

CARINE MARKUS CARVALHO

**AVALIAÇÃO DO PROCESSO DE OSTEOINTEGRAÇÃO DE IMPLANTES
DENTÁRIOS EM ANIMAIS OSTEOPÊNICOS**

**PROGRAMA INTEGRADO DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ODONTOLOGIA
UNIVERSIDADE FEDERAL DA PARAÍBA
UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA**

**JOÃO PESSOA
2008**

CARINE MARKUS CARVALHO

**AVALIAÇÃO DO PROCESSO DE OSTEOINTEGRAÇÃO DE IMPLANTES
DENTÁRIOS EM ANIMAIS OSTEOPÊNICOS**

Relatório de Pesquisa baseado na Tese de Doutorado apresentada à UFPB e UFBA como parte dos requisitos para obtenção do título de Doutor em Odontologia.

Orientador: Prof. Dr. Lino João da Costa

Orientadora: Profa. Dra. Cláudia Roberta Leite Vieira de Figueiredo

**JOÃO PESSOA
2008**

RESUMO

O presente estudo objetivou avaliar a neoformação óssea após a inserção de implantes de titânio em animais saudáveis e osteopênicos, através de análise histológica e teste biomecânico de torque reverso. A amostra foi composta por 30 coelhas, Nova Zelândia, que foram divididas em grupo experimental (n=15), submetido à ovariectomia e grupo controle (n=15), submetido a cirurgia simulatória. Decorridos 120 dias, foram inseridos, na porção medial de ambas as tíbias, implantes de titânio medindo 2.0mm x 4.0mm. Os grupos controle e experimental foram subdivididos sendo estabelecidos períodos de 7 e 14 semanas para sacrifício dos animais. Para análise histológica, foram removidos blocos ósseos contendo os implantes das tíbias esquerdas. Os implantes das tíbias foram submetidos ao teste de torque reverso que foi realizado com torquímetro digital, considerando-se o torque máximo necessário para a remoção do implante. Foram realizadas análise descritiva e inferencial dos dados, aplicando o teste t-Student com significância de 5%. As médias obtidas pelo teste biomecânico, em um período de 7 semanas de osteointegração, foram de 11,6 Ncm e 10,4 Ncm para os grupos controle e experimental, respectivamente. Após 14 semanas, os valores encontrados foram 16,7 Ncm e 9,7 Ncm, havendo diferença estatisticamente significativa entre os grupos ($p=0,016$). Foi registrada diferença significativa entre as avaliações realizadas no grupo controle ($p=0,040$). A partir dos dados obtidos na análise histológica foi possível observar que, inicialmente, a resposta tecidual óssea foi semelhante entre os grupos, entretanto, com diferenças na arquitetura do osso neoformado. No período de 14 semanas, os animais osteopênicos apresentaram menor formação de tecido ósseo. Embora, inicialmente, o processo de neoformação óssea tenha sido semelhante para ambos os grupos, os animais experimentais não apresentaram o mesmo reparo ósseo que os animais saudáveis. Por conseguinte, os resultados desse estudo sugerem que a osteopenia ocasionada por deficiência estrogênica afeta, negativamente, o processo de neoformação óssea de implantes dentários.

Palavras-Chave: implantes dentários; osteointegração; osteoporose; torque; histologia.

ABSTRACT

The present study aimed to evaluate the new bone formation after titanium implants insertion in healthy and osteopenic animals through histological analysis and reverse torque biomechanical test. The sample consisted of 36 female New Zealand rabbits, that were divided into experimental group (n=15), submitted to ovariectomy and control (n=15), submitted to sham surgery. After 120 days, implants measuring 2.0 mm x 4.0 mm were inserted on medial metaphysis of both tibia. Both groups were subdivided establishing seven and fourteen weeks for animals sacrifice. For analysis in light microscopy, blocks containing the implants were removed from the left tibia. The implants were submitted to reverse torque measurement using a digital torquimeter considering the maximum value necessary to remove the implant from bone. Descriptive and inferencial analysis were carried out using t-Student test with 5% significance. The mean average obtained by the biomechanical test, in a seven week osseointegration period, were 11,6 Ncm and 10,4 Ncm for control and experimental groups respectively. After fourteen weeks, the values were 16,7 Ncm e 9,7 Ncm with a statistically significant difference between groups ($p=0,016$). It was registered significant difference between the assessments made on the control group ($p=0,040$). From the histological data it was possible to observe that, initially, the response of the bone tissue is the same for both groups although architectural differences on new bone were observed. At the fourteen weeks analysis, the osteopenic animals presented less bone tissue formation. Although initially the new bone formation process seemed to be equal for both groups, experimental animals do not presented the same bone repair that healthy animals. Thus, these results suggest that osteopeny caused by estrogen deficiency seems to negatively affect dental implants bone formation.

Key-words: dental implants; osseointegration; osteoporosis; torque; histology.

LISTA DE FOTOGRAFIAS

Fotografia 1: Útero e ovários após removidos.....	56
Fotografia 2: Implante de titânio 2.2 mm x 4.0 mm.....	58
Fotografia 3: Exposição óssea.....	58
Fotografia 4: Perfuração do leito ósseo.....	58
Fotografia 5: Implante inserido no leito ósseo.....	58
Fotografia 6: Dissecção da peça óssea.....	59
Fotografia 7: Remoção da peça óssea.....	59
Fotografia 8: Peça óssea após teste biomecânico.....	60
Fotografia 9: Tecido ósseo removido dos sulcos do implante	60
Fotografia 10: Torquímetro Digital Lutron® TQ-8800.....	60

LISTA DE FOTOMICROGRAFIAS

- Fotomicrografia 1:** Trabéculas de osso neoformado em direção à cavidade cirúrgica. Grupo controle 7 semanas.....66
- Fotomicrografia 2:** Trabéculas de osso neoformado no interior da cavidade cirúrgica. Grupo controle 7 semanas.....67
- Fotomicrografia 3:** Detalhe da pavimentação osteoblástica na periferia da trabécula. Grupo controle 7 semanas67
- Fotomicrografia 4:** Deposição de osso novo (osteóide) em meio ao tecido adiposo medular. Grupo controle 14 semanas.....67
- Fotomicrografia 5:** Pouca evidência de osso neoformado na cavidade cirúrgica (antes preenchida pelo implante)68
- Fotomicrografia 6:** Detalhe da Fotomicrografia 6. Interface do osso neoformado com o osso pré-existente e a inexistência de trabéculas (seta preta). Detalhe da medula óssea (seta vermelha).....68
- Fotomicrografias 7 e 8:** Inexistência de trabéculas de osso neoformado na cavidade cirúrgica69
- Fotomicrografia 9:** Inexistência de trabéculas de osso neoformado na cavidade cirúrgica.....69

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

- Quadro 1:** Categorização para diagnóstico da osteoporose, de acordo com os valores de densidade mineral óssea, adotada pela Organização Mundial da Saúde. **Error! Bookmark not defined.**
- Gráfico 1:** Média do torque de remoção do implante (Ncm) segundo o tempo de avaliação e grupo.30
- Gráfico 2:** Respostas ósseas dos grupos controle e experimental após 7 semanas de pós-operatório
.....32
- Gráfico 3:** Respostas ósseas dos grupos controle e experimental em 14 semanas de pós-operatório
.....32
- Tabela 1:** Dados estatísticos do torque reverso segundo o tempo de avaliação e o grupo.31

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

% - porcentagem

® - marca registrada

= igual a

°C – graus Celsius

≥ - maior ou igual que

> - maior que

± - mais ou menos

μ - micrômetro

cm - centímetro

g – grama

Kg - quilograma

μg– microgramas

μm – micrômetros

mg – miligramas

ml - mililitros

mm – milímetros

nº - número

Ncm – Newton por centímetro

BIC – contato osso-implante

CEPA – Comitê de Ética em Pesquisa Animal

DMO – densidade mineral óssea

DP – desvio padrão

DXA – densitometria de dupla emissão

ER- α – receptor estrogênico

FA – fosfatase alcalina total

IGF-1 – fator de crescimento insulino-símile 1

Into – Instituto Nacional de Traumatologia-Ortopedia

IL-1 – interleucina-1 α

IL-6 – interleucina-6

LTF – Laboratório de Tecnologia Farmacêutica

OPG – osteoprotegerina

OSH – ovariosalpingohisterectomia

ONF – osso neoformado

OPE – osso pré-existente

Proma – Programa de Osteoporose Masculina

PTH – paratormônio

SBDens – Sociedade Brasileira de Densitometria Clínica

TGF- β – fator de crescimento de transformação- β

TNF- α – fator de necrose tumoral

TRACP – fosfatase ácida tartarato-resistente

TRH – terapia de reposição hormonal

UFCG – Universidade Federal de Campina Grande

UFPB – Universidade Federal da Paraíba

UI – unidade internacional

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	16
2 REVISÃO DA LITERATURA	ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.
2.1 O OSSO	ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.
2.2 OSTEOPOROSE.....	ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.
2.3 IMPLANTES DENTÁRIOS E OSTEOPOROSE.....	ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.
3 OBJETIVOS	18
3.1 GERAL.....	18
3.2 ESPECÍFICOS.....	18
4 METODOLOGIA	19
4.1 CONSIDERAÇÕES ÉTICAS.....	19
4.2 ANIMAIS	19
4.3 INDUÇÃO DA OSTEOPENIA E INSERÇÃO DOS IMPLANTES	20
4.4 ENSAIO BIOMECÂNICO	26
4.5 ANÁLISE HISTOLÓGICA	28
4.6 ANÁLISE DOS DADOS	29
5 RESULTADOS.....	30
5.1 ENSAIO BIOMECÂNICO	30
5.2 ANÁLISE HISTOLÓGICA	32
5.2.1 Análise Histológica Descritiva do Grupo Controle.....	33
5.2.2 Análise Histológica Descritiva do Grupo Experimental	35
6 DISCUSSÃO	37
7 CONCLUSÕES	45
REFERÊNCIAS.....	46

1 INTRODUÇÃO

Relata-se que, há mais de 2.000 anos, vários materiais, como fragmentos ósseos, pedras e metais, têm sido utilizados na tentativa de repor elementos dentários perdidos e restabelecer função e estética do sistema estomatognático. Achados arqueológicos de textos e registros comprovam a utilização de implantes dentários por povos antigos, inclusive, a criação e evolução de técnicas, desenhos e materiais em busca de melhor desempenho e tempo útil das próteses (GEHRKE, 2006).

Após a descoberta do fenômeno da osteointegração por Branemark, em 1977, que consiste na união anatômica e funcional direta entre a superfície do titânio e do osso remodelado, a reabilitação oral através de implantes endósseos revestidos deste metal tem sido uma realidade na prática odontológica, proporcionando ao paciente conforto e boa previsibilidade de sucesso (MISCH, 2006).

Assim, o tecido ósseo, que, de acordo com Frost (1968), é metabolicamente ativo e sujeito a um processo de remodelação contínuo, tem recebido atenção especial nos estudos, já que, segundo Misch (2006), fatores locais e sistêmicos, como a diminuição de massa óssea, podem interferir no sucesso dos implantes.

A certa perda de densidade óssea é comum na senilidade, uma vez que se tem observado um aumento na expectativa de vida da população brasileira (AMADEI et al., 2006). O número de pessoas acima dos 65 anos de idade que necessitam de tratamento reabilitador tende a levar os profissionais a se defrontarem com diversos graus de perda de densidade óssea na clínica odontológica.

A redução da densidade mineral óssea e a deterioração microarquitetural do tecido ósseo, com conseqüente aumento da fragilidade e susceptibilidade à fratura, são, de acordo com a Organização Mundial da Saúde, características de uma doença esquelética denominada de osteoporose, que resulta do desequilíbrio entre os processos de reabsorção e aposição óssea, que, por sua vez, pode ser decorrente da privação dos hormônios sexuais, característica no período da pós-menopausa (CARVALHO, 2001). Apesar de acometer ambos os sexos, a doença afeta, principalmente, mulheres pós-menopausa, estimando-se que cerca de 30% das mulheres com idade acima de 50 anos poderão, em algum momento da vida, sofrer alguma fratura óssea decorrente da osteoporose (PINTO NETO et al., 2002).

A deficiência estrogênica afeta a densidade óssea, e estudos laboratoriais afirmam haver influência negativa derivada desta perda no processo de osteointegração dos implantes dentários, ocasionando menor contato osso/implante, bem como menor área e densidade óssea em torno de implantes endósseos (DUARTE et al., 2003; CHO et al., 2004). Esses dados não reiteram as evidências clínicas de bons resultados observados na prática odontológica (AMORIM et al., 2006).

Sabendo-se que a privação do hormônio sexual estrógeno afeta a densidade mineral óssea e considerando-se ainda que não haja consenso na literatura sobre a influência da osteoporose sobre a osteointegração de implantes dentários, este estudo visa analisar *in vivo*, histologicamente e através de teste mecânico, os efeitos da deficiência estrogênica sobre a osteointegração de implantes endósseos de titânio.

2 OBJETIVOS

2.1 GERAL

Este trabalho teve como objetivo verificar evidências do processo de neoformação óssea após a inserção de implantes de titânio em modelo animal sadio e osteopênico.

2.2 ESPECÍFICOS

- Avaliar, histologicamente, as características arquiteturais do tecido ósseo neoformado na interface osso-implante, bem como no interior da cavidade cirúrgica, nos períodos de 7 e 14 semanas após a inserção de implantes em modelos de animal sadio e osteopênico;

- Mensurar o valor do torque necessário para remoção do implante endósseo de titânio do interior da estrutura óssea, após 7 e 14 semanas de sua inserção em modelos de animal sadio e osteopênico.

3 METODOLOGIA

3.1 CONSIDERAÇÕES ÉTICAS

O presente estudo foi iniciado somente após aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa Animal do Laboratório de Tecnologia Farmacêutica da Universidade Federal da Paraíba (CEPALTF/UFPB), sob número de protocolo 0505/07, e foi realizado de acordo com as normas deste laboratório. Dois Médicos Veterinários, professores da Universidade Federal de Campina Grande (UFCG), devidamente regularizados no Conselho Regional de Medicina-Veterinária da Paraíba, estiveram presentes em todos os procedimentos cirúrgicos executados na pesquisa.

3.2 ANIMAIS

Foram selecionadas para este estudo 36 coelhas da raça Nova Zelândia Branco, adultas, entre doze e treze meses de vida, não portadoras de patologias sistêmicas, e com, aproximadamente, 4,5Kg de massa corpórea, provindas de criador da região, encontrando-se em perfeito estado de saúde. As coelhas foram levadas ao biotério do Laboratório de Tecnologia Farmacêutica da UFPB, onde passaram por um período de quarentena para posterior liberação para o estudo. Os

animais foram mantidos em gaiolas individuais, de aço inoxidável, medindo 80x35x50 centímetros (cm), em ambiente climatizado em $24 \pm 1^\circ\text{C}$, 50% a 60% de umidade, com ciclo circadiano de 12 horas (PAIVA; MAFFILI; SANTOS, 2005), com acesso a água e ração padrão do biotério para este animal *ad libitum*.

3.3 INDUÇÃO DA OSTEOPENIA E INSERÇÃO DOS IMPLANTES

As coelhas foram divididas, aleatoriamente, em dois grupos: G1 – grupo controle (n=16), e G2 – grupo experimental (n=20) e devidamente identificadas através de códigos escritos nas orelhas de cada animal e, através de fichas indicativas, preenchidas e atualizadas a cada fase da pesquisa, que permaneciam afixadas nas gaiolas.

O grupo experimental apresentou um número maior de animais uma vez que foi submetido a procedimentos mais invasivos e debilitantes que o grupo controle.

Após jejum hídrico e alimentar de quatro horas, os animais do grupo experimental foram submetidos à ovariosalpingohisterectomia (OSH), a qual foi realizada por dois Médicos Veterinários. Cada animal foi imobilizado em jaula específica de contenção, onde se procedeu a tranquilização com acepromazina a 1% (Acepran[®] - Univec) na dosagem de 1mg/Kg pela via intramuscular. Neste intervalo, foi realizada tricotomia da região pré-retro-umbilical para a abordagem cirúrgica. Em seguida, foi feita a indução e manutenção anestésica com a associação de cloridrato de xilazina 2%, 10mg/Kg (Rompun[®] - Bayer) e, cloridrato de quetamina 10%, 50mg/Kg (Dopalen[®] - Vetbrands) (PAIVA; MAFFILI; SANTOS, 2005). De acordo com os parâmetros

cárdio-respiratórios e respostas a estímulos dolorosos advindos dos animais, era administrada a metade da dose utilizada para indução e manutenção anestésica até o término da intervenção cirúrgica.

A antissepsia foi realizada com solução alcoólica de polivinilpirrolidona iodo a 1,0% (Riodeine Tópico[®] - Rioquímica) e delimitação da área operatória com panos de campo estéreis para realização da ovariosalpingohisterectomia, de acordo com a técnica de Fossum (1997) e Finland (1998). Foi realizada incisão cutânea pré-retro-umbilical, utilizando lâmina de bisturi n°15, divulsão do tecido subcutâneo e identificação da linha alba. Duas pinças de *Allis* foram colocadas na musculatura reta, uma de cada lado, para tracionamento muscular. Uma incisão foi feita sobre a linha alba para abertura da cavidade abdominal e visualização dos cornos e corpo uterino.

Em seguida, o corno uterino esquerdo foi tracionado no sentido caudal para melhor visualização do pedículo ovariano, fez-se um pequeno orifício no mesovário, caudalmente ao complexo arteriovenoso. Foi realizado o duplo pinçamento no pedículo ovariano, e uma terceira pinça foi colocada sobre o ligamento próprio do ovário. O pedículo ovariano foi seccionado entre a pinça média e o ovário, tendo o máximo de cuidado para não deixar resquícios de ovário. A ligadura foi realizada com fio Catgut[®] 3-0 cromado, envolvendo todo o pedículo ovariano. Após a ligadura abaixo da pinça proximal, todas as pinças foram retiradas. O mesmo procedimento foi realizado no lado contra-lateral.

Para a retirada dos cornos e corpo do útero (Fotografia 1), foi realizada exteriorização do corpo uterino, isolando a cérvix. Foi feito pinçamento triplo proximal à cérvix, seccionando o corpo uterino entre a pinça média e a pinça proximal. A ligadura foi realizada abaixo da pinça distal utilizando-se fio Catgut[®] 3-0 cromado.

Após a ligadura, as pinças foram retiradas. Omentopexia era feita sobre o coto uterino para promover tamponamento, aderência e vascularização no orifício do corpo do útero.

A síntese da musculatura foi feita com fio de sutura mononylon 3-0 (Fio de Sutura Nylon[®] - Brasuture) com padrão de sutura em “X”, seguindo com redução do espaço morto subcutâneo, utilizando fio Catgut[®] 3.0 cromado em padrão de sutura zigue-zague. A pele foi suturada com mononylon 3-0 (Fio de Sutura Nylon[®] - Brasuture) em padrão de sutura simples interrompido.

No pós-operatório, foi utilizado enrofloxacina 10% (Baytril[®] - Bayer) na dose de 10 mg/Kg pela via subcutânea, uma vez ao dia durante sete dias. Também foi utilizado o flunixin meglumine (Banamine[®] - Schering-Plough) na dose de 1,1 mg/Kg pela via subcutânea, uma vez ao dia durante três dias, e tratamento tópico utilizando *spray* à base de oxitetraciclina e hidrocortisona (Terra-Cortril[®] - Pfizer), duas vezes ao dia, até a completa cicatrização. Após reparação tecidual, os pontos de pele foram retirados.

Os animais do grupo controle sofreram uma simulação da OSH, tendo os ovários manipulados (retirados) e depois recolocados na cavidade abdominal, a fim de serem submetidos ao mesmo estresse que o grupo experimental. Um período de cento e vinte dias foi aguardado para instalação da osteopenia nos animais do grupo experimental.

Devido a problemas decorrentes deste procedimento cirúrgico, houve perda de quatro animais do grupo experimental.



Fotografia 1: Útero e ovários após removidos.

Decorridos cento e vinte dias após a OSH dos animais do grupo experimental, todos os animais, de ambos os grupos (n=32), foram submetidos a processo cirúrgico para instalação de implantes em titânio, com dimensões de 2.2 x 4.0 mm (Fotografia 2) nas tíbias direita e esquerda.

Os animais foram anestesiados de acordo com o protocolo previamente descrito e, após a tricotomia e antisepsia da porção compreendida entre a articulação tíbio-femural à pata do animal, foi delimitada a área cirúrgica por meio de campos estéreis. Injetou-se, no sítio cirúrgico, 1,8 ml de solução anestésica cloridrato de lidocaína 2% (Lidocaína® - Bravet).

Utilizando lâmina de bisturi n°15, foi realizada incisão na pele e tecido subcutâneo, de aproximadamente cinco centímetros, no terço proximal da porção medial da tíbia. Após divulsão do plano muscular, procedeu-se a incisão e descolamento do periósteo, viabilizando visualização óssea (Fotografia 3). Para a perfuração do leito ósseo, utilizaram-se brocas seqüenciais montadas em um contra-ângulo Anthogyr redutor 20:1, adaptadas a um motor elétrico BLM 600 – VK Driller Equipamentos Elétricos Ltda. em velocidade de 1.500 rotações por minuto, com um

torque de 36Ncm. Sob constante irrigação, com solução de lactato de sódio e potássio, foi realizada a perfuração da cortical com broca lança de 2.0 mm de diâmetro. O aprofundamento da cavidade foi realizada utilizando broca helicoidal 2.0 mm, mantendo profundidade em osso de 4.0 mm, mensurada utilizando-se uma sonda de profundidade (Fotografia 4).

Através de um dispositivo plástico pertencente ao sistema de implantes, foi inserido, manualmente, no local perfurado, implante de 2.2 x 4.0 mm (Titanium Fix Dental Implants[®] - Brasil), sendo obtida a estabilização inicial. Um travamento entre 20 a 30N foi obtido através da adaptação da chave hexagonal adaptada na catraca, a qual auxiliou no rosqueamento completo do implante (Fotografia 5). Em seguida, o periósteo foi reposicionado e o tecido muscular reaproximado com fio Catgut[®] 3-0 cromado, seguido da sutura com fio nylon 4.0 havendo administração de antibiótico enrofloxacina 10% (Baytril[®] - Bayer) via subcutânea na dosagem de 10mg/Kg de peso corpóreo, uma vez ao dia durante sete dias, antiinflamatório flunixin meglumine (Banamine[®] - Schering-Plough) na dose de 1,1 mg/Kg pela via subcutânea, uma vez ao dia durante três dias, e tratamento tópico utilizando *spray* à base de oxitetraciclina e hidrocortisona (Terra-Cortril[®] - Pfizer), duas vezes ao dia até a completa cicatrização. Durante todos os procedimentos para inserção dos implantes, dois médicos-veterinários acompanharam a pesquisadora.

Os animais foram subdivididos, aleatoriamente, nos grupos G1A, G1B, G2A, e G2B. As coelhas dos subgrupos G1A e G2A tiveram seu sacrifício programado para sete semanas após a inserção dos implantes. Os animais dos subgrupos G1B e G2B foram sacrificados após decorridas quatorze semanas da inserção dos implantes. Devido a problemas decorrentes da cirurgia de inserção dos implantes, foi perdido um animal do grupo G1A e um animal do grupo G2B.

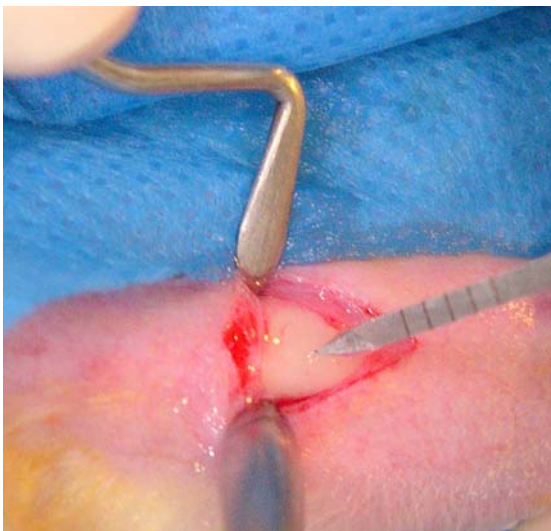
Todas as mortes foram procedidas através de superdosagem com pentobarbital sódico por via intravenosa em dose de 200 mg/Kg (PAIVA; MAFFILI; SANTOS, 2005). Em seguida, foi realizada a dissecação e coleta das tíbias direita e esquerda. As porções ósseas contendo os implantes foram seccionadas, utilizando-se disco diamantado, sob irrigação com soro fisiológico, adaptado em motor de baixa rotação e peça de mão preservando-se uma margem de segurança de 6 mm (Fotografias 6 e 7).



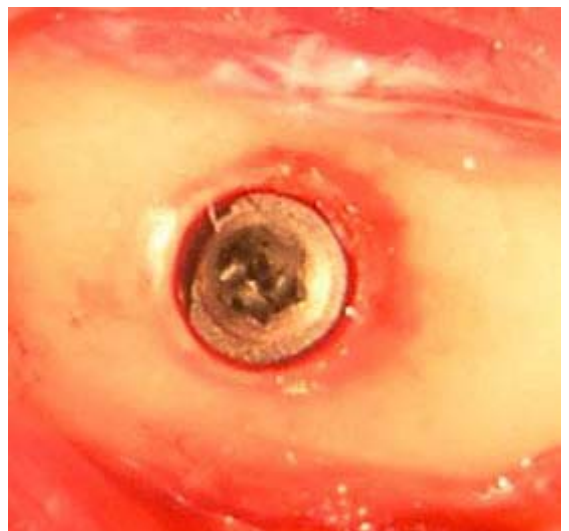
Fotografia 2: Implante de titânio 2.2 mm X4.0 mm.



Fotografia 3: Exposição óssea.



Fotografia 4: Perfuração do leito ósseo.



Fotografia 5: Implante inserido no leito ósseo.



Fotografia 6: Dissecação da peça óssea.



Fotografia 7: Remoção da peça óssea.

3.4 ENSAIO BIOMECÂNICO

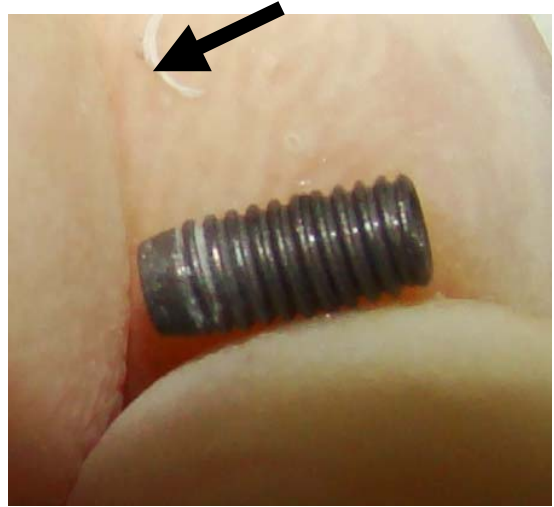
Este ensaio teve a finalidade de avaliar o torque máximo necessário para se remover o implante em titânio do leito ósseo em que foi inserido, após diferentes períodos de pós-operatório.

Após a dissecação das peças ósseas, as partes ósseas advindas das patas direitas de todos os animais foram submetidas ao teste de remoção por torque reverso. Para tanto, a porção óssea foi fixada em um torno, e o implante, removido com o auxílio do Torquímetro Digital TQ-8800[®] (Lutron Electronic Enterprise CO., LTD - Taiwan), sendo o aparelho ajustado para medição na unidade Ncm, com alta resolução, podendo os valores variar entre 0-147,1Ncm (Fotografias 9, 10 e 11). Este procedimento foi realizado através da adaptação de uma chave bidigital à ponta ativa do torquímetro.

As medições foram realizadas por um único examinador que desconhecia o grupo testado, gravando-se o torque máximo previamente à rotação reversa.



Fotografia 8: Peça óssea após teste biomecânico.



Fotografia 9: Tecido ósseo removido dos sulcos do implante. Grupo controle 7 semanas.



Fotografia 10: Torquímetro Digital Lutron® TQ-8800.

3.5 ANÁLISE HISTOLÓGICA

Os processos realizados para a análise histológica foram procedidos nos Laboratórios de Morfologia e Patologia Bucal do Centro de Ciências da Saúde da UFPB.

Para a avaliação das características arquiteturais do tecido ósseo neoformado na interface com o osso pré-existente, bem como no interior da cavidade cirúrgica (local de inserção dos implantes), as porções ósseas das tíbias esquerdas foram fixadas em paraformaldeído a 4% em tampão fosfato durante vinte e quatro horas. Então, as peças foram lavadas em água corrente, por vinte e quatro horas, sendo descalcificadas em solução de ácido nítrico a 10%, durante quinze dias, com solução renovada a cada vinte e quatro horas. Os implantes foram, cuidadosamente, removidos de seus leitos, e as peças, lavadas em água corrente durante 6 horas e mantidas em álcool glicerinado por vinte e quatro horas. A seguir, as peças foram desidratadas em solução crescente de álcool etílico, diafanizadas em xilol e incluídas em parafina. Utilizando um micrótomo, foram realizados quatro cortes longitudinais seriados de 6µm de espessura, montados em lâminas de vidro e corados com Hematoxilina/Eosina para avaliação morfológica.

Esta avaliação foi realizada de forma descritiva, utilizando microscópio óptico (Axiolab – Zeiss). Nesta análise, foram observadas as características do tecido ósseo neoformado (ONF) na cavidade cirúrgica, que correspondia à cavidade medular da tíbia, a qual esteve preenchida pelo implante. Também foram analisadas as características arquiteturais da interface entre o ONF e o implante. Foram adotados para a análise microscópica parâmetros formulados para este estudo:

- 1- ausente: sem osso neoformado na interface osso-implante e na cavidade cirúrgica;
- 2- leve: pouca quantidade de osso neoformado, apenas na interface com o implante;
- 3- moderada: osso neoformado na interface com o implante e no interior da cavidade cirúrgica;
- 4- intensa: cavidade cirúrgica contendo quantidade significativa de trabéculas de osso neoformado.

3.6 ANÁLISE DOS DADOS

Os dados colhidos, através do teste biomecânico, foram digitalizados através de sua inserção no programa SPSS (*Statistical Package for the Social Sciences*) na versão 13, que possibilitou a obtenção de análises descritivas e inferenciais.

A análise descritiva resultou em média, mediana, desvio padrão, coeficiente de variação, valor mínimo e valor máximo. A análise inferencial foi realizada aplicando-se teste t-Student com variâncias iguais, intervalo de confiança em 95% e significância estatística em $p < 0,05$. Destaca-se que a verificação da hipótese de igualdade de variâncias foi realizada através do teste F de Levene.

Os dados advindos da avaliação histológica foram categorizados para a obtenção de análise estatística descritiva.

4 RESULTADOS

4.1 ENSAIO BIOMECÂNICO

Ao final do experimento, quinze animais compuseram a amostra de cada grupo. No Gráfico 1, apresentam-se as estatísticas do torque reverso para a remoção do implante segundo o grupo. De acordo com este gráfico, verifica-se que o grupo controle obteve médias maiores que as do grupo experimental em ambos os períodos de avaliação. Para o grupo controle, houve aumento da média de força com o tempo de avaliação enquanto que, para o grupo experimental, houve diminuição desta média.

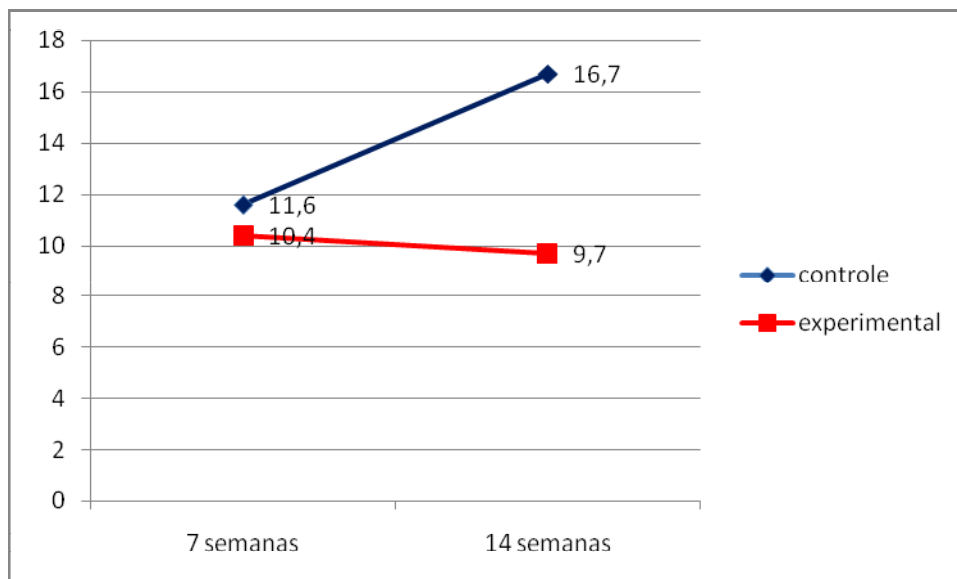


Gráfico 1: Média do torque de remoção do implante (Ncm) segundo o tempo de avaliação e grupo.

Os dados apresentados na Tabela 1 permitem observar que houve diferença estatisticamente significativa entre as avaliações no grupo controle ($p=0,040$), bem como entre os grupos, quando considerado o período de 14 semanas ($p=0,016$).

Tabela 1: Dados estatísticos do torque reverso segundo o tempo de avaliação e o grupo.

Tempo de Avaliação	Estatística	Grupo		P
		Controle	Experimental	
7 semanas	Média	11,6	10,4	$p^{(1)} = 0,633$
	Mediana	11,1	8,8	
	Desvio padrão	4,7	4,9	
	Coeficiente de variação (%)	40,5	47,1	
	Valor mínimo	6,3	6,0	
	Valor máximo	18,0	21,0	
14 semanas	Média	16,7	9,7	$p^{(1)} = 0,016^*$
	Mediana	15,5	8,4	
	Desvio padrão	4,2	5,8	
	Coeficiente de variação (%)	25,1	59,8	
	Valor mínimo	12,3	3,8	
	Valor máximo	23,4	19,4	
Valor p		$p^{(1)} = 0,040^*$	$p^{(1)} = 0,824$	

(*): Diferença significativa a 5,0%.

(1): Através do teste t-Student com variâncias iguais.

4.2 ANÁLISE HISTOLÓGICA

Os resultados obtidos através das análises das lâminas histológicas, nos períodos de sete e quatorze semanas, estão expressos nos gráficos 2 e 3.

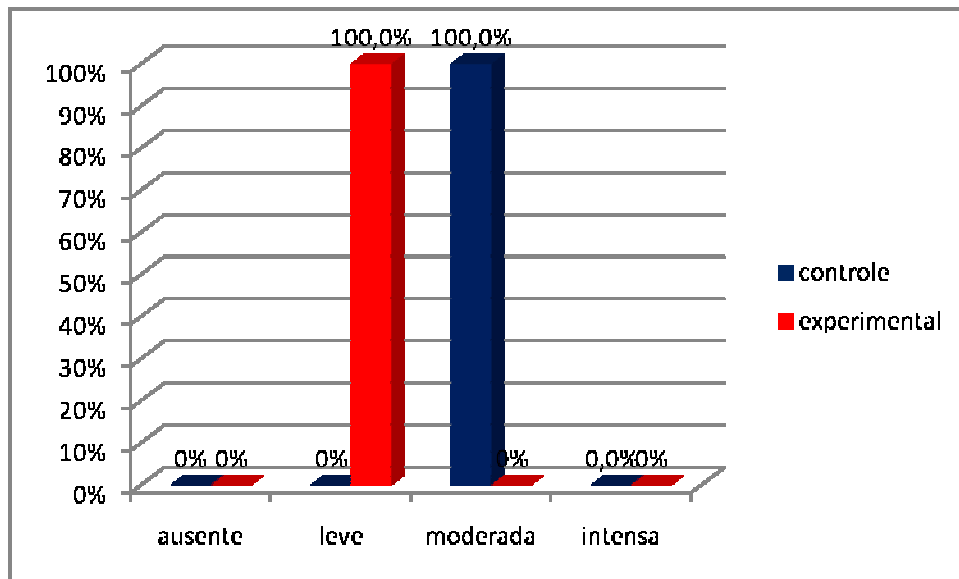


Gráfico 2: Respostas ósseas dos grupos controle e experimental em 7 semanas de osteointegração.

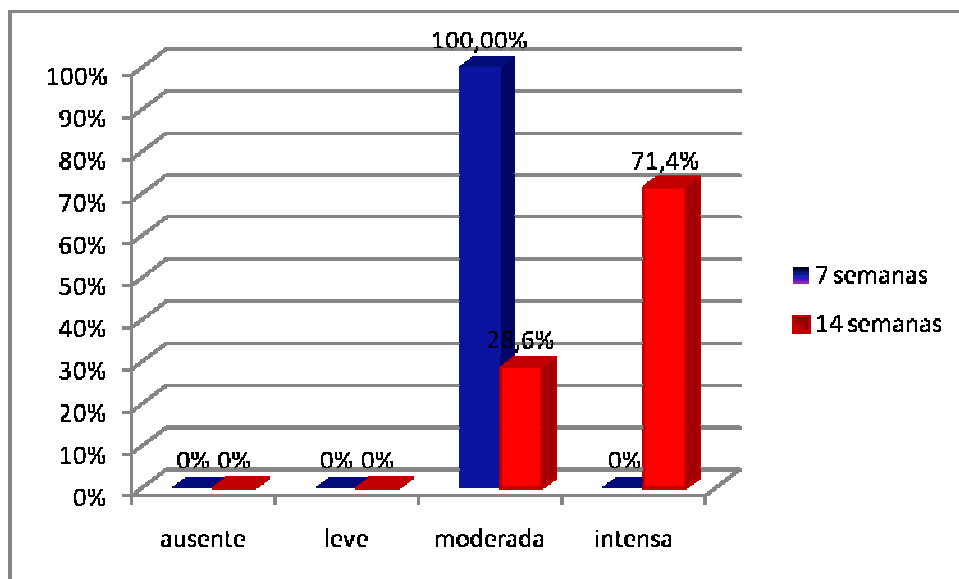
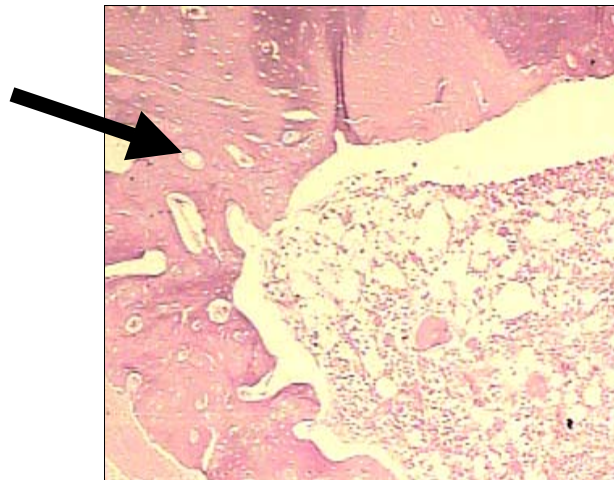


Gráfico 3: Respostas ósseas dos grupos controle e experimental em 14 semanas de osteointegração.

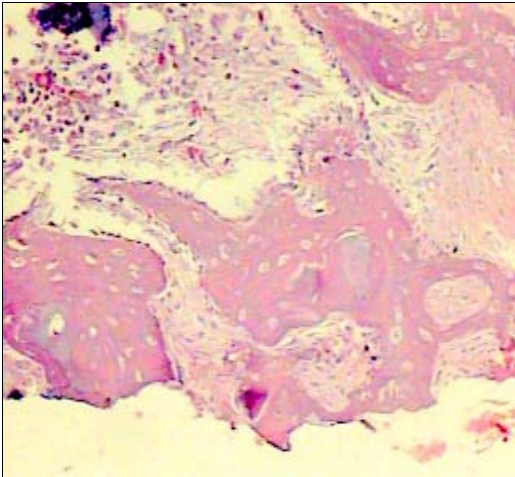
4.2.1 Análise Histológica Descritiva do Grupo Controle

No período de sete semanas, foi possível observar a considerável presença de osso neoformado tanto em direção ao local onde o implante se encontrava inserido (Fotomicrografia 1) quanto no interior da cavidade cirúrgica. Esse tecido apresentava-se organizado em trabéculas com pavimentação osteoblástica (Fotomicrografias 2 e 3)

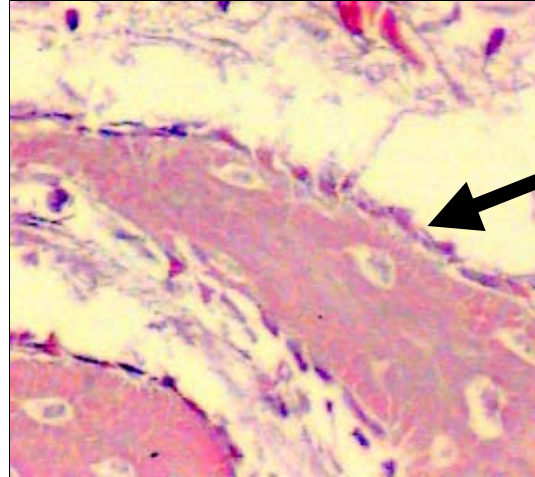
Quando consideradas quatorze semanas de pós-operatório, observou-se intensa quantidade de osso imaturo, inclusive com osteóide, na região em que estava inserido o implante (cavidade cirúrgica). Neste grupo, foi possível verificar a presença de trabéculas ósseas com pavimentação osteoblástica junto ao tecido medular, bem como numerosos vasos sanguíneos (Fotomicrografias 4 e 5).



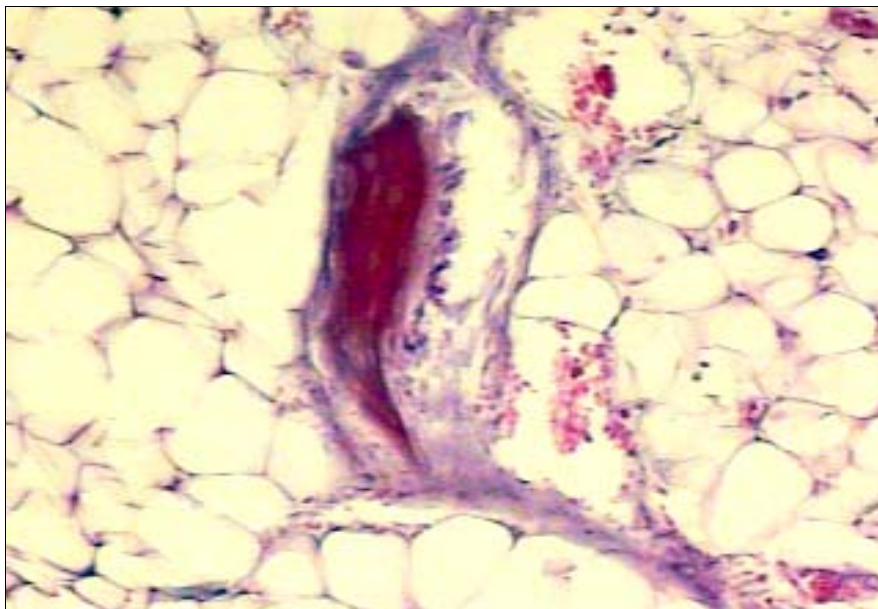
Fotomicrografia 1: Trabéculas de osso neoformado em direção à cavidade cirúrgica. Grupo controle 7 semanas.



Fotomicrografia 2: Trabéculas de osso neoformado no interior da cavidade cirúrgica. Grupo controle 7 semanas.



Fotomicrografia 3: Detalhe da pavimentação osteoblástica na periferia da trabécula. Grupo controle 7 semanas.

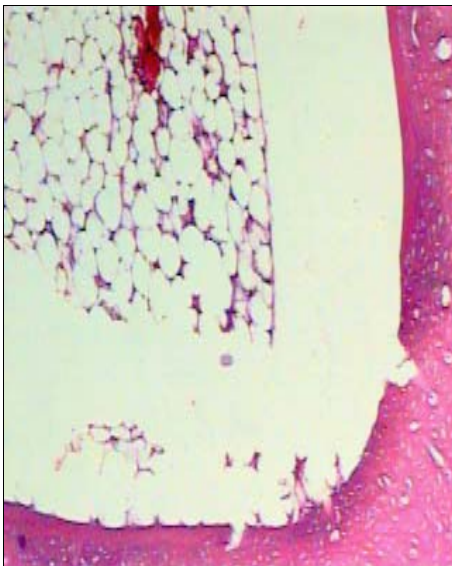


Fotomicrografia 4: Deposição de osso novo (osteóide) em meio ao tecido adiposo medular. Grupo controle 14 semanas.

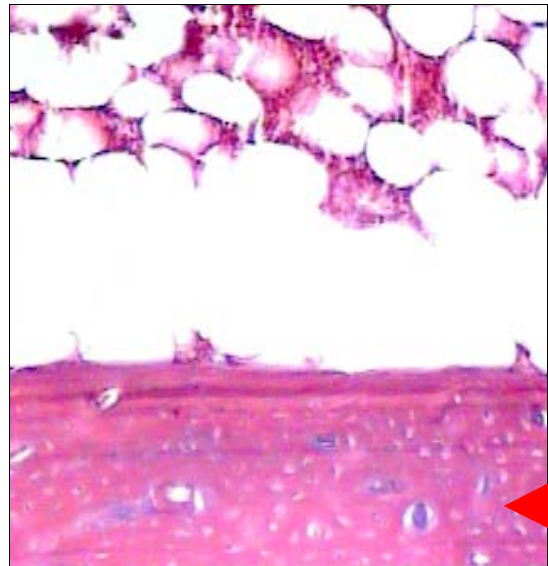
4.2.2 Análise Histológica Descritiva do Grupo Experimental

No período de sete semanas, o grupo experimental apresentou discreta presença de tecido ósseo neoformado nas adjacências do tecido ósseo pré-existente, sendo visível o limite entre o osso pré-existente e o osso neoformado (Fotomicrografias 5 e 6). Não foram observadas trabéculas ósseas na cavidade cirúrgica (Fotomicrografias 7, 8 e 9). A cavidade estava preenchida apenas por tecido medular adiposo (Fotomicrografia 6).

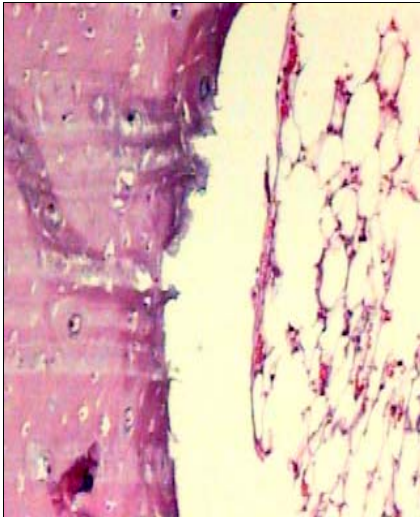
No período de quatorze semanas, o grupo experimental não apresentou modificações quanto à resposta óssea, quando comparada ao período de sete semanas.



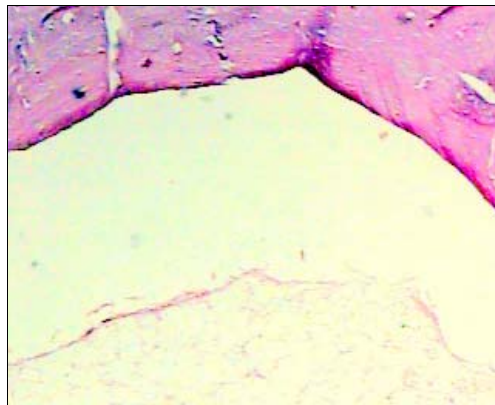
Fotomicrografia 5: Pouca evidência de osso neoformado na cavidade cirúrgica (antes preenchida pelo implante).



Fotomicrografia 6: Detalhe da Fotomicrografia 6. Interface do osso neoformado com o osso pré-existente e a inexistência de trabéculas (seta preta). Detalhe da medula óssea (seta vermelha)



Fotomicrografias 7 e 8: Inexistência de trabéculas de osso neoformado na cavidade cirúrgica.



Fotomicrografia 9: Inexistência de trabéculas de osso neoformado na cavidade cirúrgica.

5 DISCUSSÃO

Os implantes dentários representam uma alternativa para a reabilitação oral que proporciona bem-estar e confiança aos pacientes edêntulos, uma vez que o osso passa a incorporá-los permanentemente. A utilização de implantes endósseos de titânio torna exeqüíveis próteses com maior estabilidade, retenção e, conseqüentemente, resultam melhor capacidade mastigatória ao paciente. Além disso, auxilia na prevenção dos efeitos deletérios decorrentes da perda dentária (CHO et al., 2004).

A opinião de que a quantidade e a qualidade do tecido ósseo em que os implantes serão inseridos influenciam o desempenho e o sucesso obtido é compartilhada por Esposito et al. (1998), Yamazaki et al. (1999), Pan et al. (2000), Tada et al. (2003), Gehrke (2006), Misch (2006), Oliveira (2006) e Albrektsson, Sennerby e Wennerberg (2008).

A osteoporose é uma doença de ordem sistêmica que gera modificações na arquitetura do tecido ósseo, diminuindo sua capacidade adaptativa e de suportar cargas (PINTO NETO et al., 2002). Afeta principalmente mulheres brancas acima de cinqüenta anos de idade (KRAHE; FRIEDMAN, GROSS, 1997; DERVIS, 2005), faixa etária em que a perda dentária também está presente como um fator debilitante.

De acordo com os achados de Kribbs et al. (1989), Kribbs (1990), Klemetti et al. (1993), Dervis (2005) e Hohlweg-Majert et al. (2006), a osteoporose nos ossos maxilares ocasiona erosões, diminuição da altura e espessura do osso cortical. Um indivíduo portador desta alteração osteo-metabólica apresenta diminuição da densidade mineral óssea, menor atividade osteoblástica e angiogênese, eventos primordiais no processo de osteointegração (MARCO et al., 2005). Assim, suscita-se

a possibilidade de a doença interferir negativamente na neoformação óssea ao redor dos implantes endósseos de titânio.

De acordo com Bryant et al. (1998), Meijer et al. (2001) e Zinsli et al. (2004), o desempenho de reabilitações protéticas sobre implantes, inseridas em indivíduos com faixa etária até 50 anos e acima de 60 anos, sem diagnóstico densitométrico de osteoporose, é semelhante. Os acompanhamentos clínicos realizados por Amorim et al. (2006) não encontraram diferença quando comparado o índice de sucesso obtido com o tratamento, através de próteses implantosuportadas, em pacientes saudáveis e de baixa densidade mineral óssea.

A indução da osteoporose nos estudos laboratoriais pode ser realizada através da superdosagem com corticosteróides (FUJIMOTO et al., 1998; KELLER et al., 2004).

Porém, uma maior parte dos estudos utiliza a ovariectomia para induzir osteoporose em animais experimentais. Esta pesquisa utilizou a ovariectomia para indução da osteopenia, baseando-se na literatura (MORI, 1997; YAMAZAKI et al., 1999; PAN et al., 2000; FINI et al., 2002; DUARTE et al., 2003; NARAI; NAGAHATA 2003; CHO et al., 2004; QI et al., 2004; KURTH et al., 2005; GIRO et al., 2007) e na justificativa de que, apesar de ser mais invasivo e necessitar de maior tempo de espera para a instalação da doença, o método cirúrgico propicia a privação dos hormônios esteroidais (RAMALHO et al., 2000; AMADI et al., 2006), mimetizando o principal fator de risco observado na população mais afetada pela doença, que são as mulheres acima de cinquenta anos de idade (PINTO NETO et al., 2002; DERVIS, 2005).

Vários artigos revisados (YAMAZAKI et al., 1999; PAN et al., 2000; FINI et al., 2002; DUARTE et al., 2003; NARAI; NAGAHATA, 2003; CHO et al., 2004; QI et

al., 2004; KURTH et al., 2005; GIRO et al., 2007) reportaram a utilização de ratas como animais experimentais, sendo encontrados, na literatura, períodos de espera que variam desde vinte e um dias (DUARTE et al., 2003) a cento e sessenta e oito dias (YAMAZAKI et al., 1999) para a instalação de osteoporose após a ovariectomia.

Para coelhos, Mori et al. (1997) relatam ter alcançado redução da densidade óssea após trinta dias. Uma vez que a densidade óssea é influenciada por diversos fatores endógenos, incluindo o hormônio do crescimento, Arias e Szejnfeld (1997), relatam que o animal utilizado para experimentos com osteoporose deve ter atingido o completo crescimento ósseo, assim como a maturidade dos sistemas esquelético e reprodutivo. De acordo com Couto (2002), esses eventos ocorrem aos seis meses de vida, quando os coelhos apresentam cerca de 3,5 Kg de peso corpóreo.

Um diferencial do presente estudo frente aos apresentados em literatura foi a utilização de coelhas, animal experimental que propiciou boa espessura óssea para inserção dos implantes de titânio com menor risco à fratura, corroborando as observações de Mori et al. (1997), apresentando osso mais espesso que os ratos e não demandando longo tempo para indução da osteoporose de forma semelhante ao de um animal de grande porte (FINI et al., 2002). Outros diferenciais foram a utilização de animais com maturidade esquelética e do sistema reprodutor, diferentemente de outras pesquisas conduzidas em coelhos (FUJIMOTO et al., 1998; KELLER et al., 2004), e a adoção de um período de cento e vinte dias para instalação da osteopenia, tempo maior que o relatado na literatura (MORI et al., 1997). De acordo com as observações de Keller et al. (2004), quanto maior o período decorrido com a doença instalada, pior a reação de reparo tecidual desencadeada pelo animal.

Neste trabalho, foram utilizados implantes sem tratamento de superfície com diâmetro e comprimento semelhantes aos de Narai e Nagahata (2003), Keller et al. (2004) e Giro et al. (2007). Apesar de os implantes utilizados neste trabalho apresentarem dimensões menores que o relatado por Fujimoto et al. (1998) para uso em coelhos e, ainda, de conhecer que implantes de menor comprimento fornecem menor ancoragem, optou-se pelos mesmos por diminuir a injúria tecidual e por permitir a bicorticalização dos implantes nas tíbias dos animais, sem trespassar o osso, o que poderia acontecer com implantes de maior comprimento. Além disso, a dimensão do implante utilizada preservou a estrutura óssea da tíbia do animal, otimizando a recuperação do mesmo e contribuindo para menor perda amostral. Há de se considerar também que a amostra utilizada neste trabalho corresponde ao número máximo permitido pelo biotério para experimento em coelhos.

Para avaliação da neoformação óssea, podem ser realizados tanto estudos histológicos quanto biomecânicos. A histologia viabiliza uma análise arquitetural e estrutural do osso neoformado, enquanto o teste mecânico de torque reverso permite uma análise da estabilidade atingida.

A análise da interface osso-implante, através de microscopia óptica, com a finalidade de observar o processo de osteointegração de implantes em osso com densidade mineral reduzida, foi realizada por Mori et al. (1997), Fujimoto et al. (1998), Yamazaki et al. (1999), Pan et al. (2000).

Ao contrário dos resultados encontrados por Mori et al. (1997), os estudos de Yamazaki et al. (1999), Pan et al. (2000), Duarte et al. (2003), Narai e Nagahata (2003) e Cho et al. (2004) encontraram uma redução estatisticamente significativa do contato osso-implante nos animais portadores da doença.

Para a avaliação histológica, foram consideradas as características arquiteturais do tecido ósseo neoformado na interface com o osso pré-existente, bem como no interior da cavidade cirúrgica (local de inserção dos implantes).

Com relação ao grupo controle, no período de sete semanas, foi possível observar a presença considerável de osso neoformado em direção ao local onde o implante se encontrava inserido (cavidade cirúrgica). É importante destacar que esse tecido apresentava-se desprovido de organização Haversiana, o que possibilitava estabelecer o limite entre o ONF e o osso pré-existente.

Quando consideradas quatorze semanas de osteointegração, foi visto que o grupo controle apresentou intensa quantidade de osso imaturo, inclusive com formação de osteóide, no interior da cavidade cirúrgica.

Os resultados da análise histológica mostraram que, no período de sete semanas, o grupo experimental apresentou discreta presença de tecido ósseo neoformado nas adjacências do tecido ósseo pré-existente. Destaca-se que, nesse período, houve maior formação óssea na porção inicial e apical do implante, não sendo observadas trabéculas ósseas na região medular, local onde se encontrou apenas tecido conjuntivo. Esta menor neoformação óssea na porção média do implante está de acordo com os achados de Fujimoto et al. (1998), e tal evento pode ocorrer devido à pouca presença de tecido ósseo presente na porção medular da tíbia dos coelhos.

Ressalta-se que, no período de quatorze semanas, o grupo experimental não apresentou modificações quanto à resposta óssea, quando comparado ao período de sete semanas.

Os resultados histológicos do presente estudo diferem dos apresentados por Narai e Nagahata (2003), que encontraram um osso neoformado espesso e lamelar

em um período de oito semanas de pós-operatório. No entanto, Narai e Nagahata utilizaram ratas e, ainda, ressalta-se que a inserção de implantes na diáfise cortical de ratas não é um método recomendado para análise de biomateriais (FINI et al., 2002).

Como resultado da análise histológica, é pertinente sugerir que houve uma evolução da formação óssea em ambos os grupos, no entanto, o grupo experimental permaneceu discrepante em relação ao grupo controle, conforme acima descrito.

Enquanto os animais do grupo experimental apresentaram formação óssea caracterizada por grau leve em ambos os períodos avaliados, o grupo controle apresentou resposta óssea categorizada como moderada, no período de sete semanas, e intensa no período de quatorze semanas, o que refletiu o incremento da formação óssea.

De forma semelhante aos resultados da nossa pesquisa, outros estudos também observaram diferenças histológicas na neoformação óssea em torno de implantes de titânio inseridos em tíbias de animais saudáveis e osteopênicos (FUJIMOTO et al, 1998; YAMAZAKI et al., 1999; PAN et al., 2000; FINI et al., 2004; DUARTE et al., 2003; NARAI e NAGAHATA, 2003; CHO et al., 2004; KELLER et al., 2004).

Ressalta-se, outrossim, que os relatos de Yamazaki et al. (1999), Pan et al. (2000), Fini et al. (2002), Duarte et al. (2003), Narai e Nagahata (2003) e Cho et al. (2004) afirmam que animais portadores de osteoporose são capazes de reagir satisfatoriamente e promover osteointegração, embora a quantidade de osso neoformado não seja similar à dos animais saudáveis. Os nossos resultados concordam parcialmente com as observações desses autores.

Para avaliação biomecânica, o presente estudo utilizou o teste de remoção do implante por torque reverso, assim como as pesquisas de Fujimoto et al. (1997), Cordioli et al. (2000), Klokkevold et al. (2001), Narai e Nagahata (2003), Keller et al. (2004), González et al. (2006) e Giro et al. (2007).

O resultado do teste biomecânico possibilitou verificar que os animais sadios e osteopênicos apresentaram, inicialmente, respostas ósseas similares, uma vez que os valores médios de torque reverso obtidos foram próximos (Gráfico 1). Neste estudo, quando adotado um maior período para promoção da formação óssea, os animais sadios apresentaram uma melhor neoformação óssea caracterizada por um aumento significativo no valor médio do torque (Tabela 1).

Pode-se ressaltar que os achados biomecânicos do presente trabalho estão de acordo com os dados histológicos, uma vez que a maior ou menor resistência ao torque reverso pode ser associada a um maior ou menor grau de tecido ósseo suporte. O grupo experimental apresentou menor média de resistência ao torque reverso quando comparado ao grupo controle, em ambos os períodos analisados, caracterizado histologicamente por uma menor intensidade de neoformação óssea (Gráficos 2 e 3).

Assim, perante os resultados biomecânicos deste estudo, pode-se afirmar que a osteopenia não exerce efeito negativo de forma estatisticamente significativa sobre o processo de neoformação óssea de implantes de titânio, quando considerado um período de sete semanas. Quando analisado um período de quatorze semanas, observou-se que a osteopenia gera menor ancoragem dos implantes de forma estatisticamente significativa.

Diferenças biomecânicas entre implantes inseridos em tíbias de animais sadios e osteoporóticos também foram encontradas por Fujimoto et al. (1998) e

Narai e Nagahata (2003), mas não foram observadas por Keller et al. (2004). Fujimoto et al. (1998), estudando implantes de dez milímetros de comprimento inseridos na região anterior da mandíbula (seis milímetros intra-ósseo) de coelhas osteoporóticas e saudáveis, observaram não haver diferença biomecânica estatisticamente significativa entre os grupos.

Uma vez que as terapias utilizadas para tratamento de pacientes com osteoporose afetam a remodelação óssea, de forma sistêmica, suscita-se o questionamento de uma possível influência sobre o processo de osteointegração dos implantes dentários. O efeito benéfico dos alendronatos foi encontrado nos resultados de Narai e Nagahata (2003), Kurth et al. (2005), enquanto Qi et al. (2004) e Giro et al. (2007) observaram os efeitos positivos da terapia de reposição hormonal. Ambas as terapias analisadas ocasionaram o aumento da densidade mineral óssea e a diminuição da reabsorção óssea.

Dentro dos limites do presente estudo, é possível sugerir que a neoformação óssea em torno de implantes inseridos em indivíduos com osteopenia não apresenta a mesma intensidade que a desencadeada em indivíduos saudáveis. Conquanto, sabe-se que a carga funcional serve como estímulo ao tecido ósseo, o que nos permite supor que, quando em níveis ótimos, exerça efeito benéfico sobre a formação óssea. No entanto, não foi objetivo do presente estudo avaliar os implantes endósseos de titânio em função.

Sugere-se a padronização da forma de avaliação do processo de osteointegração dos implantes, a realização de estudos laboratoriais que os coloquem em função, bem como a realização de estudos clínicos a longo prazo, para se determinar o desempenho dos implantes de titânio inseridos em pacientes com redução de densidade mineral óssea.

6 CONCLUSÕES

Ao final do nosso estudo, é pertinente concluir que:

- O desempenho biomecânico alcançado por implantes inseridos em animais sadios não difere do obtido por animais osteopênicos, no período de sete semanas de pós-operatório. Todavia, quando considerado o período de quatorze semanas, os implantes inseridos em animais sadios apresentam maior resistência ao torque reverso que os inseridos em animais osteopênicos, de forma estatisticamente significativa;

- Histologicamente, observa-se formação de tecido ósseo nas adjacências do implante tanto em animais sadios quanto em portadores de osteopenia, entretanto, as características arquiteturais do osso novo são diferentes nesses dois grupos de animais em ambos os períodos analisados;

- A análise histológica deste estudo sugere que a osteopenia ocasionada por deficiência de estrógeno tem efeito negativo sobre o processo de osteointegração dos implantes.

REFERÊNCIAS

ABBAS, A.K. et al. **Patologia estrutural e funcional**. 8. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2008.1048p.

ALBREKTSSON, T.; SENNERBY, L.; WENNERBERG, A. State of the art of oral implants. **Periodontology** 2000, v.47, p.15-26, 2008.

AMADEI, S.U. et al. A influência da deficiência estrogênica no processo de remodelação e reparação óssea. **J. Bras. Patol. Med. Lab.**, v.42, n.1, p.5-12, 2006

AMORIM, M.A.L. et al. Comparative study of axial and femoral bone mineral density and parameters of mandibular bone quality in patients receiving dental implants. **Osteoporos. Int.**, v.17, p.1494–1500, 2006.

ANDIA, D.C.; CERRI, P.S.; SPOLIDORIO, L.C. Tecido ósseo: aspectos morfológicos e histofisiológicos. **Revista de Odontologia da UNESP**, v.35, n.2, p.191-8, 2006.

ARIAS, M.V.B.; SZEJNFELD, V.L. Modelos animais de osteoporose. **Rev. Bras. Reumatol.**, v.37, n.6, p.335-8, 1997.

ARROTEIA, K.F.; PEREIRA, L.A.V. Osteoblastos. In: CARVALHO, H.F.; COLLARES-BUZATO, C.B. **Células: uma abordagem multidisciplinar**. São Paulo: Ed. Manole, p.34-49, 2005.

BORGES, J.L.C.; BILEZIKIAN, J.P. Update on osteoporosis therapy. **Arq. Bras. Endocrinol. Metab.**, v.50, n.4, p.755-63, 2006.

BRASIL, Ministério da Saúde. **Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas**. Osteoporose. Portaria SAS/MS n.470, 23 de julho de 2002.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Saúde. **Estudo mostra realidade da osteoporose masculina no país**. [On line] Disponível em: <http://portal.saude.gov.br/portal/aplicacoes/noticias/noticias_detalhe.cfm?co_seq_noticia=16168>. Acesso em: 03 de junho de 2008.

BRYANT, S.R.; ZARB, G.A. Osseointegration of Oral Implants in Older and Younger Adults. **Int. J. Oral Maxillofac. Implants**, v.13, n.4, p.492-9, 1998.

CARVALHO, D.C.L. **Ação do ultra-som de baixa intensidade em ossos de ratas osteopênicas**. 2001. 96f. [Dissertação de Mestrado]. Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, São Carlos, 2001.

CARVALHO, V.A.P. **Matriz dentinária desmineralizada homogênea liofilizada aplicada na reparação óssea: análise histomorfométrica**. 2004. 143f. [Tese de Doutorado]. Faculdade de Odontologia de Piracicaba, Universidade Estadual de Campinas, Piracicaba, 2004.

CHACON, G.E. et al. Effect of Alendronate on Endosseous Implant Integration: An In Vivo Study in Rabbits. **J. Oral Maxillofac. Surg.**, v.64, p.1005-9, 2006.

CHO, P. et al. Examination of the bone-implant interface in experimentally induced osteoporotic bone. **Implant Dentistry**, v.13, n.1, p.79-87, 2004.

CORDIOLI, G. et al. Removal torque and histomorphometric investigation of 4 different titanium surfaces: an experimental study in the rabbit tibia. **Int. J. Oral Maxillofac. Implants**, v.15, n.5, p.668-74, 2000.

COUTO, S.E.R. Criação e manejo de coelhos. In: ANDRADE, A.; PINTO, S.C.; OLIVEIRA, R.S. **Animais de Laboratório: criação e experimentação**. Rio de Janeiro: Ed. FIOCRUZ, p.93-103, 2002.

CUBAS, E.R. et al. Principais causas de diminuição da massa óssea em mulheres na pré-menopausa encaminhadas ao ambulatório de doenças ósteo-metabólicas de um hospital terciário de Curitiba. **Arq. Bras. Endocrol. Metab.**, v.50, n.5, p.914-9, 2006.

DERVIS, E. Oral implications of osteoporosis. **Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod.**, v.100, n.3, p.349-56, 2005.

DIEGO, R. et al. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws: a therapeutic dilemma. **Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod.**, v.103, p.e1-e5, 2007.

DUARTE, P.M. et al. Estrogen deficiency affects bone healing around titanium implants: a histometric study in rats. **Implant Dentistry**, v.12, n.4, p.340-6, 2003.

DUCY, P.; SCHINKE, T.; KARSENTY, G. The osteoblast sophisticated fibroblast under central surveillance. **Science**, v.289, p.1501-4, 2000.

ESPOSITO, M. et al. Biological factors contributing to failures of osseointegrated oral implants. (II) Etiopathogenesis. **Eur J Oral Sci**, v.106, n.3, p.721-64, 1998.

EIS, S.R.; LEWIECKI, E.M. Peripheral bone densitometry – clinical applications. **Arq. Bras. Endocrinol. Metab.**, v.50, n.4, p.596-602, 2006.

FARRUGIA, M.C. et al. Osteonecrosis of the mandible or maxilla associated with the use of new generation bisphosphonates. **Laryngoscope**, v.116, p.115-20, 2006.

FINGLAND, R. B. Ovário e útero. In: _____.STONE, E.A.; CANTRELL, C.G.; SHARP, N.J.H. **Manual de cirurgia de pequenos animais**. 2. ed. São Paulo: Manole, p.1540-1558, 1998.

FINI, M. et al. Titanium alloy osseointegration in cancellous and cortical bone of ovariectomized animals: histomorphometric and bone hardness measurements. **Int. J. Oral Maxillofac. Implants**, v. 17, n.1, p.28-37, 2002.

FOSSUM, T. W. Surgery of the reproductive and genital systems. In: _____. FOSSUM, T.W. **Small animal surgery**. Missouri: Mosby, p. 517-74, 1997.

FRAZÃO, P.; NAVEIRA, M. Prevalência da osteoporose: uma revisão crítica. **Rev. Bras. Epidemiol.**, v.9, n.2, p.206-14, 2006.

FROST, H.M. Tetracycline bone labeling in anatomy. **Am. J. Phys. Anthropol.**, v.29, p.183-96, 1968.

FUJIMOTO, T. et al. Effects of steroid-induced osteoporosis on osseointegration of titanium implants. **Int. J. Oral Maxillofac. Implants**, v.13, n.2, p.183-9, 1998.

FUTAMI, T. et al. Tissue response to titanium implants in the rat maxilla: ultrastructural and histochemical observations of the bone-titanium interface. **Journal of Periodontology**, v.71, p.287–98, 2000.

GARTNER, L.P.; HIATT, J.L. Cartilagem e osso. In: _____. **Tratado de Histologia**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, p.103-23, 1997.

GEHRKE, S.A. **Bases clínicas e cirúrgicas em Implantodontia**. Santa Maria: Editora Bioface, 2006. 271p.

GIRO, G. et al. Effect of 17 β -Estradiol and Alendronate on the Removal Torque of Osseointegrated Titanium Implants in Ovariectomized Rats. **J. Periodontol.**, v.78, n.7, p.1316-21, 2007.

GIROTRA, M.; RUBIN, M.R.; BILEZIKIAN, J.P. Anabolic Skeletal Therapy for Osteoporosis review article. **Arq. Bras. Endocrinol. Metab.**, v.50, n.4, p.745-54, 2006.

GONZÁLEZ, J.M.M. et al. Removal torque and physico-chemical characteristics of dental implants etched with hydrofluoric and nitric acid. An experimental study in beagle dogs. **Med. Oral Patol. Oral Surg, Buc.**, v.11, p.E281-E285, 2006.

GREGÓRIO, L.H. et al. Glucocorticoid-induced osteoporosis. **Arq. Bras. Endocrinol. Metab.**, v.50, n.4, p.793-801, 2006.

HIRAYAMA, T.; SABOKBAR, A.; ATHANASOU, N.A. Effect of corticosteroids on human osteoclast formation and activity. **Journal of Endocrinology**, v.175, p.155-63, 2002.

HOHLWEG-MAJERT, B et al. Significance of osteoporosis in craniomaxillofacial surgery: A review of the literature. **Osteoporos. Int.**, v.17, p.167–79, 2006.

HOLLINGER, J.; WONG, M.E.K. The integrated processes of hard tissue regeneration with especial emphasis on fracture healing. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol**, v. 82, n. 6, p. 594-606, 1996.

JOVINE, M.S. et al. Efeito do treinamento resistido sobre a osteoporose após a menopausa: estudo de atualização. **Rev. Bras. Epidemiol.**, v.9, n.4, p.493-505, 2006.

JUNQUEIRA, L.C.U.; CARNEIRO, J. Tecido ósseo. In:_____ **Histologia Básica**. 11ª ed., Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, p.135-52, 2008.

KELLER, J.C. et al. Osteoporosis-like bone conditions affect osseointegration of implants. **Int. J. Oral Maxillofac. Implants**, v.19, n.5, p.687–94, 2004.

KLEMETTI, E. et al. Cortical bone mineral density in the mandible and osteoporosis status in postmenopausal women. **Scand. J. of Dent. Res.**, v.101, p.219-23, 1993.

KLOKKEVOLD, P.R. et al. Early endosseous integration enhanced by dual acid etching of titanium: a torque removal study in rabbit. **Clin. Oral Impl. Res.**, v.12, p.350-7, 2001.

KRAHE, C.; FRIEDMAN, R.; GROSS, J.L. Risk factors for decreased bone density in postmenopausal women. **Braz. J. Med. Biol. Res.**, v.30, n.9, p.1061-6, 1997.

KRIBBS, P.J. et al. Relationship between mandibular and skeletal bone in an osteoporotic population. **The Journal of Prosthetic Dentistry**, v.62, p.703-7, 1989.

KRIBBS, P.J. Comparison of mandibular bone in normal and osteoporotic women. **J. Prosthet. Dent.**, v.63, p.218-22, 1990.

KURTH, A.H.A. et al. The biophosphonate ibandronate improves implant integration in osteopenic ovariectomized rats. **Bone**, v.37, p.204-10, 2005.

LACATIVA, P.G.S.; FARIAS, M.L.F. Office practice of osteoporosis evaluation. **Arq. Bras. Endocrinol. Metab.**, v.50, .4, p.674-84, 2006.

LEBAS, F. **La Biologie du Lapin.** Disponível em: <<http://www.cuniculture.info/Docs/indexbiol.htm>> Acesso em 11 de novembro de 2008.

LEWIECKI, E.M.; SILVERMAN, S.L. Redefining Osteoporosis Treatment: Who to Treat and How Long to Treat. **Arq. Bras. Endocrinol. Metab.**, v.50, n.4, p.694-704, 2006.

LIOUBAVINA-HACK, N.; LANG, N.P.; KARRING, T. Significance of primary stability for osseointegration of dental implants. **Clin. Oral Impl. Res.**, v.17, p.244-50, 2006.

LIU, Y.Z. et al. Molecular studies of identification of genes for osteoporosis: the 2002 update. **Journal of Endocrinology**, v.177, p.147-96, 2003.

LUIZE, D.S. et al. A influência da osteoporose na implantodontia. **Arquivos em Odontologia**, v.41, n.2, p.105-92, 2005.

MALOSSO, T.G. **Análise de um modelo do processo de instalação de osteopenias em ossos corticais de ratas ovariectomizadas**. 2004. 81f. [Tese de Doutorado]. Escola de Engenharia de São Carlos/ Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto/ Instituto de Química de São Carlos, Universidade de São Paulo, São Carlos, 2004.

MARCO, F.. et al. Peri-implant osteogenesis in health and osteoporosis. **Micron**, v.36, p.630-44, 2005.

MARX, R.E. et al. Bisphosphonate-Induced Exposed Bone (Osteonecrosis/Osteopetrosis) of the Jaws: Risk Factors, Recognition, Prevention, and Treatment. **J. Oral Maxillofac. Surg.**, v.63, p.1567-75, 2005.

MCCLUNG, M. Biophosphonates. **Arq. Bras. Endocrinol. Metab.**, v.50, n.50, n.4, p.735-44, 2006.

MCLAUGHLIN, F. et al. Glucocorticoid-induced osteopenia in the mouse as assessed by histomorphometry, microcomputed tomography and biochemical markers. **Bone**, v.30, n.6, p.924-30, 2002.

MEIJER, H.J.A.; BATENBURG, R.H.K.; RAGHOEBAR, G.M. Influence of Patient Age on the Success Rate of Dental Implants Supporting an Overdenture in an Edentulous Mandible: A 3-year Prospective Study. **Int. J. Oral Maxillofac. Implants**, v.16, n.4, p.522-6, 2001.

MISCH, C.E. **Implantes Dentários e Contemporâneos**. 2ª ed. São Paulo: Ed. Santos, 2006. 685p.

MORI, H. et al. Osseointegration of dental implants in rabbit bone with low mineral density. **J. Oral Maxillofac. Surg.**, v.55, p.351-61, 1997.

NARAI, S.; NAGAHATA, S. Effects of Alendronate on the Removal Torque of Implants in Rats with Induced Osteoporosis. **Int. J. Oral Maxillofac. Implants**, v.18, n.2, p.218-23, 2003.

OLIVEIRA, J.H.A. et al. Teriparatida (PTH[1-34]rh): Uma nova perspectiva no tratamento da osteoporose. **Acta Ortop. Bras.**, v.11, n.3, p.184-9, 2003.

OLIVEIRA, J.A.G. **Avaliação biomecânica de implantes osteointegrados após radioterapia**. 2006. 62f. [Dissertação de Mestrado]. Universidade de Taubaté, Taubaté, 2006.

PAIVA, F.P.; MAFILLI, V.V.; SANTOS, A.C.S. **Curso de Manipulação de Animais de Laboratório**. Ministério da Saúde: FIOCRUZ, 2005. 28p.

PAN, J. et al. Effect of ovariectomy on bone remodeling adjacent to hydroxyapatite-coated implants in the tibia of mature rats. **J Oral Maxillofac Surg.**, v.58, p.877-82, 2000.

PINTO, A.S. et al. Efeitos de tratamento combinado de alendronato de sódio, atorvastatina cálcica e ipriflavona na osteoporose induzida com dexametasona em ratas. **Brazilian Journal of Farmaceutical Sciences**, v.42, n.1, p.99-107, 2006.

PINTO NETO, A.M. et al. Consenso Brasileiro em Osteoporose 2002. **Rev. Bras. Reumatol.**, v. 42, n.6, p.343-54, 2002.

QI, M.C. et al. Oestrogen replacement therapy promotes bone healing around dental implants in osteoporotic rats. **Int. J. Oral Maxillofac. Surg.**, v.33, n.3, p.279-85, 2004.

RAMALHO, A.C.R. et al. Por que Estrógeno e Raloxifeno melhoram a densidade mineral óssea? Mecanismo de ação do estrógeno e de um modulador seletivo do receptor de estrógeno (SERM) no osso. **Arq. Bras. Endocrinol. Metab.**, v.44, n.6, p.471-82, 2000.

ROBERTS, W.E. et al. Implants: Bone physiology and metabolism. **J. Calif. Dent. Assoc.**, v.15, n.10, p.54-61, 1987.

SARAIVA, G.L.; LAZARETTI-CASTRO, M. Marcadores bioquímicos da remodelação óssea na prática clínica. **Arq. Bras. Endocrinol. Metab.**, v.46, n.1, p.72-8, 2002.

SILVA, M.C. **Efeito da radiação gama no processo de reparação óssea em ratas com deficiência de estrogênio**. 2005. 138f. [Tese de Doutorado]. Faculdade de Odontologia de Piracicaba, Universidade Estadual de Campinas, Piracicaba, 2005.

SILVERMAN, S.L. et al. Effectiveness of bisphosphonates on nonvertebral and hip fractures in the first year of therapy: The risedronate and alendronate (REAL) cohort study. **Osteoporos. Int.**, v.18, p.25-34, 2007.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE DENSITOMETRIA CLÍNICA – SBDens. **Consenso Brasileiro em Densitometria Clínica**. SBDens, 2003, 5p.

SUZUKI, K. et al. Current topics in Pharmacological Research on Bone Metabolism: Inhibitory Effects of Bisphosphonates on the Differentiation and Activity of Osteoclasts. **J. Pharmacol. Sci.**, v. 100, p.189-94, 2006.

TADA, S. et al. Influence of implant design and bone quality on stress/strain distribution in bone around implants: a 3-dimensional finite element analysis. **Int. J. Oral Maxillofac. Implants**, v.128, n.3, p.357-68, 2003.

TEÓFILO, J.M. et al. Comparison between two experimental protocols to promote osteoporosis in the maxilla and proximal tibia of female rats. **Pesqui. Odontol. Bras.**, v.17, n.4, p.302-6, 2003.

WALSH, S. et al. High concentrations of dexamethasone suppress the proliferation but not the differentiation of further maturation of human osteoblast precursors *in vitro*: relevance to glucocorticoid induced osteoporosis. **Rheumatology**, v.40, p.74-83, 2001.

YAMAZAKI, M. et al. Bone reactions to titanium screw implants in ovariectomized animals. **Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod.**, v.87, n.4, p.411-8, 1999.

ZANETTE, E. et al. Osteoporose/Osteopenia conforme o sitio ósseo. **Arq. Brás. Endocrinol. Metab.**, v.47, n.1, p.30-6, 2003.

ZINSLI, B. et al. Clinical evaluation of small-diameter ITI implants: a prospective study. **Int. J. Oral and Maxillofac. Implants**, v.19, n.1, p.92-9, 2004.