuki MF, Vieira-Lima F, Malheiros A, Yunes RA, Calixto JB. Topical antiinflammatory effects of the ether extract from *Protium kleinii* and alpha-amyrin pentacyclic triterpene. *Eur J Pharmacol.* 2005;507(1-3):253-9.