

E

JOSÉ BENEDITO OLIVEIRA AMORIM

EFEITOS DA ISRADIPINA (LOMIR^R), AGENTE INIBIDOR DE
CANALIS DE CÁLCIO, NO PROCESSO DE REPARO EM FERIDAS DE
EXTRAÇÃO DENTAL: Estudo histológico em ratos

Dissertação apresentada à Faculdade de
Odontologia, Campus de São José dos Campos,
Universidade Estadual Paulista "Júlio de
Mesquita Filho", como parte dos requisitos para
a obtenção do título de MESTRE, pelo Curso de
Pós-Graduação em ODONTOLOGIA, Área de
Concentração em Prótese Buco Maxilo-Facial.

Orientador Prof. Dr. RUY FONSECA BRUNETTI

Co-Orientador Prof. Dr. WALTER D. NICCOLI FILHO

Co-Orientador Profa. Dra. WILMA PEREIRA BASTOS-RAMOS



SÃO JOSÉ DOS CAMPOS
- 1995 -

Apresentação gráfica e normalização de acordo com: RIBEIRO, J.F. et al. *Roteiro para redação de monografias, trabalhos de cursos, dissertações e teses*. São José dos Campos, 1994.

AMORIM, J.B.O. *Efeitos da Isradipina (Lomir^R), agente inibidor de canais de cálcio, no processo de reparo em feridas de extração dental: Estudo histológico em ratos*. São José dos Campos, 1995, 78p., Dissertação (mestrado em Odontologia) - Faculdade de Odontologia, Campus de São José dos Campos, Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho" - UNESP.

A minha MÃE (in memorian) e meu
PAI, que me ensinaram a cumprir
sempre o dever com retidão e
devotamento;

A minha esposa ROSANA, da qual
recebi novo estímulo de vida e luta.

À Sra. ZILDA & Sr. RONILDO:

Pelo estímulo, apoio e carinho
em nós depositados.

Ao Prof.Dr.RUY FONSECA BRUNETTI,
os nossos mais profundos
agradecimentos, pela sábia orientação
e o inestimável exemplo de dedicação,
que merece ser seguido.

Ao Prof.Dr. WALTER DOMINGOS
NICCOLI FILHO, Mestre e amigo, os
melhores agradecimentos pela
confiança em nós depositada e pela
segura orientação no desenvolvimento
desta pesquisa.

À Profa. Dra. WILMA PEREIRA
BASTOS-RAMOS, com quem temos tido a
felicidade de conviver, inestimável
professora e amiga, a quem devemos
agradecer a sua orientação
doutrinária e técnica, bem como o
esforço em nos colocar no caminho da
pesquisa.

AGRADECIMENTOS

Ao Prof.Dr. ROGÉRIO LACAZ NETO,
Digníssimo Diretor da Faculdade de
Odontologia de São José dos Campos -
UNESP, pelo estímulo que nos tem
proporcionado, e do qual procuramos
nos tornar merecedores.

Ao Prof.Dr. JAIME DE FREITAS
RIBEIRO, ilustre Vice-Diretor da
Faculdade de Odontologia de São José
dos Campos - UNESP, incentivador e
amigo, nosso agradecimento e nossa
profunda admiração.

Ao Prof.Dr. ROLF RODE,
Coordenador do Curso de Pós-
Graduação, Área de Concentração -
Prótese Buco Maxilo-Facial da
Faculdade de Odontologia de São José
dos Campos - UNESP, nosso
reconhecimento pelo incentivo que
sempre tem dispensado àqueles que se
dedicam ao ensino e à pesquisa.

Aos docentes e funcionários do Departamento de Ciências Fisiológicas da Faculdade de Odontologia de São José dos Campos - UNESP, pelas preciosas sugestões, bem como pela colaboração valiosa durante a redação do presente trabalho.

Às Sr.as. LEILA NOVAES & ZÉLIA SUMIE IKEDA BORGEST, Bibliotecárias da Faculdade de Odontologia de São José dos Campos - UNESP, pelo auxílio, empenho e dedicação indispensáveis durante a redação desta Tese.

À MONICA MICADEI RANGEL, auxiliar acadêmica do laboratório de apoio à pesquisa desta Faculdade, pela execução das lâminas deste trabalho.

Ao Prof. Dr. SIGMAR DE MELLO RODE, e demais professores e funcionários da Disciplina de Prótese Buco Maxilo-Facial pelo apoio constante.

Aos colegas do Pólo Computacional da Faculdade de Odontologia de São José dos Campos - UNESP, amigos e colaboradores, nossos sinceros agradecimentos pelo auxílio e apoio durante a impressão desta Tese.

A Fred Hutchinson Cancer Research Center, Oral Medicine, Seattle, WA, USA, pela colaboração e auxílio na confecção das fotografias do capítulo Resultados.

Aos colegas da III Turma de Pós-Graduação em Prótese Buco Maxilo-Facial pela amizade que nos uniu durante toda esta jornada.

A todos aqueles que colaboraram direta ou indiretamente na realização deste trabalho.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	10
2 REVISÃO DA LITERATURA.....	23
3 PROPOSIÇÃO.....	35
4 MATERIAIS E MÉTODOS.....	36
5 RESULTADOS.....	38
6 DISCUSSÃO.....	46
7 CONCLUSÃO.....	59
8 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	60
RESUMO.....	79
ABSTRACT.....	80

1 INTRODUÇÃO

O papel dos íons cálcio na regulação de reações enzimáticas, ativação de células excitáveis e controle de contractilidade de tecido muscular têm sido demonstrado por diversos autores em vários anos (Fleckenstein¹⁹, 1962; Scarpa & Carafoli⁷⁴, 1978; Bolton⁹, 1979; Triggle & Swamy⁸⁷, 1980; Weiner⁹¹, 1988; Guyton²⁷, 1989; Goodman & Gilman²², 1990; Aires et al.³, 1991).

Todas as células possuem cálcio armazenado no seu interior, principalmente mitocôndrias e retículo endoplasmático. Algumas células têm a capacidade de mobilizar o cálcio intracelular frente a uma estimulação, sendo, portanto, menos dependentes da entrada de cálcio extracelular, como exemplo temos a célula muscular esquelética (Nayler⁴⁷, 1967).

O acoplamento excitação/contração no músculo cardíaco e liso é altamente dependente da entrada de cálcio do meio extracelular. As células lisas vasculares não apresentam um retículo endoplasmático muito desenvolvido e por isso são criticamente dependentes do cálcio extracelular (Bolton⁹, 1979; Moser⁴⁶, 1987).

O recente desenvolvimento de novas classes de drogas que interferem com a entrada de cálcio dentro das células têm produzido agentes terapêuticos com benefício em uma grande variedade de patologias. Estes fármacos provocam profundos efeitos hemodinâmicos e eletrofisiológicos, quando usados em vários distúrbios cardiovasculares (Goodman & Gilman²², 1990; Weiner⁹¹, 1988).

Os antagonistas dos canais de cálcio constituem um grupo de substâncias química e farmacologicamente diversos. Incluem o verapamil, substâncias do grupo da diidropiridina, como a nifedipina, felodipina, nicardipina, nimodipina, amlodipina, isradipina e outras drogas como o diltiazem, cinarizina e prenilamina (Bolton⁹, 1979; Rang & Dale⁶⁰, 1993; Yedinak⁹⁷, 1993).

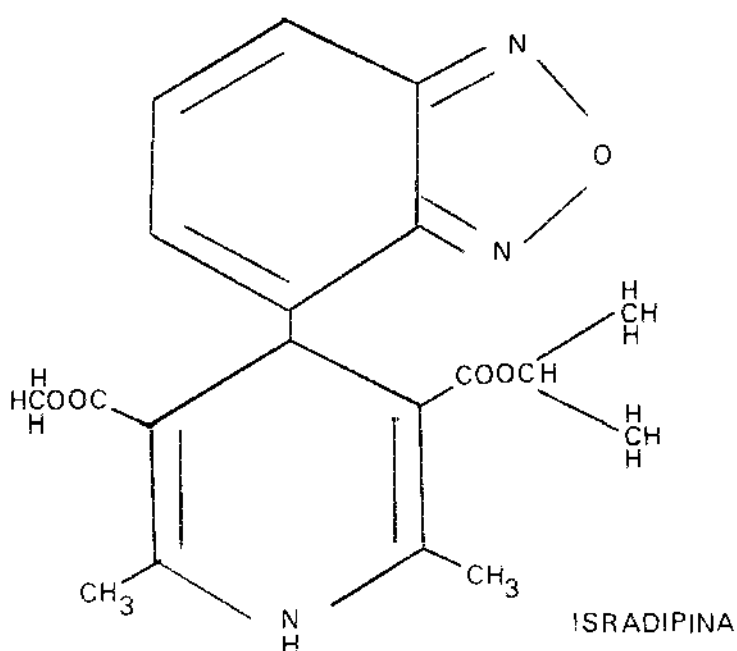
Estes fármacos afetam a entrada de cálcio, e não suas ações intracelulares, sendo denominados por muitos autores como *bloqueadores dos canais de cálcio*, visando tornar esta distinção clara (Rougier et al.⁶⁵, 1969; Raddino et al.⁵⁹, 1987; Goodman & Gilman²², 1990; Kalant & Roschlau³⁶, 1991; Katzung³⁸, 1994).

Rang & Dale⁶⁰ (1993), preconiza o uso desta denominação, visando distinguir o grupo de outros antagonistas do cálcio que agem por diferentes mecanismos, como sejam o magnésio, antibióticos aminoglicosídeos (tetraciclina), toxinas botulínicas.

Quando administrados ao homem ou animais afetam principalmente o músculo cardíaco e a musculatura lisa vascular, sendo portanto, utilizados como drogas antiarrítmicas ou antihipertensivas. Podem afetar também diferentes processos fisiológicos como a secreção glandular, a liberação de neurotransmissores e a função plaquetária (Nayler et al.⁴⁸, 1982; Raddino et al.⁵⁹, 1987; Weiss⁹³ 1988; Fetkovska et al.¹⁸, 1991; Gleerup & Whinther²¹, 1991, Rang & Dale⁶⁰, 1993; Bode⁸, 1994).

Outros possíveis usos dos antagonistas do cálcio, que ainda não foram avaliados completamente, incluem o tratamento da insuficiência cardíaca, enxaqueca, doença vascular periférica (principalmente doença de Raynaud), angina pectoris, dismenorréia e o trabalho de parto prematuro (Smith & Mc Kendry⁸⁰, 1982; Colucci¹², 1987; Taylor et al.⁸⁵, 1987, Ingemarsson et al.³⁵, 1989; Rang e Dale⁶⁰, 1993; Beubler⁷, 1994).

A isradipina (Lomir^R) é uma diidropiridina, com potente ação antagonista do cálcio, recentemente lançada no mercado tendo como principal indicação clínica o tratamento da hipertensão arterial (Dahlof¹⁴, 1989; Winer et al.⁹⁵, 1987; Weiner⁹¹, 1988; Sauter & Rudin⁷², 1989; Soland⁸², 1990; Lima⁴³, 1993).



A primeira vista, poder-se-ia esperar que uma droga que bloqueia os canais de cálcio produziriam um grupo de distúrbios fisiológicos que rapidamente levariam à morte desde que vários processos básicos, como a contração muscular, secreção de hormônios, função plaquetária e outros, dependem da entrada controlada de cálcio nas células. As razões pelas quais vários antagonistas do cálcio são drogas úteis, ainda são parcialmente compreendidos.

Os canais de cálcio são proteínas que atravessam a membrana celular permitindo a entrada seletiva destes íons. No interior dos canais existem regiões com cargas elétricas que servem de portões. Estímulos que levam mudanças conformacionais, elétricas, hormonais e de receptores vizinhos podem abrir ou fechar tais canais. Segundo Bolton⁹, 1979 e Snyder & Reynolds⁸¹ (1985), os canais de cálcio comportam-se ainda sob dois mecanismos, a saber:

(1) determinado pela alteração eletrolítica do ambiente. Tal mecanismo é ativado durante as despolarizações e repolarizações (alterações de voltagem), por isso são chamados de canais "voltagem-dependentes";

(2) decorrente da estimulação de receptores de membrana (beta-receptores adrenérgicos), efeito esse provavelmente controlado por alterações intracelulares do mediador químico, o AMP-cíclico (adenosina 3'5', mono-fosfato). Devido estas alterações necessitarem da ativação de locais específicos na membrana celular, são denominados de canais "receptor-dependentes".

Os bloqueadores dos canais de cálcio interferem principalmente com a entrada de cálcio nas células através de canais voltagem-dependentes (Triggle & Swamy⁸⁷, 1980; Weiner⁹¹, 1988).

Evidências eletrofisiológicas em estudos de "patch-clamp" (técnica de clampeamento de voltagem aplicada a células isoladas) indicam que existem pelo menos três tipos diferentes de canais de cálcio voltagem-dependentes, sendo mais estudados os canais denominados T, L e N (Tsien et al.⁸⁹, 1987). Estes canais podem ser distinguidos com base em várias propriedades como a ativação em diferentes graus de despolarização da membrana ou sua distribuição diferencial nos tecidos. Os canais T (-70 mV) estão presentes em células musculares esqueléticas e glandulares; os canais L (-10 mV) presentes em células glandulares, musculares (cardíaca e lisa) e neuronais; e os canais N (-70 mV) presentes apenas às membranas neuronais, sobretudo nas terminações axônicas onde medeiam o influxo de cálcio que desencadeia a liberação de neurotransmissores. Este processo não é sensível aos bloqueadores do tipo isradipina (Kalant & Roschlau³⁶, 1991).

Embora estes diferentes tipos de canais de cálcio representem proteínas distintas da membrana celular, atualmente há apenas uma compreensão parcial de suas funções fisiológicas. Acredita-se que o canal responsável pela entrada de cálcio que deflagra a liberação de neurotransmissores seja o canal N, enquanto o principal canal presente no músculo liso é o canal L. Como a maioria dos antagonistas do cálcio conhecidos atuam preferencialmente ou apenas no canal L, contribui para sua ausência de importantes efeitos depressores do sistema nervoso (Rang & Dale⁶⁰, 1993).

A musculatura lisa das arteríolas é muito mais sensível do que a das veias às ações dos bloqueadores dos canais de cálcio. Por conseguinte, essas drogas consistem em dilatadores predominantemente arteriais, sobretudo do leito arterial coronariano (Scarpa & Carafoli⁷⁴, 1978; Goodman & Gilman²², 1990; Kalant & Roschlau³⁶, 1991).

As diidropiridinas produzem acentuada vasodilatação sem grande efeito direto sobre o coração, enquanto que outros antagonistas do cálcio são menos seletivos. Todas estas drogas causam vasodilatação coronariana em indivíduos normais e em pacientes que apresentam espasmo da artéria coronária (angina

variante), mas não há certeza de que isto ocorra em indivíduos com aterosclerose coronariana.

Outros tipos de músculo liso como aqueles das vias biliares, urinárias e do útero, se relaxam também principalmente pela ação das diidropiridinas, e podem ser úteis no tratamento de disfunções como o da cólica biliar e da cistite intersticial (Kalant & Roschlau³⁶, 1991; Rang & Dale⁶⁰, 1993; Fleischmann²⁰, 1994).

Atualmente, vários pesquisadores vêm estudando e comprovando a segurança e eficácia dos bloqueadores dos canais de cálcio, especialmente do grupo das diidropiridinas, como a isradipina (Lomir^R): (Tse & Jaffe⁸⁸, 1987; Winer et al.⁹⁵, 1987; Soland⁸², 1990; Widimsky⁹⁶, 1990; Rocha-Gonçalves⁶³, 1991; Schachter⁷⁵, 1991; Laurent⁴⁰, 1993).

Dentre os trabalhos, que utilizam estas drogas como agentes antihipertensivos, poderíamos citar aqueles realizados por Dahlof et al.¹⁵ (1987); Dahlof¹⁴ (1989); Winer et al.⁹⁵ (1987); Hamilton²⁸ (1987); Hanson & Dahlof³⁰ (1987); Weiner⁹¹ (1988); Ambrosiani & Borgui⁴ (1989); Sauter & Rudin⁷² (1989); Staessen et al.⁸³ (1989); Soland⁸² (1990).

Os principais efeitos dos antagonistas do cálcio estão restritos ao músculo cardíaco e liso. O verapamil e a prenilamina afetam principalmente o coração, enquanto a maioria das diidropiridinas (nifedipina, isradipina) exercem maior efeito sobre o músculo liso. O diltiazem possui ações intermediárias. Os antagonistas do cálcio causam dilatação arteriolar generalizada, mas não causam grande alteração venosa. Afetam todos os leitos vasculares, embora trabalhos recentes sugerem que os efeitos regionais variam em grau considerável entre diferentes drogas (Kalant & Roschlau³⁶, 1991; Rang & Dale⁶⁰, 1993; Katzung³⁸, 1994).

Katzung³⁸ (1994), descreveu que os bloqueadores dos canais de cálcio são fármacos oralmente ativos que prontamente se ligam às proteínas plasmáticas (80 a 90%). O metabolismo hepático de primeira passagem é intenso para o verapamil e o diltiazem. As meias-vidas de eliminação são de três a seis horas, sendo a nifedipina e o verapamil excretados primariamente na urina e o diltiazem nas fezes. A isradipina apresenta uma absorção de 90 a 95% a partir do trato gastrointestinal, passando por extenso metabolismo hepático de primeira passagem, com meia-vida de 8,4 horas. O metabolismo é completo, não sendo detectável o fármaco inalterado na urina. Cerca de 60 a

65% da dose administrada é excretada na urina e 25 a 35% nas fezes.

Os principais efeitos indesejados dos antagonistas do cálcio são consequência direta de suas ações sobre o músculo cardíaco e o músculo liso. Estes incluem constipação, hipotensão postural e cefaléia. Podem precipitar a insuficiência cardíaca, sendo este risco maior quando são associados a antagonistas dos beta-receptores, com os quais possuem várias indicações sobrepostas (Weiner⁹¹, 1988; Hugues³⁴, 1992; Rang & Dale⁶⁰, 1993).

Weiner⁹¹(1988), relatou que outros efeitos vasodilatadores como rubor, vertigens, dor de cabeça, palpitações podem ser referidas por todos os antagonistas dos canais de cálcio, porém com maior frequência para a nifedipina (do grupo das diidropiridinas). Edema periférico também é mais comumente reportado com a utilização de nifedipina. Os sintomas gastrointestinais como constipação e náusea, ocorrem mais frequentemente com verapamil.

Nyska et al.⁵⁰(1994), descreveram o possível efeito dos bloqueadores de canais de cálcio como causa da hiperplasia gengival. Segundo os autores, os

antagonistas de cálcio induzem bloqueio na síntese de aldosterona no córtex adrenal. Isto produz o incremento da secreção hipofisária de adrenocorticotrofina (ACTH), desencadeando hiperplasia da zona glomerulosa da adrenal. Esta hiperplasia aumenta a produção de esteróides intermediários (andrógenos) que são transformados em testosterona. Os níveis elevados de testosterona podem agir nas células gengivais produzindo hiperplasia gengival.

Outro efeito importante destes fármacos, é sua ação no metabolismo ósseo, uma vez que Ritchie et al.⁶²(1994), relataram que o uso de inibidores de canais de cálcio (isradipina), produziram alteração da reabsorção óssea, devido a sua ação nos osteoclastos. Os autores sugerem que estas drogas podem atuar nos canais de cálcio dos osteoclastos, produzindo um aumento na concentração intracelular de cálcio e diminuindo a reabsorção óssea.

Euler¹⁷ em 1923, foi o pioneiro em estudos sobre o processo de reparo em extração dental e desde então os pesquisadores têm analisado esse fenômeno biológico através de estudos experimentais e clínicos, usando métodos radiográfico, histológico e histoquímico, que permitiram estabelecer os padrões

normais deste processo de reparo (Okamoto⁵¹, 1964; Amler^{5,6}, 1969, 1973).

Morfologicamente podem ser considerados quatro fases fundamentais na evolução do processo de reparo alveolar, como a proliferação celular, o desenvolvimento do tecido conjuntivo, a maturação do tecido conjuntivo e a diferenciação óssea ou mineralização. A rigor estas fases não ocorrem isoladamente; no alvéolo, por volta do sétimo dia após a exodontia em ratos são observadas estas quatro fases mencionadas.

A partir do estabelecimento das etapas do processo de reparo e sua cronologia, os diversos autores procuraram estabelecer seu comportamento frente a vários fatores, tanto locais como sistêmicos.

Assim, a administração do paratormônio (Russo et al.⁶⁷, 1969), glicocorticóides (Abreu², 1970; Sanches et al.⁶⁸, 1975), contraceptivos (Carvalho & Okamoto¹⁰, 1981), no diabete (Grandini et al.²⁴, 1970), na tiroparatiroidectomia (Gosuen et al.²³, 1972), retardam o tempo do processo de reparo alveolar, enquanto que esteróides com atividade androgênica, progestacional e anabolizante, promovem a aceleração

deste processo (Santos-Pinto et al.⁷⁰, 1970; Silva⁷⁷, 1984).

Sob ação local de substâncias como o "osso inorgânico" (Sanches et al.⁶⁹, 1972) e Boplant compacto (Okamoto et al.⁵³, 1974), não houve estimulação osteogênica e retardaram, mais pronunciadamente, a cronologia da reparação alveolar.

Devido ao amplo uso clínico dos inibidores dos canais de cálcio, e seus efeitos na cavidade bucal propomo-nos a estudar as possíveis repercussões destes fármacos sobre a cronologia do processo de reparo em feridas de extração dental. Adotou-se como modelo experimental a reparação de tecido alveolar de ratos, submetidos à exodontia e tratados com inibidor de canais de cálcio.

A droga de eleição empregada foi a isradipina (Lomir^R), bloqueadora de cálcio, recentemente introduzido no mercado e de uso difundido. Dentre os bloqueadores dos canais de cálcio, a isradipina apresenta-se como a mais recente no mercado e constitui uma droga de grande importância para pesquisa biológica atual.

2 REVISÃO DA LITERATURA

Os íons de cálcio desempenham papel importante para a manutenção do equilíbrio do meio interno, pois participam de vários processos fisiológicos tais como: contração muscular, reparação óssea, coagulação sanguínea, e outras reações enzimáticas (Scarpa & Carafoli⁷⁴, 1978; Bolton⁹, 1979; Guyton²⁷, 1989; Goodman & Gilman²², 1990; Aires et al.³, 1991).

Em 1962, pesquisas relataram que o verapamil, um vasodilatador coronariano, tinha efeitos inotrópicos e cronotrópicos negativos, que não eram observados em outras drogas vasodilatadoras, aparentemente semelhantes, como a nitroglicerina.

De início, acreditava-se que o mecanismo de ação do verapamil devia-se à vasodilatação coronariana e ao bloqueio dos receptores miocárdicos beta-adrenérgicos. No entanto Fleckenstein et al.¹⁹ (1967) sugeriram que o mecanismo de ação dessas drogas não estava relacionado ao bloqueio beta-adrenérgico, mas sim a inibição de entrada do cálcio para dentro das células, com a inibição resultante do acoplamento excitação/contração. Os autores denominaram tais drogas de "antagonistas do cálcio".

Rougier et al.⁶⁵ (1969), apresentaram, posteriormente, evidências definitivas de que a despolarização do tecido atrial era mediada por duas correntes iônicas dirigidas para o interior das células. A primeira devido ao influxo de sódio, conhecido como canal rápido, resultante da despolarização e aumento da permeabilidade ao sódio pela membrana celular, e a segunda corrente, decorrente do movimento de cálcio para o interior da célula através de um poro na membrana denominado de canal lento.

Verificou-se, logo depois, que um derivado do verapamil, o D600, bloqueava o movimento de cálcio através do canal lento e, desta forma, alterava a contractilidade cardíaca (Kohlhardt et al.³⁹, 1972).

Embora estas drogas tenham sido designadas como antagonistas do cálcio, elas não antagonizam diretamente os efeitos do cálcio. Na verdade, elas inibem a entrada de cálcio no interior das células ou sua mobilização a partir de reservas intracelulares, e, por isso, foram denominados de *BLOQUEADORES DOS CANAIS DE CÁLCIO* (Goddman & Gilman²², 1990).

O verapamil, primeiro membro desse grupo clinicamente útil, foi resultado de tentativas de sintetizar análogos mais ativos da papaverina, um alcalóide vasodilatador encontrado na papoula. Desde então, inúmeros agentes de variadas estruturas foram descobertas tendo a mesma ação farmacológica fundamental (Bolton⁹, 1979; Katzung³⁸, 1994).

Dentre outros bloqueadores do canal de cálcio, além do verapamil, incluem-se várias substâncias do tipo da diidropiridina, como a nifedipina, nicardipina, nimodipina, amlodipina, felodipina e a isradipina (Lomir^R) (Kalant & Roschlau³⁶, 1991; Abernethy¹, 1988; Yedinak⁹⁷, 1993), e vêm sendo utilizadas nos Estados Unidos, com aprovação da FDA (Food and Drug Administration) (Yedinak⁹⁷, 1993). Alguns autores denominam estes novos fármacos de segunda geração de antagonistas dos canais de cálcio (Opie⁵⁵, 1988; Rüegg & Nelson⁶⁶, 1989).

Schramm et al.⁷⁶ (1983), relataram que as diidropiridinas afetam a função dos canais de cálcio de forma complexa, não apenas por um impedimento físico(estérico) do poro. Isto tornou-se claro quando foi observado que algumas diidropiridinas, exemplificadas por Bay K 8644, ligam-se ao mesmo local,

mas possuem ação inversa, isto é, promovendo a abertura dos canais de cálcio voltagem-dependentes. Assim, o Bay K 8644 produz efeitos opostos àqueles das diidropiridinas clinicamente usadas, aumentando a força de contração do miocárdio e constrição dos vasos sanguíneos.

Vários autores descreveram a ação relaxante das paredes arteriais e arteriolas, provocada pelos antagonistas de cálcio, tanto nos vasos coronários como nos periféricos. Tornando-os mais amplamente usados em condições em que são associadas o aumento de resistência vascular e coronariopatia, verificado na hipertensão arterial e arteriopatias periféricas. São drogas especialmente indicadas em situações como na angina, isquemia silenciosa, e outras. Na angina de esforço provou-se que os antagonistas do cálcio são tão eficientes como os betabloqueadores. Em alguns casos pode-se reduzir significativamente a medicação antianginosa após introdução dos antagonistas do cálcio ao esquema terapêutico (Dahlof et al.¹⁵, 1987; Dahlof¹⁴, 1989; Winer et al.⁹⁵, 1987; Hamilton²⁸, 1987; Hanson & Dahlof³⁰, 1987; Zanchetti⁹⁹, 1987; Weiner⁹¹, 1988; Sauter & Rudin⁷², 1989; Staessen et al.⁸³, 1989).

Weiner⁹³ (1988), mostrou que na hipertensão arterial, os antagonistas do cálcio formam um grupo muito importante para nova orientação no conceito de tratamento desta patologia. Trata-se de opções úteis em várias situações onde a hipertensão ocorre com outros fatores, tais como: obesidade, idosos, negros, mestiços. Outras indicações terapêuticas que começam a ganhar importância incluem: o tratamento da síndrome de Raynaud, proteção miocárdica, infarto do miocárdio, insuficiência cardíaca congestiva (ICC), cardiopatia com dilatação e hipertrofia do miocárdio, hipertensão pulmonar e doenças cerebrovasculares .

A partir da década de 1980, houve interesse de vários pesquisadores no estudo do comportamento destas drogas frente a distúrbios cardiovasculares, comparando-as com outras drogas e comprovando sua eficácia, segurança e tolerabilidade.

Além disto, motivou outros pesquisadores à avaliação dos bloqueadores dos canais de cálcio, nos mais variados campos de pesquisa biológica.

Assim, Abernethy et al.¹ (1988), utilizaram um inibidor dos canais de cálcio, do grupo das diidropiridinas (amlodipina), durante 14 semanas, em doses até 10mg ao dia, onde procurou detectar possíveis

alterações plasmáticas de norepinefrina, epinefrina, renina, fator natriurético atrial e aldosterona, constatando nenhuma modificação destes níveis.

Soland⁸² (1990), comparou 32 estudos, que incluíam cerca de 2.830 pacientes hipertensos, tratados com o PN 200-110 (isradipina) e verificou que todos os artigos publicados revelaram que a isradipina é uma droga bem segura. Organismos internacionais como a International Society of Hypertension, da World Health Organization; e o Joint National Committee on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure (USA), recomendaram recentemente a utilização clínica dos antagonistas de cálcio como primeira linha na terapia antihipertensiva.

Luscher & Waeber⁴⁴ (1991), estudaram a eficácia e segurança da isradipina como primeira linha no tratamento de hipertensão primária em cerca de 1.647 pacientes, obtendo resultados muito satisfatórios.

Edouard, et al.¹⁶ (1991), relataram sobre o uso de isradipina, durante cirurgia abdominal, em pacientes que desenvolveram hipertensão intraoperativa, sendo efetivos no controle destas eventualidades.

Outros autores descreveram a ação da isradipina no tratamento da angina pectoris, mostrando resultados bastante satisfatórios nesta patologia (Taylor et al.⁸⁵, 1987; Parker⁵⁸, 1988; Handler et al.²⁹, 1988; Ruegg & Nelson⁶⁶, 1989; Currie & Saltissi¹³, 1991).

Greenberg et al.²⁶ (1987); Colucci¹² (1987); Mc Grafth et al.⁴⁵ (1989), relataram com sucesso a utilização clínica em pacientes com insuficiência cardíaca congestiva (ICC), mostrando que os inibidores de cálcio possuem grande utilidade no tratamento destas enfermidades.

Um dos aspectos mais importantes no estudo destas drogas foi a detecção de seu efeito antiaterogênico como demonstraram os trabalhos de Heider et al.³¹ (1987); Hof et al.³² (1987); Weinstein & Heider⁹² (1987); Orekhov et al.⁵⁶ (1988), entre outros.

Weiss⁹³ (1988); Weiss et al.⁹⁴ (1989), pesquisaram a influência de vários bloqueadores de canais de cálcio sobre os sistemas das prostaglandinas e função plaquetária, com relação a possibilidade de efeitos benéficos em pacientes portadores de aterosclerose. Demonstraram que estas drogas inibiam a

ativação plaquetária, sendo a isradipina a mais efetiva.

Sauter et al.⁷³, 1988; Sauter & Rudin⁷¹, 1990), demonstraram a ação destas drogas na redução das lesões provocadas por isquemia cerebral sugerindo que a isradipina quando usada como antihipertensivo, pode oferecer benefício adicional na redução da lesão cerebral em vista da pressão arterial ser um alto fator de risco para hemorragia cerebral, e este resultado é de fundamental importância na terapia antihipertensiva.

Fetkovska et al.¹⁸ (1991), relataram o possível papel de proteção trombovascular dos inibidores do canal de cálcio, especialmente em pacientes hipertensos.

Gleerup & Winther²¹ (1991), descreveram que a atividade fibrinolítica decresce e a agregação plaquetária aumenta nos pacientes portadores de hipertensão arterial, e a utilização de isradipina além de diminuir a pressão arterial, dá proteção orgânica contra doenças tromboembólicas, modificando a função plaquetária e a atividade fibrinolítica.

Slonim et al.⁷⁹ (1991), citaram que pacientes hipertensos apresentam maior concentração de fibrinogênio, hematócrito mais elevado, sendo que a utilização de isradipina fornece uma maior filtrabilidade do sangue, tornando-o menos viscoso.

Triggle⁸⁶ (1992), relatou que a seletividade de ação dos antagonistas de cálcio podem diferir por um grande número de fatores, entre eles o tipo de canal envolvido, possibilidade de mobilização dos íons de cálcio e o estado patológico do tecido.

Sinzinger et al.⁷⁸ (1992), mostraram que o uso de isradipina, inibe a ativação plaquetária podendo ser clinicamente muito benéfico no tratamento da hipertensão arterial.

Laurent et al.⁴⁰ (1993), relataram que o desafio na busca de novos antagonistas de canais de cálcio baseiam-se na melhor eficácia antihipertensiva por um período de 24 horas, na melhor prevenção de perturbações cerebrovasculares e no efeito inibitório sobre o desenvolvimento de aterosclerose.

Talwar & Jindal⁸⁴(1993), mostraram que os antagonistas de cálcio não tem influência sobre o tônus bronquiomotor em pacientes asmáticos.

Yedinak⁹⁷(1993), relatou que o uso clínico de antagonistas de cálcio tem sido feito desde 1970, no tratamento de perturbações cardiovasculares e que as diferenças na seletividade dos tecidos são largamente responsáveis para as variações hemodinâmicas e eletrofisiológicas destes agentes. Estas diferenças devem ser consideradas quando da seleção de agentes mais apropriados para uma indicação clínica específica.

Zacny & Yajnik⁹⁸(1993), estudaram o efeito dos inibidores dos canais de cálcio em relação a concentração plasmática de álcool, e constataram que o pré-tratamento com nifedipina, diminuiu o nível de álcool no sangue.

Zubkova¹⁰⁰ et al.(1993), pesquisaram a influência dos bloqueadores de canais de cálcio na atividade secretória pancreática em pacientes com *diabetes mellitus*, e nenhum efeito negativo foi observado em indivíduos insulino-dependentes bem como insulino-independentes.



Beubler⁷ (1994), incluiu o uso terapêutico de antagonistas dos canais de cálcio no tratamento da enxaqueca e da dor de cabeça.

Cignarella et al.¹¹ (1994), relataram que o metabolismo do cálcio parece estar alterado em caso de hipertensão, representando um importante fator de risco para eventos trombóticos; e que a utilização de bloqueador dos canais de cálcio (nicardipina), resultaram num efeito benéfico antitrombótico.

Fleischmann²⁰ (1994), descreveu a utilização de antagonistas dos canais de cálcio no tratamento de cistite intersticial, demonstrando sua ação benéfica na recuperação da mucosa uretral, quando usados por no mínimo durante três meses.

Green et al.²⁵ (1994), citaram a influência dos antagonistas dos canais de cálcio na mobilização de cálcio intracelular nas células endoteliais da córnea, observando o grau de inflamação destas em coelhos.

Le Beau & Mason⁴¹ (1994), pesquisaram a influência de antagonistas de cálcio na liberação hormonal de adrenocorticotrofinas (ACTH), constatando uma diminuição da secreção deste hormônio.

Uehara et al.⁹⁰ (1994), descreveram sobre a surpreendente resolução de injúria arterial renal (87%), após tratamento com antagonistas de canais de cálcio, conferindo uma propriedade promissora em seu uso clínico, particularmente na hipertensão arterial com complicações cardiovasculares.

Richardson et al.⁶¹ (1995), mostrou que a utilização de inibidores dos canais de cálcio (Nifedipina) não interferiram na liberação de acetilcolina em terminações nervosas pré-sinápticas.

Várias outras pesquisas também demonstram que a isradipina possui outros efeitos muito importantes e de grande interesse clínico, como antiarrítmicos (Opie⁵⁵, 1988), no tratamento da Doença de Raynaud (Smith & Mc Kendry⁸⁰, 1982; Rodeheffer et al.⁶⁴, 1983; Leppert et al.⁴², 1989), inibição da atividade uterina pós-parto (Ingemarsson et al.³⁵, 1989), e no tratamento de pacientes viciados em cocaína (Pani⁵⁷, 1990).

3 PROPOSIÇÃO

Propomo-nos à observação histológica, dos efeitos do bloqueador específico dos canais de cálcio (isradipina) na cronologia e qualidade do processo de reparo em feridas de extração dental, em ratos.

4 MATERIAL E MÉTODOS

Nos experimentos realizados na Faculdade de Odontologia, Campus de São José dos Campos - UNESP - foram utilizados 48 ratos Wistar (*Rattus norvegicus*, *albinus*, Wistar), machos, com 90-100 dias de vida, pesando cerca de 250g. Todos foram alimentados com ração sólida e água *ad libitum*, durante o período experimental.

Os animais foram divididos, aleatoriamente, em dois grupos, com 24 espécimens em cada grupo, como segue:

GRUPO I (controle): Após anestesia geral por inalação de vapores de éter sulfúrico, o incisivo central superior esquerdo foi extraído em todos os animais, com instrumental especialmente desenvolvido para este fim (Okamoto & Russo⁵², 1973).

Imediatamente após a extração, os alvéolos foram suturados com fio de seda 4-0*.

GRUPO II (experimental): Após a extração dental e sutura subsequente, seguindo-se os mesmos procedimentos do Grupo I, foi injetado 2,5mg de isradipina** por quilograma corpóreo, via intraperitoneal, em uma única dose.

* Seda Preta "Sutupack-Ethicon" - Johnson & Johnson.

** (Lomir 2,5mg; Sandoz Pharma S.A. Basileia - Suíça)

Todos os animais foram sacrificados aos 3^o, 7^o, 14^o e 21^o dias após as extrações dentárias.

A seguir, a maxila esquerda foi separada da direita, através de uma incisão ao nível do plano sagital mediano, acompanhando a sutura intermaxilar. Um corte com tesoura reta tangenciando a face distal dos molares possibilitou a obtenção da peça com o alvéolo dental esquerdo.

As peças assim obtidas, foram fixadas em formol à 10% durante 24 horas e descalcificadas por um período aproximado de 30 dias em solução de citrato de sódio e ácido fórmico em partes iguais.

Após a descalcificação, as peças foram desidratadas, clarificadas e incluídas em parafina, sendo orientadas de tal forma a permitir os cortes do alvéolo no sentido vestibulo-lingual e paralelo ao seu longo eixo.

Nos blocos assim obtidos, foram realizados cortes semi-seriados com seis micrometros de espessura, os quais foram corados pela hematoxilina e eosina, para leitura ao microscópio óptico comum.

5 RESULTADOS

Os resultados obtidos são relatados em função da cronologia e da qualidade da reparação óssea alveolar.

3 DIAS

GRUPO I (CONTROLE): Com diferenças insignificantes, os espécimes deste grupo apresentam seu alvéolo quase que totalmente preenchido por coágulo. Nas paredes, junto ao ligamento periodontal, observa-se fibroblastos jovens e remanescentes do ligamento periodontal. Estão presentes também, algumas células características de um processo inflamatório (Figura 1).

GRUPO II (TRATADO): As mesmas características do grupo I, podem ser visualizadas no grupo tratado. Existe intensa proliferação fibroblástica junto às paredes do alvéolo próximo ao ligamento periodontal remanescente, sendo que o mesmo apresenta-se preenchido por coágulo sangüíneo na maioria da sua extensão (Figura 2).

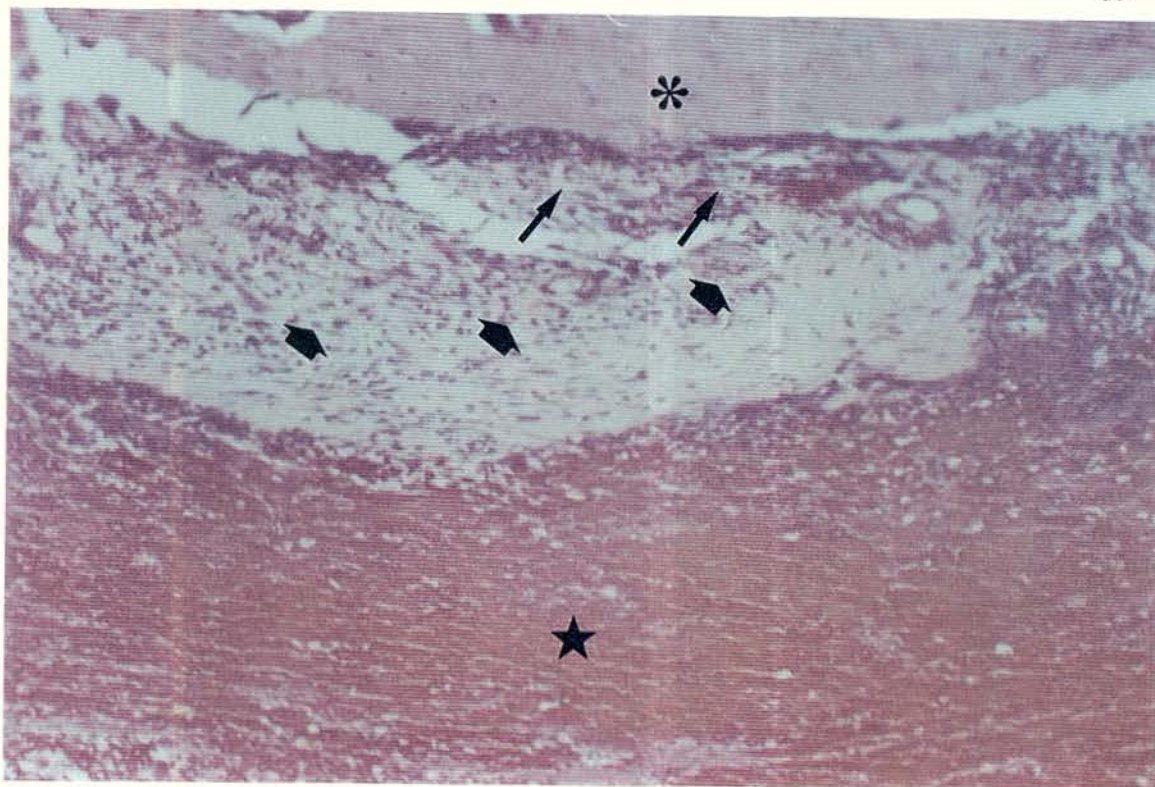


FIGURA 1 - GRUPO I (3 DIAS) O alvéolo apresenta restos de ligamento periodontal(→) junto ao osso alveolar(*), evidenciando presença de fibroblastos jovens(▴) e grande quantidade de coágulo sanguíneo(★), HE 63X.

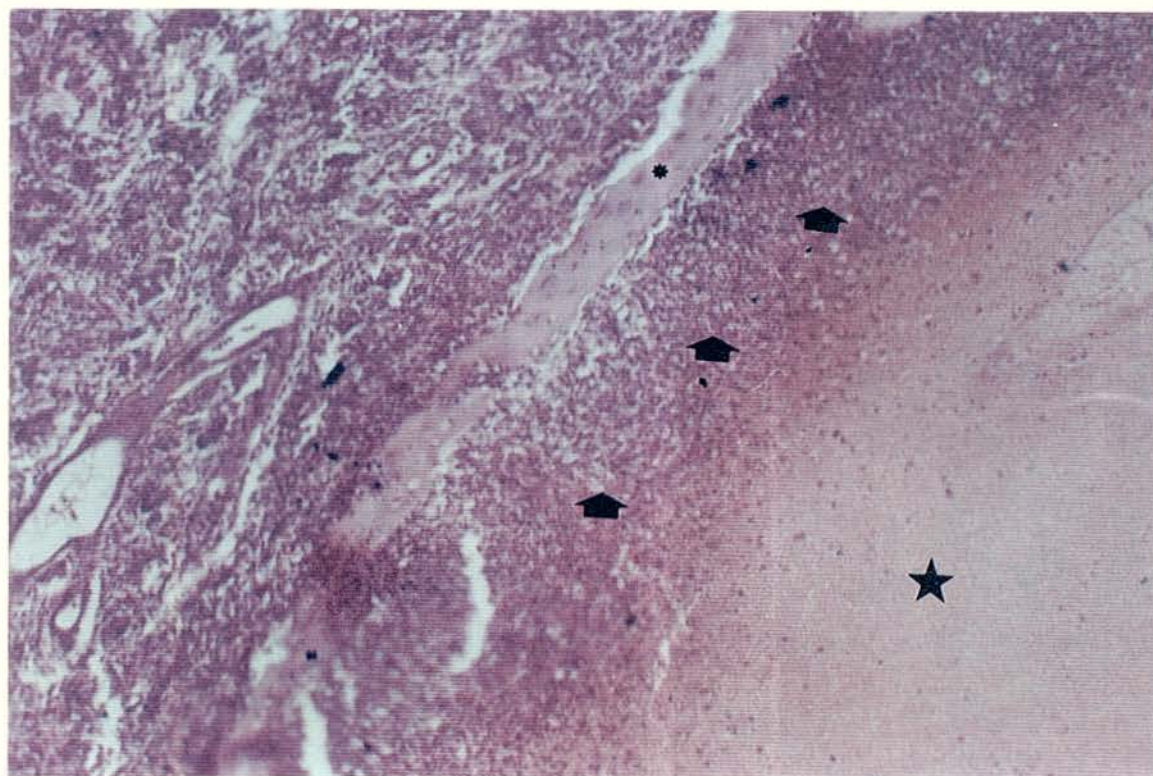


FIGURA 2 - GRUPO II (3 DIAS) Proliferação fibroblástica(▴) junto as paredes do alvéolo(*), sendo que o mesmo encontra-se preenchido, em quase toda sua extensão, por coágulo sanguíneo(★), HE 63X.

7 DIAS

GRUPO I: A presença de grande número de fibroblastos, dá origem a grande quantidade de substância fundamental amorfa. Podemos notar áreas com remanescentes de coágulo, assim como a formação de um tecido osteóide imaturo e desorganizado. Nota-se a neo-formação de capilares ao longo do alvéolo (Figura 3).

GRUPO II: Neste tempo de observação, também não notamos diferenças acentuadas, quando comparamos com o grupo I. Existe ainda grande quantidade de coágulo sangüíneo, mas nota-se uma abundância de fibroblastos maduros, com extensas redes de substância fundamental amorfa. Um tecido osteóide em formação, apresenta-se, também, de forma desorganizada (Figura 4).

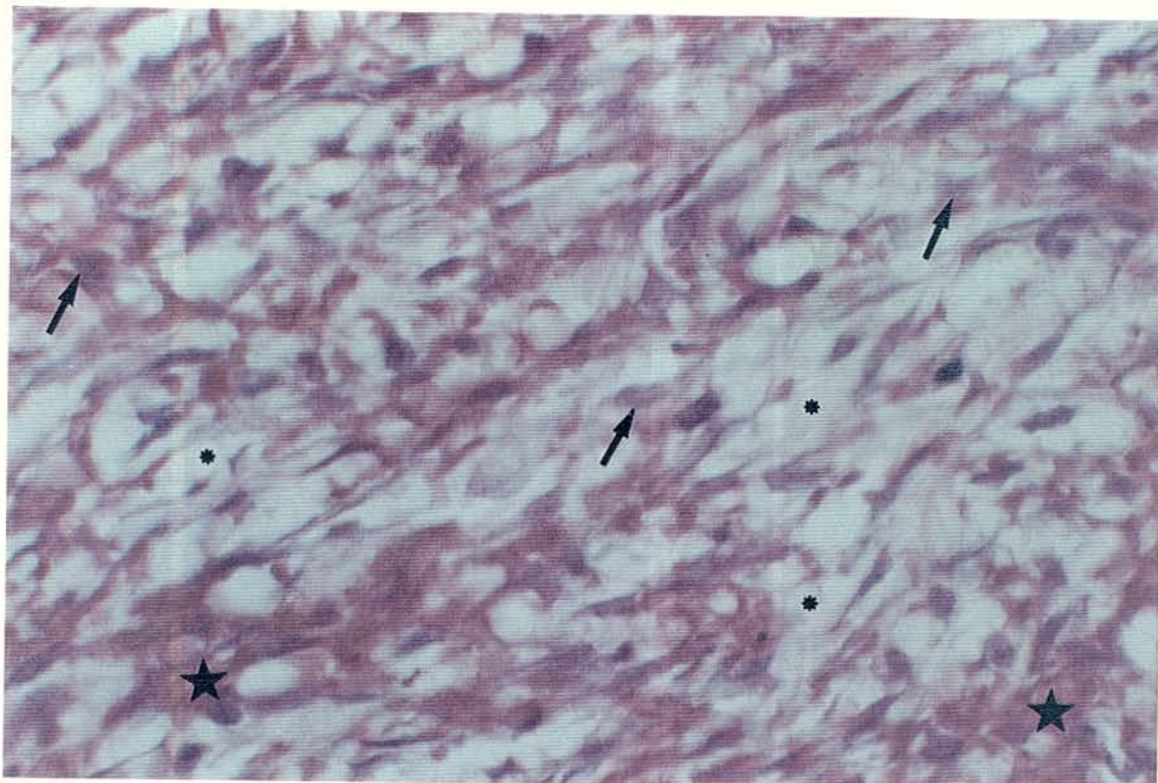


FIGURA 3 - GRUPO I (7 DIAS) Presença de grande número de fibroblastos maduros(→), produzindo grande quantidade de substância fundamental amorfa(*). Nota-se áreas preenchidas por coágulo remanescente(★). HE 250X

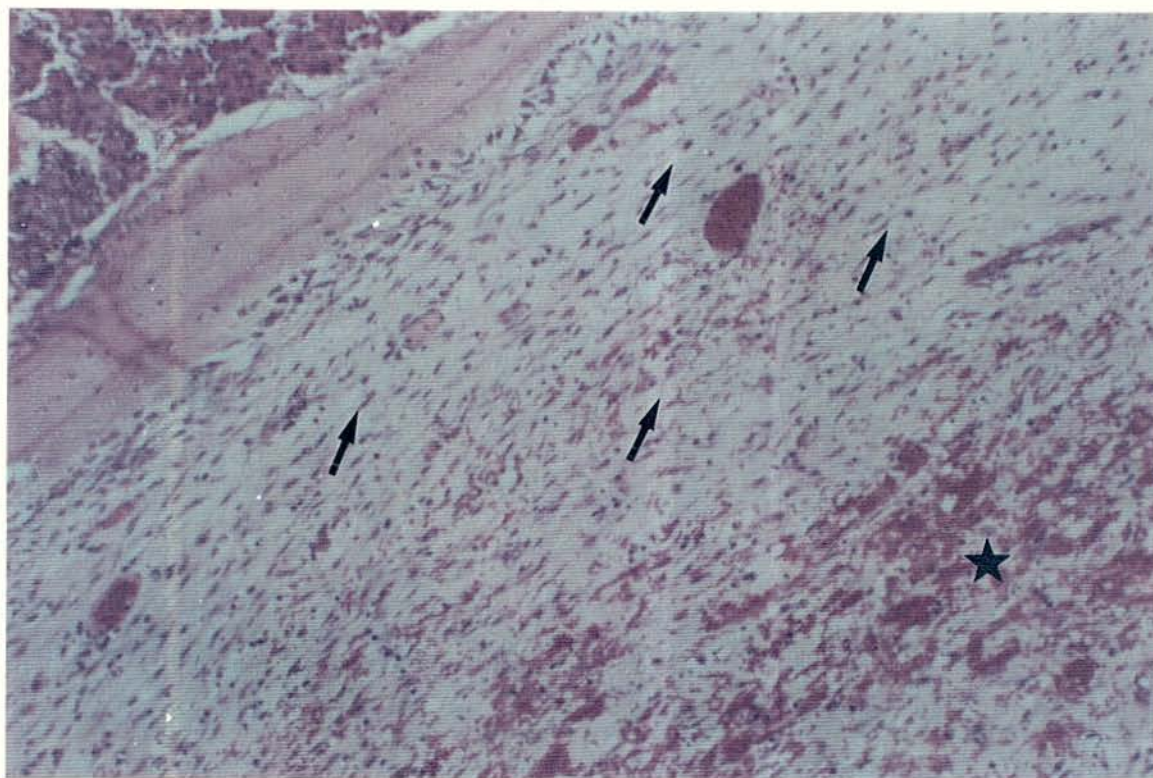


FIGURA 4 - GRUPO II (7 DIAS) Grande número de fibroblastos formando um tecido conjuntivo mais maduro(→), em substituição ao coágulo sanguíneo remanescente(★). HE 63X.

14 DIAS

GRUPO I: O alvéolo apresenta-se quase que totalmente preenchido por um tecido ósseo com diferentes graus de mineralização. A intensa atividade óssea pode ser notada pelo grande número de osteoblastos presentes. Há ainda a presença de coágulo desorganizado e tecido conjuntivo, entre a neoformação óssea (Figura 5).

GRUPO II: As mesmas características histológicas estão presentes neste grupo, quando comparamos com o grupo controle. A formação de tecido osteóide mostra largos espaços preenchidos por um tecido conjuntivo maduro. Há uma queda acentuada no número de fibroblastos, mas em algumas áreas observamos remanescentes de coágulo desorganizado (Figura 6).

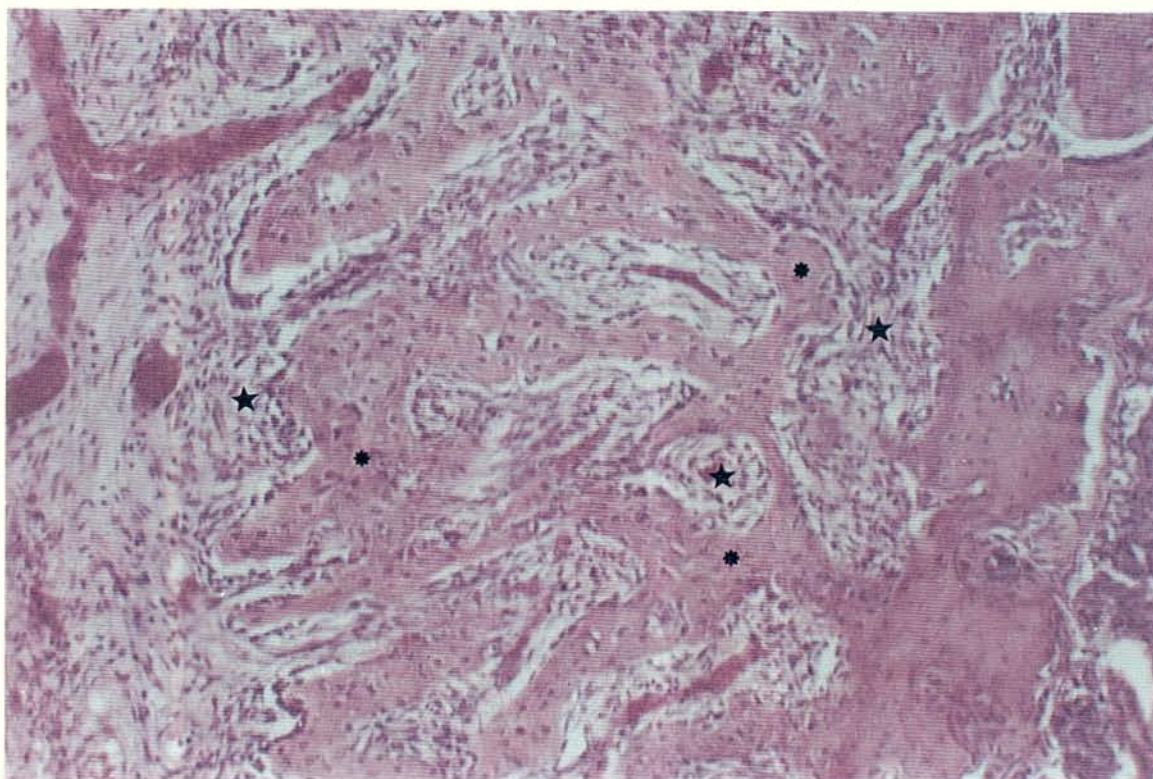


FIGURA 5 - GRUPO I (14 DIAS) Evidencia-se um tecido osteóide em formação(*), que gradualmente substitui os grandes espaços preenchidos por tecido conjuntivo(★). HE 63X.

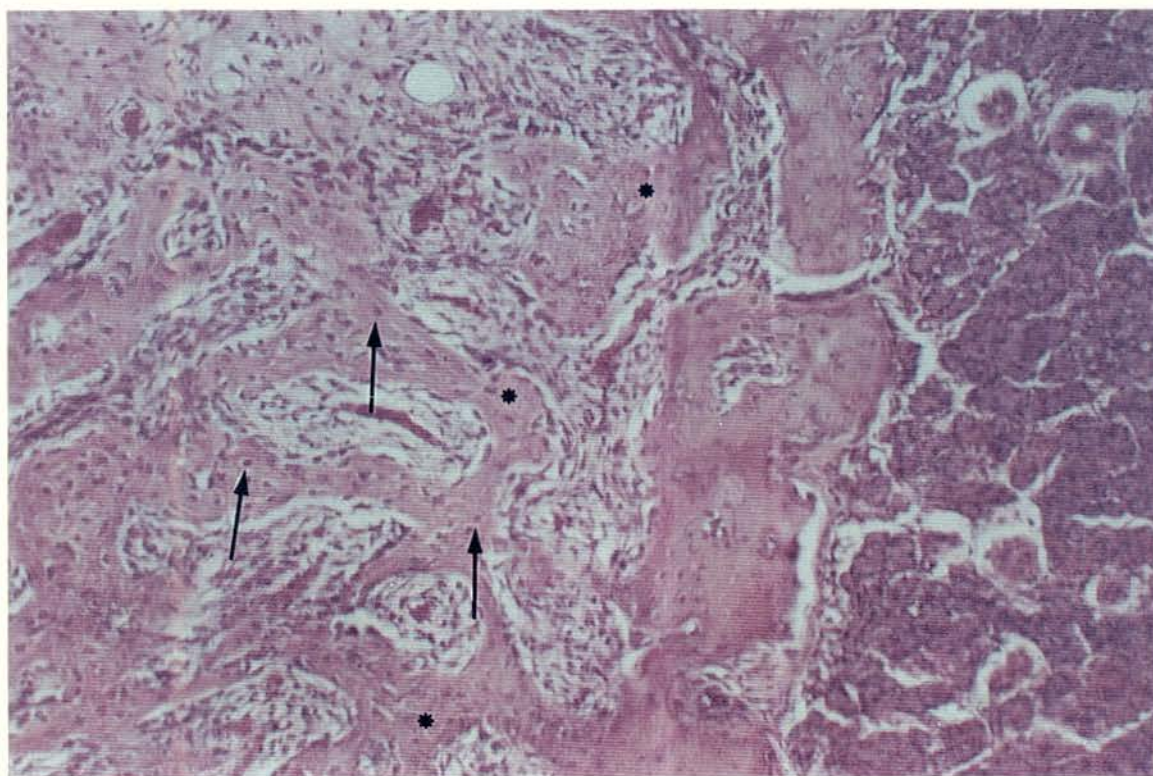


FIGURA 6 - GRUPO II (14 DIAS) Presença de grande número de osteoblastos(→) iniciando a formação de um tecido ósseo ainda imaturo e desorganizado(*), muito similar ao Grupo I. HE 63X.

21 DIAS

GRUPO I: Evidencia-se o alvéolo preenchido, em sua grande extensão, por um tecido ósseo mais denso e organizado. Em alguns sítios a formação óssea apresenta-se em forma de espículas, com espaços preenchidos por tecido conjuntivo e capilares neoformados. Caracteriza-se aqui, a fase de mineralização do alvéolo (Figura 7).

GRUPO II: Um tecido ósseo, mais denso e organizado, ocupa quase que a totalidade do alvéolo. Alguns espaços preenchidos por tecido conjuntivo, podem ser visualizados, entre as espículas ósseas neoformadas. Existe também capilares neoformados ao longo do alvéolo, assim como pequenos espaços com remanescentes de coágulo sanguíneo (Figura 8).

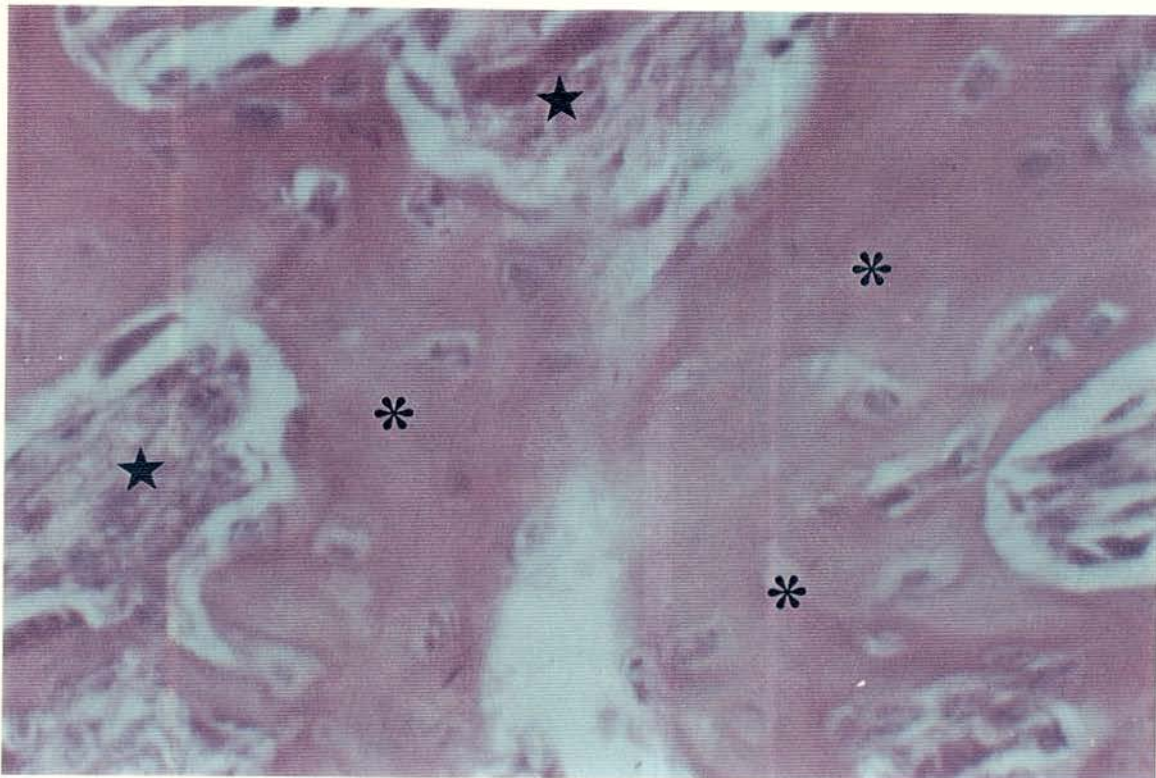


FIGURA 7 - GRUPO I (21 DIAS) O alvéolo encontra-se em grande parte, preenchido por um tecido ósseo mais maduro(*), porém nota-se ainda, espaços ocupados por tecido conjuntivo(★). HE 250X.

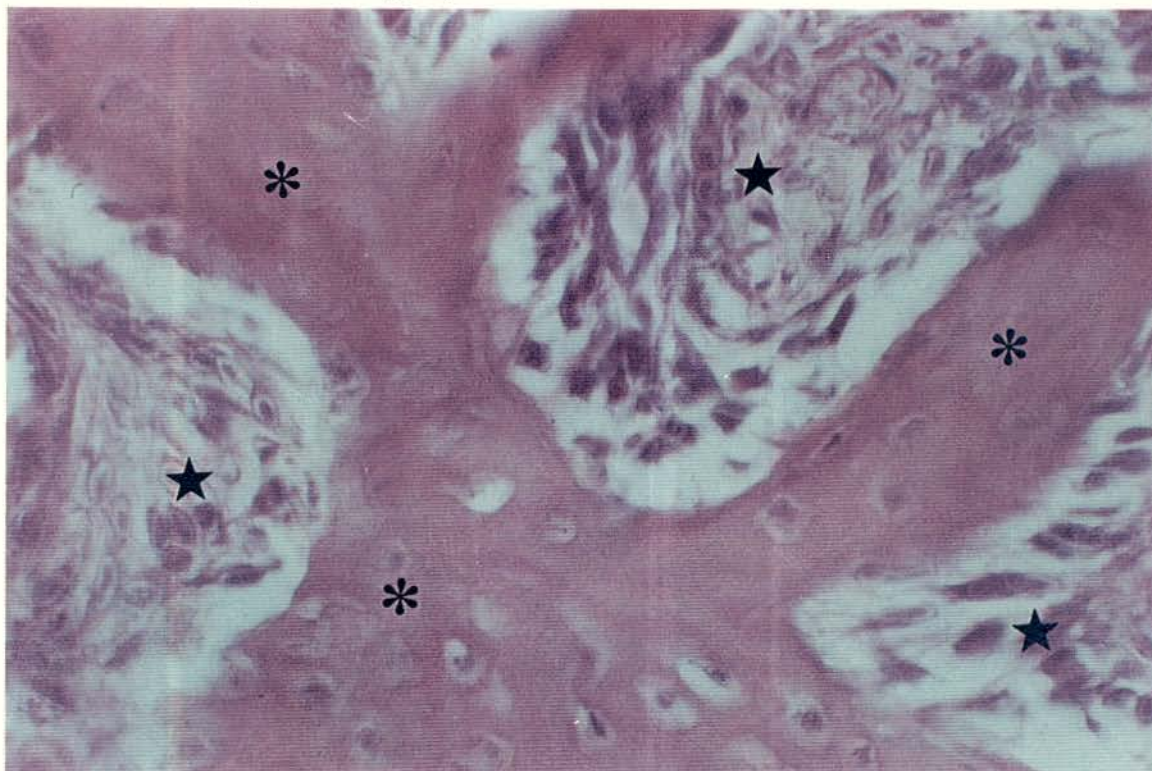


FIGURA 8 - GRUPO II (21 DIAS) Largas formações ósseas(*), com tecido conjuntivo presente nos espaços ainda não mineralizados(★). HE 250X.

6 DISCUSSÃO

A hipertensão tem desempenhado um papel importante na doença cardiovascular e cerebrovascular (Kannel & Stokes³⁷, 1985). Em populações de idades e sexos diferentes o risco de acidentes cardiovasculares está positivamente correlacionado com a hipertensão arterial. Mesmos aumentos pouco acentuados da pressão (Pressão arterial sistólica maior que 140mmHg e pressão arterial diastólica maior que 90mmHg) estão associados ao aumento de mortalidade.

Os mesmos autores ainda referem que as conseqüências determinadas pela hipertensão arterial, quer seja a hipertrofia ventricular esquerda, a insuficiência cardíaca congestiva (ICC) e a progressão aterosclerótica, podem conduzir a angina pectoris, infarto do miocárdio, arritmia cardíaca, morte súbita ou a graves sequelas em outros órgãos vitais. Contudo, metade de todos estes acidentes cardiovasculares verificam-se antes de quaisquer sinais de envolvimento de órgãos vitais, sendo assim, é importante iniciar a tempo uma terapia antihipertensiva eficaz.

Os primeiros antagonistas do cálcio foram introduzidos na prática clínica há mais de 25 anos. Até recentemente, esta classe terapêutica de compostos impôs-se no tratamento de hipertensão e da angina pectoris. Contudo, os perfis farmacocinéticos e terapêuticos dos primeiros antagonistas de cálcio apresentavam alguns problemas. Em particular, a necessidade de administrar-se doses diárias repetidas que pudessem garantir uma ação terapêutica adequada durante as 24 horas. Por outro lado, as variações de absorção podiam provocar uma falha nos efeitos esperados na utilização clínica (Abernethy et al.¹, 1988). Surgiram, então, novos compostos, como da família das diidropiridinas (nicardipina, nimodipina, felodipina, amlodipina e isradipina), com possibilidade de uma atividade terapêutica contínua, durante 24 horas, em uma única dose diária.

A isradipina (Lomir^R) é considerada como um dos mais recentes antagonistas dos canais de cálcio, com ação principal na musculatura lisa vascular, sendo agente antihipertensivo de grande valia no tratamento da hipertensão arterial; além disso, apresenta outras indicações clínicas como: angina pectoris, insuficiência cardíaca, antiaterogênico, antiarritmico, proteção dos

tecidos isquêmicos, diminuição da atividade uterina,
inibidor da agregação plaquetária^{12,26,29, 35,73,82,92}.

Dentre os trabalhos relatados na literatura observamos aumento significativo no interesse do estudo destas drogas em diversas patologias humanas, especialmente no que tange às suas ações principais, tanto no coração como na musculatura lisa arteriolar^{1,4,16,28,32,40,44,54,75,83,95,99}.

A utilização clínica destes fármacos como primeira linha de tratamento antihipertensivo têm sido recomendada por organismos internacionais (Soland⁸²,1990), apesar de alguns pesquisadores não concordarem com esta posição, por acreditarem na necessidade de maiores investigações a respeito^{36,38,60}.

Verificamos que a utilização clínica destas drogas apresenta excelente tolerabilidade, boa segurança, boa eficácia e baixos efeitos colaterais^{14,15,26,28,29,30,40,61,71,73,78,85,87,88}.

Hofer et al.³³ (1993) referiram, porém, que os antagonistas de cálcio podem ser bastante tóxicos, uma vez que o espectro de utilização destas drogas é alto e o potencial para várias morbidades e

mortalidade, crítico. Outro aspecto, que chama a atenção, foi a inexistência de antídotos específicos onde, na ocorrência de intoxicação por antagonistas de cálcio, os indivíduos deveriam receber cálcio endovenosamente.

A escolha de agentes simpaticomiméticos para tratamento nestes distúrbios causa controvérsia. Baseada na literatura, a utilização de adrenalina ou noradrenalina pode ser eficaz na melhoria da bradicardia, entretanto nenhum destes agentes é universalmente efetivo. Outra conduta possível, e talvez mais adequada, seria a utilização de agentes como o Bay K 8644, que possuem ações antagônicas destes bloqueadores dos canais de cálcio, melhorando as condições cardíacas e diminuindo a hipotensão arterial. No entanto, até o presente momento, estas drogas ainda estão sendo testadas experimentalmente. Assim sendo, pacientes com disfunção hepática ou renal que estão recebendo doses terapêuticas destes antagonistas de cálcio, devem ser monitorados por intervalos curtos de tempo, sob o risco de overdoses e consequentes efeitos tóxicos no organismo.

Rang & Dale⁶⁰ (1993) referiram que a utilização de bloqueadores de canais de cálcio têm sido recomendada com frequência em várias indicações

clínicas, porém têm sido feitas, até o momento, poucas referências da ação destas drogas na mineralização óssea, e menos estudadas ainda sobre o processo de reparo de feridas de extração dental.

Segundo Ritchie et al.⁶² (1994), os osteoclastos atuam na superfície mineralizada, aonde reabsorveriam a matriz óssea liberando cálcio dentro de uma área circunvizinha a estas células. Utilizando da isradipina e nifedipina em culturas de células enriquecidas de osteoclastos, esses autores observaram que estes fármacos poderiam se ligar aos canais de cálcio dos osteoclastos bloqueando-os, dando como resultado um aumento na concentração intracelular de cálcio e subseqüentemente diminuição da reabsorção óssea local.

Para Niccoli-Filho⁴⁹ (1991), aspectos de especial importância, na fase inicial do processo de reparo, estariam relacionados com a precocidade na gênese e maturação do tecido de granulação que substitui o coágulo sangüíneo, bem como com a maior proliferação osteoblástica e deposição de tecido osteóide junto as corticais alveolares. Considerando que a ação da isradipina sobre os osteoclastos afeta a função destas células, poderíamos supor a possibilidade

da alteração do metabolismo ósseo, uma vez que existe estreita correlação entre os osteoclastos e osteoblastos, bem como interferências na concentração extracelular de cálcio, matéria prima da formação osteogênica.

Vários trabalhos descreveram a interferência das diidropiridinas nos processos de função plaquetária, onde a isradipina foi a mais efetiva. Estes fármacos atuam no sentido de inibir a agregação plaquetária, fato esse comprovado por vários autores^{11,18,21,79,93,94,.} Sendo que a inibição da agregação plaquetária interferiria na organização do coágulo a se formar, e conseqüentemente na cronologia do reparo alveolar.

Além disso, outro dado importante, a ser considerado, seria a interferência destes fármacos sobre a proliferação vascular local, processo de suma importância para o perfeito desenvolvimento do processo de reparo. Sabendo-se que os antagonistas dos canais de cálcio, em especial os do grupo das diidropiridinas, causam o relaxamento das musculaturas arteriais e arteriolas dos vasos periféricos, evidentemente um melhor aporte sanguíneo na região alveolar incidiria positivamente sobre o processo de reparo.

As diferentes ações dos bloqueadores dos canais de cálcio - no metabolismo ósseo, na inibição da agregação plaquetária e no grau de proliferação vascular local - levou-nos a acreditar na possibilidade de alteração do processo de reparo alveolar. Entretanto, pela análise dos resultados obtidos no presente estudo, não detectamos diferenças histológicas significantes, tanto na cronologia, quanto na qualidade do processo de reparo alveolar em feridas de extração dental em ratos, entre os períodos estudados, com a utilização de isradipina (Lomir^R), na dose de 2,5 mg/Kg.

Devemos considerar que parte destes resultados seriam decorrentes das boas condições fisiológicas dos animais experimentais, visto que os mesmos não apresentavam nenhuma alteração hemodinâmica ou eletrofisiológica como hipertensão, angina pectoris, aterosclerose, ou arritmias, que poderiam contribuir para possíveis alterações na qualidade e/ou cronologia de reparo.

Aliás; Triggle⁸⁶ (1992) demonstrou que a seletividade de ação dos antagonistas de cálcio, depende de um grande número de fatores, dentre eles o estado patológico do tecido.

Slonim et al.⁷⁹ (1991) observaram que pacientes hipertensos apresentavam hematócrito mais elevado e maior concentração de fibrinogênio, o que tornam o sangue mais viscoso, e mais propenso a eventos trombóticos.

Outro aspecto a ser discutido refere-se ao complexo envolvimento hormonal no processo de reparo. Segundo Guyton²⁷ (1989) um fator que diminua a concentração de cálcio no líquido extracelular, pode provocar a hiperatividade das glândulas paratireóides com aumento consequente do paratormônio, o qual atuaria principalmente sobre os osteoclastos, determinando aumento na reabsorção óssea.

É conhecido que a administração de paratormônio (Russo et al.⁶⁷, 1969), glicocorticóides (Abreu², 1970; Sanches et al.⁶⁸, 1975) e contraceptivos (Carvalho & Okamoto¹⁰, 1981) retardam a cronologia do processo de reparo alveolar. Já a administração de bloqueadores de canais de cálcio pode interferir na secreção hormonal, tal como na liberação de insulina (Katzung³⁸, 1994), de aldosterona (Nyska et al.⁵⁰, 1994), de adrenocorticotrofinas (Le Beau & Mason⁴¹, 1994; Nyska et al.⁵⁰, 1994), entre outros.

Sendo assim, a interrelação entre a ação dos bloqueadores dos canais de cálcio e a secreção hormonal, deveria refletir-se no processo de reparo. Entretanto, pelas observações histológicas no presente trabalho, a isradipina na proporção de 2,5 mg por quilograma corpóreo, administrada em uma única dose, aparentemente não produziu efeitos sobre a secreção hormonal que resultassem na alteração da cronologia ou na qualidade do processo de reparo alveolar.

Deve-se salientar também que os mecanismos de regulação da reabsorção e formação óssea permanecem desconhecidos. Certas doenças, tais como a osteoporose e a doença de Paget, decorrem do desequilíbrio entre a formação e reabsorção óssea. Muitas classes de drogas como o próprio paratormônio, fatores de crescimento, fator de necrose tumoral e citocinas (interleucina) têm sido estudados na tentativa de se compreender o processo de reabsorção óssea (Ritchie⁶², 1994). O uso dos bloqueadores dos canais de cálcio deverá, com certeza, contribuir para o melhor conhecimento dos mecanismos acima mencionados.

Atualmente vem sendo estudadas as possibilidades de compensação das indicações clínicas

específicas, em pacientes após a administração dos bloqueadores dos canais de cálcio.

Soland⁸² (1990) relatou que a isradipina preserva a função cardíaca e não tem nenhum efeito negativo na bioquímica do sangue. Gleerup & Winther²¹ (1991) relataram o possível papel protetor da isradipina em doenças tromboembólicas, uma vez que o fármaco aumenta a atividade fibrinolítico e decresce a agregação plaquetária.

Cignarella et al.¹¹ (1994) citaram que o metabolismo de cálcio parece estar alterado em pacientes com hipertensão arterial, a qual representa um importante fator de risco para acidentes trombóticos, e que a utilização de antagonistas dos canais de cálcio, do grupo das diidropiridinas, interfere neste metabolismo, reduzindo os níveis de agentes pró-trombóticos, como o tromboxano e ácidos graxos livres.

Alta concentração de fibrinogênio e elevação do hematócrito, dentre outras alterações das condições clínicas do paciente, resultaram, conforme relatado por Slonim et al.⁷⁹ (1991), no favorecimento

do mecanismo de coagulação sanguínea, facilitando, desta forma, a fase inicial do processo de reparo.

Assim sendo, podemos inferir em relação ao processo de reparo alveolar, que os bloqueadores dos canais de cálcio, possuem ações compensadoras em pacientes com problemas clínicos limitantes. Uma vez que, enquanto a diminuição da agregação plaquetária favoreceria um retardo no processo de reparo, a inibição da reabsorção óssea, através dos osteoclastos, facilitaria este processo. Consequentemente a administração destes fármacos causaria pouca alteração no processo de reparo.

Kalant & Roschlau³⁶ (1991), Katzung³⁸ (1994) e Rang & Dale⁶⁰ (1993) afirmam que outros efeitos dos inibidores de canais de cálcio no homem ou em animais experimentais, além daqueles verificados no sistema cardiovascular são, relativamente, sem importância. No entanto o aumento de utilização destas drogas em diversas patologias, impõe a necessidade de estudos mais aprofundados de seus efeitos secundários, tanto para a área médica quanto para a área odontológica.

Um aspecto muito importante a ser abordado em futuros trabalhos, seria a avaliação da ação destas

drogas em animais hipertensos, submetidos a administração constante e prolongada. Desta maneira, poderíamos constatar e comparar as alterações da cronologia e qualidade do processo de reparo com o presente trabalho. Este fator merece especial atenção, uma vez que os indivíduos que recebem esta medicação necessitam de dose de manutenção, ministrada num tempo bastante longo.

Particular interesse no campo odontológico é o fato de termos possíveis efeitos colaterais indesejáveis sobre a mucosa gengival. Segundo Nyska et al.⁵⁰ (1994), a hiperplasia gengival causada pelos antagonistas de cálcio, é devida a um aumento na concentração de testosterona, desencadeado pela inibição da produção de aldosterona e subsequente hiperplasia da camada glomerulosa da glândula adrenal. Estes dados merecem muita atenção, haja vista que a hiperplasia gengival causada por agentes terapêuticos somente é conhecida em pacientes tratados com fenilhidantoína e/ou ciclosporina.

Le Beau & Mason⁴¹ (1994) não detectaram aumento na produção de corticotrofinas (ACTH) com a utilização de antagonistas de cálcio, como verapamil e nifedipina. Uma vez que o ACTH é o responsável pelo

aumento de testosterona na hipótese proposta por Nyska et al.⁵⁰(1994), existe a necessidade de novas pesquisas a fim de se verificar a possibilidade de hiperplasia gengival com o uso clínico de inibidores dos canais de cálcio.

A utilização destas drogas em tratamentos prolongados, em concentrações variadas e em espécimens de animais portadores de alteração hemodinâmica (hipertensão) são questões a serem desenvolvidas para melhor compreensão da presente pesquisa. De grande utilidade será ainda, a execução de análises histoquímicas específicas para determinação iônica de cálcio, a fim de se obter maiores subsídios no entendimento dos bloqueadores dos canais de cálcio sobre o processo de reparo alveolar.

7 CONCLUSÃO

Embasados nos materiais e métodos utilizados e nos resultados obtidos, julgamos concluir que, em ratos:

O bloqueador de canais de cálcio, isradipina (Lomir^R), na proporção de 2,5 mg por quilograma de peso corpóreo, não afetou nem a cronologia nem a qualidade do processo de reparo alveolar em feridas de extração dentária.

8 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1 ABERNETHY, D. R., GUTKOWSKA, J., LAMBERT, M. D.
Amlodipine in elderly hypertensive patients:
pharmacokinetics and pharmacodynamics. *J.*
Cardiovasc. Pharmacol., v.12, p.S67-S71, 1988.
- 2 ABREU, E.M. *Reparação alveolar em cães: estudo
clínico, radiográfico e histopatológico em
condições normais e sob ação hormonal.* Piracicaba,
1970. 74p. Tese(Doutorado em Ciências) - Faculdade
de Odontologia da Universidade Estadual de
Campinas.
- 3 AIRES, M.M. et al. *Fisiologia.* Rio de Janeiro:
Guanabara Koogan, 1991. 795p.
- 4 AMBROSIANI, E., BORGUI, C. Calcium channel
antagonists in hipertension. *Am. J. Hypertension*,
v.2, p.905-35, 1989.
- 5 AMLER, M. H. Pathogenesis of disturbed extraction
wound. *J. Oral Surg.*, v.31, p.666-74, 1973.

- 6 AMLER, M. H. The time sequence of tissue regeneration in human extraction wounds. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol.*, v.27, p.309-18, 1969.
- 7 BEUBLER, E. Pharmakotherapie des Kopschmerzes unter besonderer Berücksichtigung der Migrane. *Wien. Med. Wochenschr.*, v.144, p.100-1, 1994.
- 8 BODE, H.P. et al. Spontaneous calcium oscillations in clonal endocrine pancreatic glucagon-secreting cells. *Bioch. Biophys. Res. Commun.*, v.205, p.435-40, 1994.
- 9 BOLTON, T.B. Mechanisms of action of transmitters and other substances on smooth muscle. *Physiol. Rev.* v.59, p.606-718, 1979.
- 10 CARVALHO, A. C. P., OKAMOTO, T. Estudo preliminar sobre os efeitos de anticonceptivo no processo de reparo em feridas de extração dental em ratos. *Ars Cvrandi Odontol.*, v.8, p.60-3, 1981.
- 11 CIGNARELLA, A. et. al. Antithrombotic activity of nicardipine in spontaneously hypertensive rats. *Pharmacological Research*, v.30, p.273-80, 1994.

- 12 COLUCCI, W.S. Usefulness of calcium antagonists for congestive heart failure. *Am. J. Cardiol.*, v.59, p.52B-58B, 1987.
- 13 CURRIE, P., SALTISSE, S. Isradipine therapy in chronic stable angina pectoris: comparison with nifedipine. *Eur. Heart J.*, v.12, p.807-12, 1991.
- 14 DAHLOF, B. Hemodynamic response, safety and efficacy of isradipine in the treatment of essential hypertension. *Am. J. Med.*, v.86, p.19-26, 1989.
- 15 DAHLOF, B. et al. The long-term effect of isradipine in pindolol-treated patients. *J. Hypertens-Suppl.*, v.5, p.S567-70, 1987
- 16 EDOUARD, A. et al. The use of calcium antagonists to treat intra-operative hypertension: evaluation of efficacy and safety of a new dihydropyridine derivative, intravenous isradipine, during abdominal surgery. *Eur. J. Anaesthesiol.*, v.8, p.351-8, 1991.
- 17 EULER, H. Die Heilung von extraktionswunden. *Dtsch. Mschr. Zahnk.*, v.41, p.685-9, 1923.

- 18 FETKOVSKA, N. et al. Platelet activating effect of low-density lipoprotein and its reversal by isradipine. *Am. J. Hypertens.*, v.4, p.175S-7S, 1991.

- 19 FLECKENSTEIN, J. A. et al. Zum Wirkungsmechanismus neuartiger Koronardilatoren mit gleichzeitig Sauerstoff-einsparenden Myokard-Effekten, Prenylamin und Iproveratil 2. Teil. *Z. Kreislaufforsch*, v.56, p.839-53, 1967.

- 20 FLEISCHMANN, J. Calcium channel antagonists in the treatment of interstitial cystitis. *Urol. Clin. North Am.*, v.21, p.107-11, 1994.

- 21 GLEERUP, G., WINTHER, K. Decreased fibrinolytic activity and increased platelet function in hypertension: possible influence of calcium antagonism. *Am. J. Hypertens.*, v.2, p.168S-71S, 1991.

- 22 GOODMAN, L. S., GILMAN, A. G. *The pharmacological basis of Therapeutics*. 8.ed. New York: Pergamon, 1990. 1811p.

- 23 GOSUEN, L. C., et al. Processo de reparo em ferida de extração dental após tiroparatiroidectomia: estudo histológico em ratos. *Rev. Bras. Pesq. Med. Biol.*, v.5, p.229-35, 1972.
- 24 GRANDINI, S. A., MIGLIORINI, R. H., OKAMOTO, T. Processo de reparo em feridas de extração dental em ratos com diabete aloxônico: estudo histológico. *Bol. Fac. Farm. Odontol. Ribeirão Preto*, v.7, p.41-71, 1970.
- 25 GREEN, K., CHEEKS, L., HULL, D.S. Effects of calcium channel blockers on rabbit corneal endothelial function. *Curr. Eye Res.*, v.13, p.401-8, 1994.
- 26 GREENBERG, B., SIEMIENCZUCK, D., BROUDY, D. Hemodynamic effects of PN 200-110 (isradipine) in congestive heart failure. *Am. J. Cardiol.*, v.59, p.70B-74B, 1987.
- 27 GUYTON, A. C. *Tratado de Fisiologia Médica*. 7.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1989. 830p.
- 28 HAMILTON, B.P. Treatment of essential hypertension with PN 200-110 (isradipine). *Am. J. Cardiol.*, v.59, p.141B-145B, 1987.

- 29 HANDLER, C.E. et al. Comparison of isradipine and nifedipine in chronic stable angina. *Int. J. Cardiol.*, v.18, p.15-26, 1988.
- 30 HANSON, L., DAHLOF, B. Antihypertensive effect of new dihydropyridine calcium antagonist, PN 200-110 (isradipine) combined with pindolol. *Am. J. Cardiol.*, v.59, p.137B-140B, 1987.
- 31 HEIDER, J.G. et al. Anti-atherogenic activity of the calcium channel blocker isradipine (PN 200-110): a novel effect on matrix synthesis independent of calcium channel blockade. *Transplant. Proc.*, v.19, p.96-101, 1987.
- 32 HOF, R.P., SALZMANN, R., SIEGL, H. Selective effects of PN 200-110 (isradipine) on the peripheral circulation and the hearth. *Am. J. Cardiol.*, v.59, p.30B-6B, 1987.
- 33 HOFER, C.A., SMITH, J.K., TENHOLDER, M.F. Verapamil intoxication: a literature review of overdoses and discussion of therapeutic options. *Am. J. Med.*, v.95, p.431-8, 1993.

- 34 HUGUES, F.C., MUNERA, Y., LE-JEUNNE, C. Hypotensions orthostatiques medicamenteuses. *Rev. Med. Interne.*, v.13, p.465-70, 1992.
- 35 INGEMARSSON, I. et al. Effects of isradipine, a new calcium antagonist, on postpartum uterine activity. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.*, v.68, p.725-30, 1989.
- 36 KALANT, H., ROSCHLAU, W.H.E. *Princípios de Farmacologia Médica*. 5.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1991. p.302-4.
- 37 KANNEL, W.B., STOKES, J. Hypertension as a cardiovascular risk factor. In: *Handbook of Hypertension*. v. 6. *Epidemiology of Hypertension*. Paris: Elsevier, 1985.
- 38 KATZUNG, B.G. *Farmacologia Básica & Clínica*. 5.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1994. p.128-31.
- 39 KOHLHARDT, M. et al. Differentiation of the transmembrane Na and Ca channels in mammalian cardiac fibres by the use of specific inhibitors. *Pflugers Arch.* v.335, p.309-22, 1972.

- 40 LAURENT, S., BILLAUD, E., KREFT-JAIS, C.
Antagonistes calciques et hypertension
arterielle. *Therapie.*, v.48, p.659-64, 1993.
- 41 LE BEAU, A.P., MASON, D.R. The effects of a
chemically diverse range of calcium channel
antagonists on the AVP-stimulated ACTH response
in ovine corticotrophs. *Cell Calcium.*, v.16,
p.47-58, 1994.
- 42 LEPPERT, J. et al. The effect of isradipine, a new
calcium channel antagonists, in patients with
primary Raynaud's phenomenon: a single-blind dose
response study. *Cardiovasc. Drugs Ther.*, v.3,
p.397-401, 1989.
- 43 LIMA, D.R. *Manual de Farmacologia Clínica:
terapêutica e toxicológica*. 2.ed. Rio de Janeiro:
Guanabara Koogan, 1993, p.133-235.
- 44 LUSCHER, T.F. & WAEBER, B. Calcium antagonists as
first-line therapy in hypertension: results of
the Swiss isradipine study. *J Cardiovasc.
Pharmacol.*, v.18, p.S1-S3, 1991.

- 45 Mc GRAFTH, B.P. NEWMAN, R. OLDER, P. Hemodynamic study of short- and long-term isradipine treatment in patients with chronic ischemia congestive heart failure. *Am. J. Med.*, v.86, p.75-80, 1989.
- 46 MOSER, M. Calcium entry blockers for systemic hypertension. *Am. J. Cardiol.*, v.59, p.115A-121A, 1987.
- 47 NAYLER, W.G. Calcium exchange in cardiac muscle: a basic mechanism of drug action. *Am. Heart J.*, v.73, p.379-91, 1967.
- 48 NAYLER, W.G., et al. Fundamental mechanisms of action of calcium antagonists in myorcardial ischemia. *Am. J. Cardiol.*, v.59, p.75B-83B, 1987.
- 49 NICCOLI-FILHO, W.D. *Efeitos dos raios laser tipo hélio-neônio(He-Ne) no processo de reparo em feridas de extração dental: estudo histológico em ratos.* Araçatuba, 1991, 56p., Tese(Doutorado em Odontologia) - Faculdade de Odontologia, Campus de Araçatuba, Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho".

- 50 NYSKA, A. et al. Gingival hyperplasia induced by calcium channel blockers: mode of action. *Med. Hypotheses.*, v.43, p.115-8, 1994.
- 51 OKAMOTO, T. *Estudo histoquímico da reatividade do tecido conjuntivo alveolar após extrações dentais*. Araçatuba, 1964. 53p., Tese (Doutorado em Ciências) Faculdade de Farmácia e Odontologia de Araçatuba.
- 52 OKAMOTO, T, RUSSO, M. C. Wound healing following tooth extraction: histochemical study in rats. *Rev. Fac. Odontol. Araçatuba*, v.2, p.153-69, 1973.
- 53 OKAMOTO, T. et al. Implante de Boplant em alvéolos dentais: estudo histológico em ratos. *Rev. Fac. Odontol. Araçatuba*, v.3, p.13-21, 1974.
- 54 OPIE, L.H. Calcium channel antagonists. Part 3. Use and comparative efficacy in hypertension and supraventricular arrhythmias: minor indications. *Cardiovasc. Drugs Ther.*,v.1, p.625-56, 1988.

- 55 OPIE, L.H. Calcium channel antagonists. Part 5. Second-generation agents. *Cardiovasc. Drugs Ther.*, v.2, p.191-203, 1988.
- 56 OREKHOV, A.N. et al. Cardiovascular drugs and atherosclerosis: effects of calcium antagonists, beta-blockers, and nitrates on atherosclerotic characteristics of human aortic cells. *J. Cardiovasc. Pharmacol.*, v.12, p.S66-S8, 1988.
- 57 PANI, L. et al. Calcium receptor antagonists modify cocaine effects in the central nervous system differently. *Eur. J. Pharmacol.*, v.190, p.217-21, 1990.
- 58 PARKER, J.O., ENJALBERT, M., BERNSTEIN, V. Efficacy of the calcium antagonist isradipine in angina pectoris. *Cardiovasc. Drugs Ther.*, v.1, p.661-4, 1988.
- 59 RADDINO, R. et al. Effects of calcium entry blockers not connected with calcium channels inhibition. *Gen. Pharmac.*, v.18, p.431-6, 1987.

- 60 RANG, H.P., DALE, M.M. *Farmacologia*. 2.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1993. p.211-4.
- 61 RICHARDSON, C.M. et al. Novel pharmacological sensitivity of the presynaptic calcium channels controlling acetylcholine release in skate electric organ. *J. Neurochem.*, v.64, p.944-7, 1995.
- 62 RITCHIE, C.K., MAERCKLEIN, P.B., FITZPATRICK, L.A. Direct effect of calcium antagonists on osteoclast function: alterations in bone reabsorption and intracellular concentrations. *Endocrinology*, v.135, p.996-1003, 1994.
- 63 ROCHA-GONÇALVES, F. et al. First clinical experience with isradipine in the treatment of hypertension in Portugal. *J. Cardiovasc. Pharmacol.*, v.18, p.54-6, 1991.
- 64 RODEHEFFER, R.J. et al. Controlled double-blind trial of nifedipine in the treatment of Raynaud's phenomenon. *N. Engl. J. Med.*, v.308, p.880-3, 1983.

- 65 ROUGIER, O. et al. Existence and role of a slow inward current during the frog atrial action potential. *Plügers Arch.*, v.308, p.91-110, 1969.
- 66 RÜEGG, P.C., NELSON, D.J. Safety and efficacy of isradipine, alone and in combination, in the treatment of angina pectoris. *Am. J. Med.*, v.86, p.70-4, 1989.
- 67 RUSSO, M. C., OKAMOTO, T., SANTOS-PINTO, R. Parathormone effect on the healing of extraction wounds in rat: histologycal study. *Bull. Tokio Dent. Coll.*, v.10, p.12-8, 1969.
- 68 SANCHES, M.G., OKAMOTO, T., CARVALHO, A.C.P. Efeitos da prednisolona no processo de reparo em feridas de extração dental: estudo histológico em ratos. *Rev. Fac. Odontol. Araçatuba*, v.4, p.195-205, 1975.
- 69 SANCHES, M.G., OKAMOTO, T., CARVALHO, A.C.P. Processo de reparo em feridas de extração dental após implante de osso anorgânico: estudo histológico em ratos. *Rev. Fac. Odontol. Araçatuba*, v.1, p.83-9, 1972.

- 70 SANTOS-PINTO, R., OKAMOTO, T., CASTRO, A. L.
Pharmacological effect of nandrolone
phenylpropionate on the healing of dental
extractions wounds: a histological investigation
in rats. *J. Nihon Univ. Sch. Dent.*, v.12, p.57-
61, 1970.
- 71 SAUTER, A., RUDIN, M. Calcium antagonists for
reduction of brain damage in stroke. *J.*
Cardiovasc. Pharmacol., v.15, p.S43-7, 1990.
- 72 SAUTER, A., RUDIN, M. Treatment of hypertension with
isradipine reduces infarct size following stroke
in laboratory animals. *Am. J. Med.*, v.86, p.130-
3, 1989.
- 73 SAUTER, A. RUDIN, M., WIEDERHOLD, K.H. Reduction of
neural damage in irreversible cerebral ischemia
by calcium antagonists. *Neurochem. Pathol.*, v.9,
p.211-36, 1988.
- 74 SCARPA, A., CARAFOLI, E. (Ed.) Calcium transport and
cell function. *Ann. N. Y. Acad. Sc.*, v.307, p.1-
655, 1978.

- 75 SCHACHTER, M. Isradipine. *J. Clin. Pharm. Ther.*, v.16, p.79-91, 1991.
- 76 SCHRAMM, M. et al. Novel dihydropyridines with positive inotropic action through activation of Ca^{+2} channels. *Nature*, v.303, p.535-53, 1983.
- 77 SILVA, E.M.M. *Estudo comparativo dos efeitos de esteróides com atividade androgênica, progestacional e anabolizante sobre a cronologia do processo de reparo em feridas de extração dental: estudo histológico em ratos*. Araçatuba, 1984. 47p., Dissertação (Mestrado em Cirurgia Buco Maxilo-Facial) - Faculdade de Odontologia, Campus de Araçatuba, Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho".
- 78 SINZINGER, H. et al. Isradipine improves platelet function in hypertensives. *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, v.42, p.43-6, 1992.
- 79 SLONIM, A., PARAN, E., CRISTAL, N. Effect of isradipine on factors affecting blood viscosity. *Am. J. Hypertens.*, v.4, p.172S-4S, 1991.

- 80 SMITH, C. S., Mc KENDRY, R. J. R. Controlled trial of nifedipine in the treatment of Raynaud's phenomenon. *Lancet.*, v.2, p.1299-301, 1982.
- 81 SNYDER, S.H., REYNOLDS, I.J. Calcium antagonist drugs: receptor interactions that clarify therapeutic effects. *N. Engl. J. Med.*, v.313, p.995-1002, 1985.
- 82 SOLAND, S.X. Review of the international literature on isradipine in hypertension (Lomir/Dynacirc). *Cor.Vasa*, v.32, p.61-72, 1990.
- 83 STAESSEN, J. et al. Effects of the new calcium entry blocker isradipine (PN 200-110) in essential hypertension. *J. Cardiovasc. Pharmacol.*, v.13, p.271-6, 1989.
- 84 TALWAR, D., JINDAL, S.K. Effect of calcium channel antagonists on cholinergic bronchial responsiveness in asthma. *J. Assoc. Physicians India.*, v.41, p.279-80, 1993.

- 85 TAYLOR, S.H. et al. Efficacy of a new calcium antagonist PN 200-110 (isradipine) in angina pectoris. *Am. J. Cardiol.*, v.59, p.123B-129B, 1987.
- 86 TRIGGLE, D.J. Calcium-channel antagonists: mechanisms of action, vascular selectivities, and clinical relevance. *Cleve. Clin. J. Med.*, v.59, p.617-27, 1992.
- 87 TRIGGLE, D.J., SWAMY, V.C. Pharmacology of agents that affect calcium: agonist and antagonists. *Chest*, v.78, p.174-9, 1980.
- 88 TSE, F.L., JAFFE, S.M. Pharmacokinetics of PN 200-110 (isradipine), a new calcium antagonist, after oral administration in man. *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, v.32, p.361-5, 1987.
- 89 TSIEN, R.W. et al. Multiple types of calcium channel in excitable cells. *Soc. Gen. Physiol. Ser.*, v.41, p.167-187, 1987.

- 90 UEHARA, Y. et al. New dihydropyridine calcium channel antagonist, pranidipine, attenuates hypertensive renal injury in Dahl salt-sensitive rats. *J. Cardiovasc. Pharmacol.*, v.23, p.970-9, 1994.
- 91 WEINER, D.A. Calcium channel blockers. *Med. Clin. North Am.*, v.72, p.83-115, 1988.
- 92 WEINSTEIN, D., HEIDER, J. G. Antiatherogenic properties of calcium antagonists. *Am. J. Cardiol.*, v.59, p.163B-172B, 1987.
- 93 WEISS, K. Kalziumantagonisten: antiatherosklerotische Wirkung durch Beeinflussung des Prostaglandinsystems. *Wien. Klin. Wochenschr.*, v.100, p.718-20, 1988.
- 94 WEISS, K. et al. Isradipine: a potent calcium blocker with beneficial effects on platelet function and vascular prostacyclin production. *Thromb. Res.*, v.54, p.311-7, 1989.
- 95 WINER, N. et al. Evaluation of isradipine (PN 200-110) in mild to moderate hypertension. *Clin. Pharmacol. Ther.*, v.42, p.442-8, 1987.

- 96 WIDIMSKY, J. Isradipine (Lomir^R) in the treatment of hypertension. *Cor Vasa*, v.32, p.1, 1990.
- 97 YEDINAK, K.C. Use of calcium channel antagonists for cardiovascular disease. *Am. Pharm.*, v.NS33, p.49-64, 1993.
- 98 ZACNY, J.P., YAJNIK, S. Effects of calcium channel inhibitors on ethanol effects and pharmacokinetics in healthy volunteers. *Alcohol.*, v.10, p.505-9, 1993.
- 99 ZANCHETTI, A. A role of calcium antagonists in systemic hypertension. *Am. J. Cardiol.*, v.59, p.130B-136B, 1987.
- 100 ZUBKOVA, S.T., KOSTIUK, E.P., BULAT, O.V. Vliianie antagonistov kaltsiia na pokazateli gemodinamiki i sekretornuiu aktivnost podzheludochnoi zhelezy pri sakharnom diabete. *Fiziol. Zh.*, v.39, p.29-34, 1993.

AMORIM, J.B.O. *Efeitos da Isradipina (Lomir^R), agente inibidor de canais de cálcio, no processo de reparo em feridas de extração dental: Estudo histológico em ratos*. São José dos Campos, 1995, 78p., Dissertação (mestrado em Odontologia) - Faculdade de Odontologia, Campus de São José dos Campos, Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho" - UNESP.

RESUMO

Com a finalidade de analisar os efeitos da Isradipina, recente bloqueador dos canais de cálcio lançado no mercado, no processo de reparo em feridas de extração dental, foram utilizados 48 ratos albinos. Estes animais foram divididos em dois grupos. Os animais do grupo I serviram de controle e, os do grupo II, em seguida à extração dental receberam, por via intraperitonal, 2,5 mg/Kg de isradipina (Lomir/Sandoz Pharma) em dose única. De cada grupo, foram sacrificados 4 animais, após 3, 7, 14 e 21 dias pós-operatórios. Os espécimes obtidos foram fixados, descalcificados e incluídos em parafina. Os cortes foram corados pela hematoxilina e eosina para o estudo morfológico.

Com base nos resultados obtidos, concluímos que a isradipina, não afetou a cronologia nem a qualidade do processo de reparo alveolar em feridas de extração dental, em ratos.

Palavras-chave: Canais de cálcio; Bloqueadores dos canais de cálcio; diidropiridinas; cicatrização de feridas.

AMORIM, J.B.O. *Effects of Isradipine (Lomir^R), calcium channels Blockers agent, on wound healing in dental extraction: A histological study in rats.* São José dos Campos, 1995, 78p., Dissertação (Mestrado em Odontologia) - Faculdade de Odontologia de São José dos Campos, Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho"

ABSTRACTS

In order to make a histological evaluation of the dental alveolus wound healing in presence of the Isradipine (Lomir/Sandoz Pharma), the new calcium channels blockers, forty-eight albino rats were utilized. These animals were divided in two groups. The animals of group I were considered as control; in group II, after the dental extractions the rats received intraperitoneal injections of 2,5 mg/Kg of isradipine, administered a single dose.

From each group of animals were sacrificed at 3, 7, 14 and 21 post-operative days. The pieces were fixed, descalcified and embedded in paraffin. The blocks thus obtained were cut at 6 micrometers thick and sections were stained with hematoxylin and eosin for morphological study.

According to the results obtained it was verified that the treated animals did not alter of wound healing after dental extractions.

Key-Words: Calcium channels; Calcium channels blockers; Dihydropiridines; Wound Healing.

Autorizo a reprodução do trabalho

São José dos Campos, 7 de abril de 1995.



Handwritten signature of José Benedito Oliveira Amorim, featuring a large, stylized circular flourish.

José Benedito Oliveira Amorim