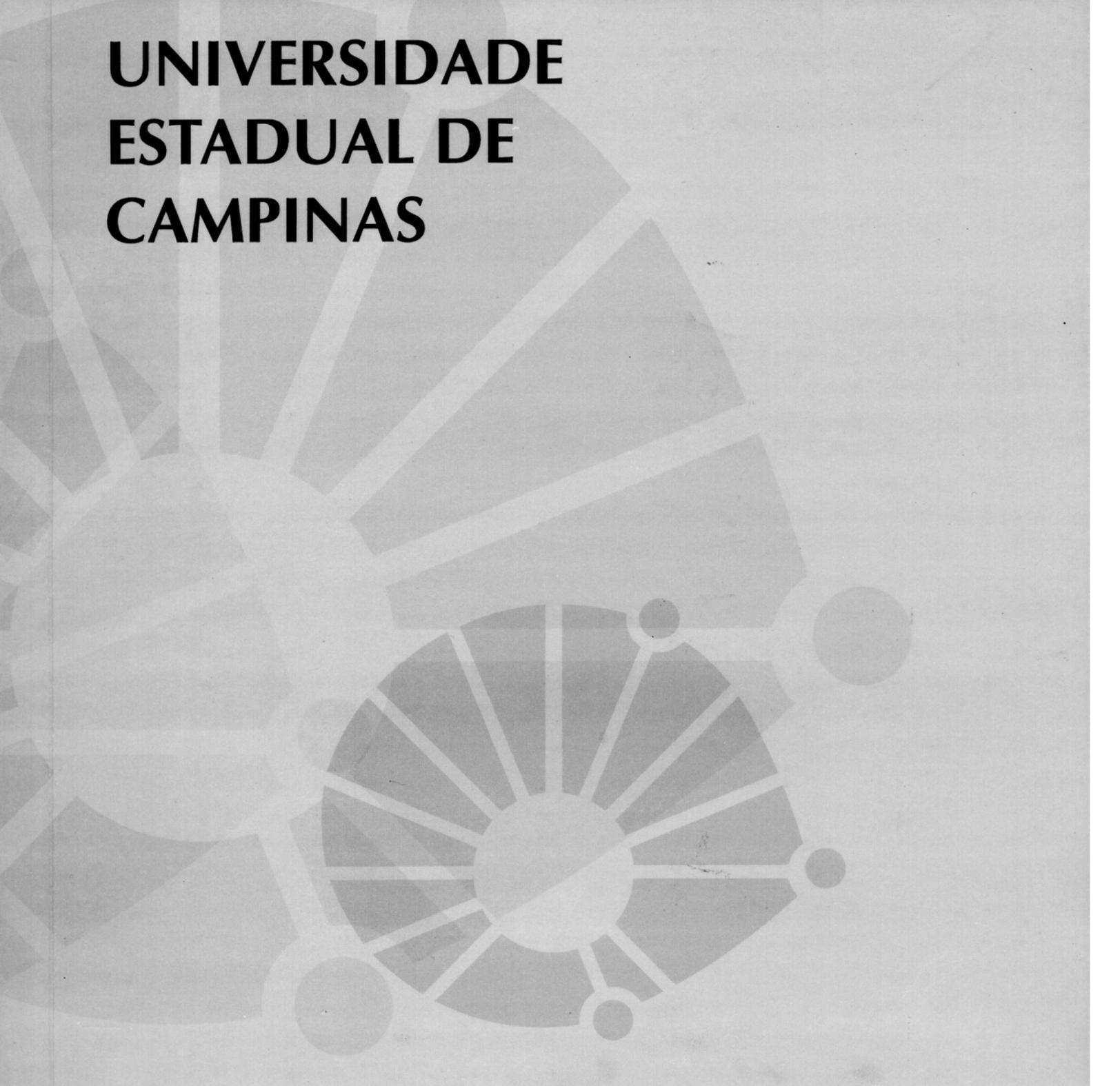


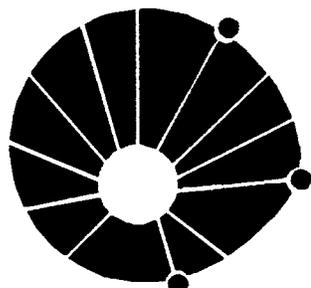
**UNIVERSIDADE
ESTADUAL DE
CAMPINAS**



UNICAMP

**FACULDADE DE
ODONTOLOGIA DE PIRACICABA**

FACULDADE DE ODONTOLOGIA DE PIRACICABA



UNICAMP

ALESSANDRO LOURENÇO JANUÁRIO
CIRURGIÃO DENTISTA

**AVALIAÇÃO HISTOMÉTRICA DA INFLUÊNCIA DA
CALCITONINA DE SALMÃO NO PROCESSO DE
MATURAÇÃO DO TECIDO ÓSSEO NEOFORMADO,
APÓS A COLOCAÇÃO DE IMPLANTES DE TITÂNIO.
ESTUDO EM COELHOS.**

*Dissertação apresentada à Faculdade de
Odontologia de Piracicaba - UNICAMP, como parte
dos requisitos para obtenção do título de Mestre
em Clínica Odontológica, Área de Periodontia.*

PIRACICABA

- 1999 -

**FACULDADE DE ODONTOLOGIA DE PIRACICABA
- UNICAMP -**

**ALESSANDRO LOURENÇO JANUÁRIO
CIRURGIÃO DENTISTA**

**AVALIAÇÃO HISTOMÉTRICA DA INFLUÊNCIA DA
CALCITONINA DE SALMÃO NO PROCESSO DE
MATURAÇÃO DO TECIDO ÓSSEO NEOFORMADO,
APÓS A COLOCAÇÃO DE IMPLANTES DE TITÂNIO.
ESTUDO EM COELHOS.**

*Dissertação apresentada à Faculdade de
Odontologia de Piracicaba - UNICAMP, como parte
dos requisitos para obtenção do título de Mestre
em Clínica Odontológica, Área de Periodontia.*

**ORIENTADOR: PROF. DR. FRANCISCO HUMBERTO NOCITI JUNIOR
FOP - UNICAMP**

**CO-ORIENTADOR: PROF. DR. ENILSON ANTÔNIO SALLUM
FOP - UNICAMP**

PIRACICABA

- 1999 -

Ficha Catalográfica

J268a

Januário, Alessandro Lourenço.

Avaliação histométrica da influência da calcitonina de salmão no processo de maturação do tecido ósseo neoformado, após a colocação de implantes de titânio. Estudo em coelhos. / Alessandro Lourenço Januário. – Piracicaba, SP : [s.n.], 1999.

117f. : il.

Orientadores : Prof. Dr. Francisco Humberto Nociti Junior, Enilson Antônio Sallum.

Dissertação (Mestrado) – Universidade Estadual de Campinas, Faculdade de Odontologia de Piracicaba.

1. Implantes dentários. 2. Calcitonina. 3. Ossos - Regeneração. I. Nociti Junior, Francisco Humberto. II. Sallum, Enilson Antônio. III. Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Odontologia de Piracicaba. IV. Título.

Ficha Catalográfica elaborada pela Bibliotecária Marilene Girello CRB / 8 – 6159, da Biblioteca da Faculdade de Odontologia de Piracicaba, UNICAMP.



A Comissão Julgadora dos trabalhos de Defesa de Tese de MESTRADO, em sessão pública realizada em 26 de Março de 1999, considerou o candidato ALESSANDRO LOURENÇO JANUARIO aprovado.

1. Prof. Dr. FRANCISCO HUMBERTO NOCITI JR

2. Prof. Dr. SERGIO VALMOR BARBOSA

3. Prof. Dr. SERGIO DE TOLEDO

DEDICATÓRIA

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho, de maneira muito especial, à minha querida mãe, que apesar das dificuldades, sempre esteve tão presente na educação dos filhos.

À minha irmã e meu pai, que sempre me motivaram ao longo dessa caminhada.

À Suzana, pelo companheirismo e compreensão.

AGRADECIMENTOS

AGRADECIMENTOS

A **Deus**, pela oportunidade de existir.

Ao meu orientador, Professor Doutor Francisco Humberto Nociti Júnior, mestre e amigo,
pelo apoio, confiança e grande empenho na realização deste trabalho.

À Universidade Estadual de Campinas, representada pelo seu Magnífico Reitor Prof. Dr. Hermano M. F. Tavares.

À Faculdade de Odontologia de Piracicaba, representada pelo seu Digníssimo Diretor Prof. Dr. Antônio Wilson Sallum.

À Profa. Dra. Altair A. Del Bel Cury, coordenadora de Pós-graduação da FOP-UNICAMP e Profa. Dra. Mônica Campos Serra, coordenadora do curso de Pós-graduação em Clínica Odontológica da FOP-UNICAMP.

À FAPESP, pelo apoio científico e financeiro, que muito contribuíram para realização deste trabalho.

À empresa A S Technology, que gentilmente nos cedeu os implantes utilizados nesta pesquisa.

À disciplina de histologia da FOP-UNICAMP, que possibilitou a realização deste trabalho ao emprestar e os equipamentos necessários para obtenção das medidas histométricas.

Aos professores da área de periodontia: Prof. Dr. Antônio Wilson Sallum, Prof. Dr. Sergio de Toledo, Prof. Dr. Antônio Fernando Martorelli de Lima e Prof. Dr. Enilson Antônio Sallum.

Aos mais que amigos, à minha família de Piracicaba: Vicente, Joly, Ricardo e Lúcio.

À amiga Laila, pelo enorme auxílio nas cirurgias.

Aos amigos Nara e Sílvio, que, cada um a sua maneira, sempre me apoiaram nos momentos difíceis.

Aos meus professores de Brasília, principalmente ao Vinícius, pela amizade e incentivo.

Aos colegas do curso de Pós-graduação em Periodontia: Daniela, Patrícia C., Patrícia B., Eleonora, Henrique, Karina, Laerte, Cristine, Márcio e Maria Ângela.

À Cidinha, Ivani, Mônica, Professor Pedro, Professora Maria Cecília, Eliane, Gláucia, Marilene, Carlos Tadeu, Chocolate, Luiz Guedes, Maurício, Elizabete, Dona Elci, e a todos, que de alguma maneira, contribuíram para realização deste trabalho.

SUMÁRIO

SUMÁRIO

CAPÍTULOS	Pg
LISTAS	3
I. SIGLAS	3
II. ILUSTRAÇÕES	3
III. FIGURAS	4
IV. TABELAS	4
V. GRÁFICOS	5
RESUMO	9
SUMMARY	13
INTRODUÇÃO	17
REVISÃO DA LITERATURA	21
I. OSSO	21
II. IMPLANTES DENTAIS	24
III. CALCITONINA	33
IV. CALCITONINA E IMPLANTES OSSEOINTEGRADOS	41
PROPOSIÇÃO	45
MATERIAL E MÉTODOS	49
I. SELEÇÃO DOS ANIMAIS	49
II. PROCEDIMENTO CIRÚRGICO	49
III. ADMINISTRAÇÃO DA CALCITONINA	51
IV. PREPARO HISTOLÓGICO	52
V. AVALIAÇÕES HISTOMÉTRICAS	55

VI. ANÁLISE ESTATÍSTICA	61
RESULTADOS	65
DISCUSSÃO DOS RESULTADOS	79
CONCLUSÃO	89
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	93
APÊNDICE	109
I. VALORES HISTOMÉTRICOS DO GRUPO TESTE/6 SEMANAS	109
II. VALORES HISTOMÉTRICOS DO GRUPO CONTROLE/6 SEMANAS	110
III. VALORES HISTOMÉTRICOS DO GRUPO TESTE/8 SEMANAS	111
IV. VALORES HISTOMÉTRICOS DO GRUPO CONTROLE/8 SEMANAS	112
V. VALORES HISTOMÉTRICOS DO GRUPO TESTE/12 SEMANAS	113
VI. VALORES HISTOMÉTRICOS DO GRUPO CONTROLE/12 SEMANAS	114
VII. VALORES HISTOMÉTRICOS DO GRUPO TESTE/18 SEMANAS	115
VIII. VALORES HISTOMÉTRICOS DO GRUPO TESTE/18 SEMANAS	116
IX. PESO DOS ANIMAIS (KG) GRUPO CONTROLE E TESTE	117

LISTAS

LISTAS**I. SIGLAS**

SIGLA	SIGNIFICADO
A.	Aumento
AOE	Área de osso endosteal neoformado
AOP	Área de osso periosteal neoformado
ATP	Trifosfato de adenosina
C	Grupo controle
Ca	Cálcio
CR	Comprimento da cortical remanescente
CT	Comprimento total da cortical
Fig.	Figura
H & E	Hematoxilina e eosina
kg	Quilograma
µg	Micrograma (s)
mm	Milímetro (s)
mm ²	Milímetros quadrados
µm	Micrometro (s)
n	Número
OE	Comprimento do osso endosteal neoformado
OP	Comprimento do osso periosteal neoformado
pg	Picograma (s)
T	Grupo teste
rpm	Rotações por minuto
UI	Unidades internacionais

II. ILUSTRAÇÕES

NÚMERO	ASSUNTO	PÁGINA
I	Representação esquemática dos parâmetros para as análises histométricas	56

III. FIGURAS

NÚMERO	ASSUNTO	PÁGINA
1	Secção longitudinal separando o implante do tecido ósseo	53
2	Secção longitudinal separando o implante do tecido ósseo	53
3	Secção corada por H & E para avaliação histométrica	54
4	Comprimento total da cortical óssea neoformada	57
5	Tecido ósseo neoformado a partir do endóstio	58
6	Tecido ósseo neoformado a partir do perióstio	59
7	Comprimento da cortical remanescente	60

IV. TABELAS

NÚMERO	ASSUNTO	PÁGINA
1	Animais do grupo Teste e Controle subdivididos por período de sacrifício.	51
2	Médias e Desvios padrão de AOE (mm ²) segundo o tempo	66
3	Médias e Desvios padrão de AOP (mm ²) segundo o tempo	68
4	Médias e Desvios padrão de OE (mm) segundo o tempo	70
5	Médias e Desvios padrão de OP (mm) segundo o tempo	72
6	Médias e Desvios padrão de CR (mm) segundo o tempo	74
7	Médias e Desvios padrão de CT (mm) segundo o tempo	76
8	Valores histométricos do grupo Teste/6 semanas	109
9	Valores histométricos do grupo Controle/6 semanas	110
10	Valores histométricos do grupo Teste/8 semanas	111
11	Valores histométricos do grupo Controle/8 semanas	112
12	Valores histométricos do grupo Teste/12 semanas	113
13	Valores histométricos do grupo Controle/12 semanas	114
14	Valores histométricos do grupo Teste/18 semanas	115
15	Valores histométricos do grupo Controle/18 semanas	116
16	Peso dos animais (kg) grupo Controle e Teste	117

V. GRÁFICOS

NÚMERO	ASSUNTO	PÁGINA
1	Gráfico de perfil do efeito Tempo (semanas) sobre AOE (mm ²)	66
2	Gráfico de perfil do efeito Tempo (semanas) sobre AOP (mm ²)	68
3	Gráfico de perfil do efeito Tempo (semanas) sobre OE (mm)	70
4	Gráfico de perfil do efeito Tempo (semanas) sobre OP (mm)	72
5	Gráfico de perfil do efeito Tempo (semanas) sobre CR (mm)	74
6	Gráfico de perfil do efeito Tempo (semanas) sobre CT (mm)	76

RESUMO

RESUMO

A proposta deste trabalho foi avaliar, histometricamente, a influência da calcitonina de salmão no tecido ósseo neoformado, na sua fase de maturação, em coelhos saudáveis, após a colocação de implantes de titânio.

Foram utilizados 27 coelhos Nova Zelândia adultos, fêmeas, os quais receberam em cada fêmur um implante. Aleatoriamente foram divididos em dois grupos: controle (n=14) e teste (n=13). Os animais do grupo teste receberam dose única diária de 2 UI/kg de calcitonina de salmão, via intramuscular, por vinte e oito dias, e os animais do grupo controle receberam soro fisiológico, pelo mesmo período de tempo.

Os animais foram sacrificados após os períodos de 6, 8, 12 e 18 semanas após a colocação dos implantes. As análises histométricas foram realizadas com o auxílio de um *software* analisador de imagens.

Os seguintes parâmetros foram avaliados: Área de osso endosteal neoformado (AOE), Área de osso periosteal neoformado (AOP), Comprimento do osso endosteal neoformado (OE), Comprimento de osso periosteal neoformado (OP), Comprimento da cortical óssea remanescente (CR) e o Comprimento total da cortical óssea (CT).

Os resultados obtidos foram comparados através do teste F a 5% de probabilidade, e mostraram não haver diferença estatisticamente significativa entre os grupos teste e controle nos períodos de 06 e 08 semanas, em nenhum dos parâmetros avaliados. Nos períodos restantes, ou seja, 12 e 18 semanas, nos parâmetros relacionados ao periosteio (AOP e OP), não houve diferença significativa entre os

grupos teste e controle, porém nos parâmetros relacionados ao endóstio (AOE e OE), observou-se diferença significativa a favor do grupo teste no período de 12 semanas e a favor do grupo controle no período de 18 semanas.

No parâmetro CT houve diferença estatisticamente significativa apenas no período de 18 semanas, a favor do grupo teste. O parâmetro CR, apresentou diferenças significativas nos períodos de 12 e 18 semanas a favor do grupo controle.

Os resultados obtidos, sob as condições experimentais apresentadas, não demonstraram efeito satisfatório da calcitonina no processo de maturação do tecido ósseo neoformado, após a colocação de implantes de titânio.

Palavras chaves: Implantes dentais, Calcitonina, Reparo ósseo, Histometria.

SUMMARY

SUMMARY

The purpose of this study was to evaluate, in healthy rabbits, the effect of Salmon Calcitonin (Miacalcic) on the maturation process of the new bone formed following a dental implant surgery, using an histometrical analysis.

Twenty seven (27) adult New Zealand rabbits were used, and one implant was placed in each animal's femur. Thirteen (13) animals were randomized to provide test group (Salmon Calcitonin - 2UI/kg) and fourteen (14) provided control (saline solution) group.

The animals were sacrificed 6, 8, 12 e 18 weeks after the surgical procedures. The histometrical analysis was carried out using an image analysing system.

The analysed parameters were New endosteal and Periosteal bone area, New endosteal and Periosteal bone length, Pre-existing cortical length and Total cortical length.

Histometrical analyzis did not show statistical differences between control and test groups in 6 and 8 weeks. At 12 weeks group was observed statistical differences favoring the test group, considering New endosteal area and length, and in the control group considering Pre-existing cortical length. At 18 weeks group, was observed statistical differences favoring the control group considering some parameters: New endosteal area and length, and Pre-existing cortical length. At the 18 weeks was observed statistical differences favoring the test group considering Total cortical length.

Thus, the use of calcitonin did not demonstrate improving in the bone healing after implant surgery, in healthy rabbits.

Key Words: Dental Implants, Calcitonin, Bone Repair, Histometry.

INTRODUÇÃO

INTRODUÇÃO

A ausência parcial ou total de dentes é uma situação que deve ser corrigida ou amenizada. Próteses convencionais (parciais ou totais), em geral, são utilizadas para tanto. Porém, em alguns casos, tais próteses não são suficientes para compensar a ausência de dentes naturais. O uso de próteses dentais retidas por implantes, tem sido uma alternativa viável às próteses convencionais^{1,6,18,19,20}.

ROBERTS (1988)⁸⁷; WEISS (1987)¹⁰³ e (1990)¹⁰⁴ subdividiram os implantes dentais em dois grandes grupos: 1.Implantes fibro-osseointegrados e 2.Implantes osseointegrados.

ADELL et al. (1981)¹; ALBREKTSON et al. (1988)⁶ e ZARB & SCHMITT (1990)¹⁰⁶ relataram altas taxas de sucesso e uma ótima previsibilidade para as próteses retidas pelos implantes dentais osseointegrados, o que não ocorre para os implantes que apresentam tecido conjuntivo indiferenciado (fibro-osseointegração) interposto entre o implante e o tecido ósseo⁵.

Os requerimentos básicos indispensáveis para obtenção e manutenção da osseointegração foram exaustivamente discutidos^{3,4,16,101}. O insucesso na obtenção da osseointegração pode ocorrer por diversos fatores: condições sistêmicas desfavoráveis, trauma oclusal, processo infeccioso, erro do operador e quantidade e/ou qualidade óssea desfavorável⁵⁵. Destes, a quantidade e qualidade óssea têm sido um dos fatores mais importantes para seleção dos pacientes indicados para receber implantes osseointegrados.

A calcitonina é um hormônio secretado pelas células parafoliculares da

tireóide de mamíferos³⁴, e pelas glândulas ultimobranquiais de vertebrados inferiores. Tem sido uma das principais medicações utilizadas no tratamento ou na prevenção dos distúrbios metabólicos do osso^{17,94}. Sua ação é observada, principalmente, sobre os osteoclastos, interferindo no processo de reabsorção óssea^{40,52,58,75}.

Em adição à sua constatada ação em indivíduos com alterado metabolismo ósseo, como os citados anteriormente, estudos demonstram sua atuação, também em indivíduos saudáveis^{23,30,36,39,80,82,102,108}. Além de inibir a reabsorção, a calcitonina poderia estimular a neoformação óssea^{81,108}, o que, teoricamente, aumentaria a massa de tecido ósseo, ou talvez, a aceleração da cicatrização quando da colocação de implantes dentais.

A participação da calcitonina no período inicial do processo de reparo ósseo em implantes osseointegrados, foi investigada de maneira pioneira por NOCITI JR. (1997)⁷⁴. Os resultados relatados sugerem uma participação satisfatória da calcitonina, no estágio de maturação do tecido ósseo neoformado, após a colocação de implantes de titânio. Desta forma, o presente trabalho tem como objetivo, avaliar histometricamente a influência da calcitonina no processo de maturação do tecido ósseo neoformado, após a colocação de implantes de titânio.

REVISÃO DA LITERATURA

REVISÃO DA LITERATURA

I – Osso:

Atualmente, implantes dentais que apresentam comprovado sucesso clínico e vêm sendo uma modalidade de tratamento bastante executada, são os ditos osseointegrados^{1,6,18,19,20,106,107}. Dessa maneira, o conhecimento dos conceitos da fisiologia, metabolismo e biomecânica óssea é essencial no planejamento e execução desse tipo de procedimento.

O osso é um tecido conjuntivo mineralizado e especializado, constituído fundamentalmente por células e um material intercelular mineralizado, a matriz óssea. Cerca de 80% da massa óssea é formada por cortical e 20% por osso trabecular ou esponjoso. Possui, junto com a cartilagem, três funções básicas⁵⁷: (I) mecânica: suporte para o tecido muscular promover a locomoção; (II) protetora: alojamento e proteção para órgãos vitais e medula óssea; e (III) metabólica: reserva de íons, principalmente cálcio e fósforo.

Apesar de sua forma inerte e sólida, o osso é um dos tecidos mais dinâmicos do organismo humano, sofrendo remodelação e reparação durante toda a vida. Através do remodelamento, o tecido ósseo vai sendo renovado pela constante remoção de osso "velho" (reabsorção óssea) e reposição de osso "novo" (formação óssea)⁶⁸. Hoje, sabe-se que através do acoplamento entre reabsorção e formação óssea, é possível manter a integridade do esqueleto. Assim sendo, em condições normais, a formação e a reabsorção óssea devem ocorrer de maneira balanceada, de forma que a mesma quantidade de osso reabsorvida seja repostas^{57,68}.

Três são os tipos celulares mais comuns encontrados no tecido ósseo, cada um com suas funções devidamente estabelecidas^{57,65,68,88}:

- Osteoblastos: originam-se a partir de células do conjuntivo do mesênquima, denominadas de osteoprogenitoras. Algumas das características histológicas dos osteoblastos, tais como um retículo endoplasmático altamente desenvolvido e um grande número de ribossomos, refletem sua alta atividade metabólica de síntese e secreção protéicas. Os osteoblastos são, portanto, responsáveis pela formação óssea.

- Osteócitos: são um outro tipo de célula óssea que têm sua origem a partir dos osteoblastos. À medida que os osteoblastos vão produzindo a matriz extracelular, aproximadamente 10 a 20% vão se tornando encarcerados pelo seu próprio produto que, posteriormente, torna-se mineralizado. Quando o encarceramento é total, a atividade metabólica destas células diminuem drasticamente, devido à dificuldade de difusão de nutrientes, dando origem aos osteócitos, dos quais partem projeções citoplasmáticas (canalículos) que se unem entre si, formando uma rede de transporte de nutrientes e metabólitos entre esses e os vasos sanguíneos. Os osteócitos são essenciais para a manutenção da matriz orgânica, sua ausência leva a um processo de reabsorção da matriz. A presença destas células em grande número, caracteriza o tecido ósseo de reparação e osso embrionário.

- Osteoclastos: acreditava-se que se originavam das células osteoprogenitoras, porém foi demonstrado que os osteoclastos derivam da fusão de monócitos do sangue circulante. São células gigantes e multinucleadas que têm função de reabsorção óssea. Sua porção ativa em contato com a superfície óssea

apresenta prolongamentos, denominados de "Bordadura em Escova". Nesta área, apresenta-se destituído de organelas, formando a chamada "zona clara". Em seu citoplasma observa-se o aparelho de Golgi desenvolvido, e uma grande quantidade de mitocôndrias, responsáveis pela produção de ATP para suprir as demandas energéticas destas células, principalmente, no processo de reabsorção.

A reabsorção é descrita como o fenômeno de remoção de componentes minerais e orgânicos da matriz extracelular do osso pela ação de células osteolíticas⁶⁸. Tendo em vista que a calcitonina interfere diretamente neste processo onde o osteoclasto é a principal célula osteolítica do organismo humano^{34,58}, faz-se necessário a descrição do mecanismo de reabsorção óssea⁶⁸.

O processo ocorre basicamente em três etapas⁶⁸:

1 - Inicialmente ocorre a formação de osteoclastos oriundos do tecido hematopoiético, seguido pela disseminação vascular dessas células.

2 - Ocorre a ativação do osteoclasto na superfície do osso mineralizado. Apesar dos osteoclastos serem as células mais importantes no processo de reabsorção, neste momento, a atuação do osteoblasto é fundamental, pois ele contém os receptores para os principais agentes de reabsorção (paratormônio, eicosanóides, 1,25 dihidroxivitamina D₃, e citocinas, como por exemplo a interleucina 1) . O osteoblasto reconhece o sinal de reabsorção e transmite ao osteoclasto.

3 - No transcorrer do processo de reabsorção, os osteoclastos ativados, reabsorvendo osso, criam, entre a área em forma de "Bordadura em Escova" e a superfície óssea, cavidades denominadas "lacunas de Howship". Esses espaços tornam-se um ambiente fechado, extracelular de reabsorção. Este compartimento é

acidificado pela secreção de íons de hidrogênio e, em função do baixo pH na zona de reabsorção, ocorre a dissolução da hidroxiapatita e exposição da matriz óssea. Os produtos resultantes deste processo são liberados próximos a espaços vasculares e distribuídos às áreas que requerem tais produtos, promovendo manutenção da integridade do esqueleto e equilíbrio homeostático mineral.

A matriz óssea constitui-se em cerca de 65% do seu peso por elementos inorgânicos, formados basicamente por cristais de hidroxiapatita. Os 35% restantes correspondem à parte orgânica, formada por fibras colágenas (90%), principalmente do tipo I e por substância fundamental amorfa que contém proteoglicanas e glicoproteínas. Ainda, podem ser identificados no osso: osteonectina, osteocalcina, fatores de crescimento, imunoglobulinas, albumina, lisosima e transferrina⁵⁷.

As superfícies externas e internas são recobertas por membranas conjuntivas, denominadas periósteo e endósteo respectivamente. O periósteo é formado por um tecido conjuntivo denso e fibroso na porção externa, mais celular e vascular na porção interna junto à superfície óssea. O endósteo é constituído por uma fina lâmina de tecido conjuntivo frouxo, composto por uma única camada de células. O endósteo reveste as cavidades internas do tecido ósseo⁵⁷.

II - Implantes dentais:

A perda dental e suas conseqüências têm sido, há muito tempo, consideradas grave problema. Por muitos anos, a perda de elementos dentais só podia ser compensada pela utilização de próteses suportadas por dentes remanescentes ou muco-suportadas, as chamadas próteses convencionais. Porém, em alguns casos,

tais próteses não são adequadas o suficiente para compensar a ausência de dentes naturais, seja por motivos relacionados à situação local (falta de retenção, ausência de pilares, estética), e/ou pela incapacidade psíquica do paciente em aceitar essas próteses¹⁰⁶. A busca de um substituto ideal para dentes naturais perdidos por análogos implantados diretamente em tecido ósseo, constitui-se, atualmente, em um dos maiores ramos de pesquisas e trabalhos clínicos na odontologia^{3,4,5,6,16,18,19,20,24,25,101,106}.

STROCK (1939)⁹⁵ avaliou a substituição de dentes ausentes através da colocação de implantes de vitalium. Seu estudo foi realizado em cães e humanos. Concluiu que implantes dentais compostos pelo referido material e inseridos sob técnicas assépticas, apresentavam evidências de que poderiam sustentar próteses e substituir “temporariamente” dentes ausentes. SULLIVAN (1952)⁹⁶ indicava a colocação de implantes dentais como uma alternativa à utilização de próteses convencionais, afirmando que esta era uma técnica nova, merecendo conseqüente respeito e agradecimento por tudo o que se conseguisse.

HERSCHFUS (1959)⁴⁷ observou, em mandíbulas de cães, 50% de sucesso após a colocação de implantes dentais subperiosteais compostos por vitalium.

HODOSH et al. (1967)⁵⁰ confeccionaram réplicas dentais em material resinoso (metilmetacrilato) e inseriram após confecção de alvéolo artificial. Resultados clínicos de até 12 meses foram observados e os implantes apresentavam-se relativamente estáveis.

BRANEMARK et al. (1969)¹⁸, estudando cinética vascular no mecanismo de reparação óssea em tibia de coelhos, através de microcâmaras de titânio inseridas cirurgicamente, observaram ancoragem direta e bastante forte entre estas e o tecido

ósseo. Após essas observações iniciais, sugeriram que dentes ausentes poderiam ser substituídos por implantes compostos de titânio. Em estudos preliminares, utilizando cães, também observaram a ausência de reações adversas frente a colocação de "aparelhos" de titânio através da gengiva e tecido ósseo, destacando alguns cuidados para a obtenção de uma boa ancoragem óssea:

- Preparação cirúrgica atraumática dos tecidos moles e duros e, um implante mecânica e quimicamente limpo;

- Um espaço de tempo no qual o implante permaneça isolado na cavidade bucal, no interior dos tecidos;

- Higiene oral para prevenir a inflamação gengival.

A partir do estabelecimento do conceito de osseointegração, definido inicialmente por BRANEMARK et al. (1969)¹⁸, os implantes dentais podem ser classificados em dois grupos^{87,103,104}:

1. Implantes osseointegrados
2. Implantes fibro-osseointegrados

Fibro-osseointegração foi definida por WEISS (1987)¹⁰³, em nível de microscopia de luz, como a interposição de um ligamento osteogênico perimplantar entre o tecido ósseo bem diferenciado e a superfície do implante dental, o qual tem estado, funcionalmente, sob as forças mastigatórias por no mínimo seis meses. Este ligamento consistiria de numerosos feixes de fibras colágenas orientadas, as quais têm origem, se anastomosam e reinserem em trabéculas ósseas do alvéolo do implante.

WEISS (1990)¹⁰⁴ definiu as diferenças anatômicas e histológicas entre o ligamento perimplantar e a membrana periodontal. No ligamento perimplantar, as fibras

colágenas são mais longas, os vasos sanguíneos e linfáticos são em menor número. A espessura do ligamento perimplantar é pouco menor do que a apresentada pela membrana periodontal. WEISS (1990)¹⁰⁴ atribui algumas vantagens aos implantes que apresentam o ligamento perimplantar em relação aos ditos osseointegrados: implantes que buscam a osseointegração podem ser inseridos em somente 20% a 25% dos rebordos edêntulos, e destes, somente em 10% dos rebordos posteriores; devido a ausência de absorção de choque nos implantes osseointegrados há a necessidade de amortecimento externo, o que normalmente limitaria o material restaurador de escolha e, finalmente, destaca o problema da confecção de próteses fixas interligando implantes osseointegrados e dentes naturais, isto devido a mobilidade fisiológica apresentada pelos últimos.

Entretanto ALBREKTSSON et al. (1987)⁴ relataram a falta de previsibilidade para os implantes dentais que apresentam tecido conjuntivo indiferenciado interposto entre o implante e o tecido ósseo, ilustrando a ausência de resultados favoráveis com a utilização de implantes dentais fibro-osseointegrados em estudos longitudinais. Em contra-partida, altas taxas de sucesso e uma ótima previsibilidade têm sido relatadas para as próteses retidas pelos implantes osseointegrados^{1,6,106}.

Originalmente, osseointegração foi histologicamente definida, em nível de microscopia ótica, como uma conexão direta, estrutural, funcional e ordenada entre o tecido ósseo e a superfície de um implante submetido a carga funcional²¹. ALBREKTSSON et al. (1987)⁴ não consideram a zona de interface um limite distinto entre o implante e o osso, mas como uma área com várias centenas de Angstrons de espessura, no caso do titânio comercialmente puro 200 a 400 Angstrons, a qual contém

larga variedade de moléculas e estruturas.

BRANEMARK et al. (1977)¹⁹ relataram, após 10 anos de acompanhamento de seus pacientes, que próteses totais suportadas por implantes dentais de titânio, poderiam apresentar estabilidade contínua em até 99% na mandíbula e 76% na maxila e, após procedimentos clínicos adicionais, os resultados eram de 100% para as próteses inferiores e 94% para as superiores.

ADELL et al. (1981)¹, relataram o acompanhamento dos implantes dentais de titânio por 15 anos. No estudo, 130 mandíbulas e maxilas continham 895 implantes. Destes, 81% na maxila e 91% na mandíbula permaneciam estáveis e suportando próteses. Em 89% dos maxilares e 100% dos mandibulares as próteses permaneciam continuamente estáveis.

Em estudo multicentro, ALBREKTSSON et al. (1988)⁶ acompanharam por até oito anos, 8139 implantes osseointegrados, usando como critérios, ausência de mobilidade do implante, ausência de radiolucidez e perda óssea, após o primeiro ano, de menos 0,2 mm na região perimplantar. Relataram sucesso de 98,94% na mandíbula e 92,95% na maxila, concluindo que, quando os implantes osseointegrados são inseridos, seguindo o protocolo sugerido por BRANEMARK et al. (1977)¹⁹, resultam em um alto grau de sucesso clínico.

ZARB & SCHMITT (1990)¹⁰⁶, relataram sucesso de 88,55% em 274 implantes osseointegrados, acompanhados por período quatro a nove anos após a cirurgia para colocação dos implantes dentais osseointegrados.

Os implantes dentais osseointegrados, inicialmente, apresentavam indicações restritas a pacientes portadores de edentulismo total na mandíbula ou

maxila¹⁹.

Em estudo retrospectivo, STEENBERG (1989)⁹³ avaliou a possibilidade da utilização dos implantes dentais osseointegrados para as situações de edentulismo parcial. O autor relata taxas de sucesso de 87% a 92% na maxila e mandíbula respectivamente, o que, para ele, justificaria a utilização destes implantes em situações de edentulismo parcial.

NAERT et al. (1992)⁷² avaliaram 509 implantes dentais osseointegrados, sobre os quais, 217 próteses parciais foram planejadas. Para eles, os resultados aqui encontrados encorajam o uso do sistema osseointegrado como mais uma opção para o tratamento do edentulismo parcial.

A sequência dos eventos que ocorrem no tecido ósseo após a colocação de implantes de titânio tem sido investigada^{8,43,46,73,76,91,103,104}. Em geral, mostram que há formação de tecido ósseo imaturo (tipo entrelaçado) e sua substituição por tecido ósseo mais organizado e compacto (tipo lamelar), para suportar as cargas mastigatórias a eles submetidos. Em humanos, o início da substituição do tecido ósseo imaturo se dá por volta de dezoito semanas, sendo completado o processo de maturação em aproximadamente 54 semanas⁸⁷.

ROBERTS (1988)⁸⁷ relatou em coelhos, um período inicial de reparação óssea ao redor do implante que ocorre até 42 dias após a colocação do implante, seguido por um período de maturação do tecido ósseo neoformado, concluído em aproximadamente 18 semanas após a colocação do implante. NOCITI JR. et al. (1997)⁷³, avaliando histológica e radiograficamente o período inicial da reparação do tecido ósseo após a utilização de um implante de titânio em coelhos, confirmaram os

relatos de ROBERTS (1988)⁸⁷.

Os requerimentos básicos indispensáveis para obtenção e manutenção da osseointegração foram exaustivamente discutidos^{3,4,16,101}, destacando-se:

- mínimo trauma no preparo do leito cirúrgico;
- uso de material biocompatível e não contaminado;
- o implante deve permanecer em repouso (fora de atividade mastigatória)

por determinado período;

- deve-se procurar manter o tecido mucoperiosteal intacto sobre o implante;
- tratamento protético atraumático, isto é, buscar uma adequada distribuição das cargas mastigatórias.

Além dos requerimentos supracitados, o sucesso na osseointegração está intimamente ligada à quantidade e qualidade do tecido ósseo no leito receptor⁵⁵. A interface entre o osso e o implante depende da estrutura óssea na região a ser colocado o implante. Naturalmente, maior será a área de contato com tecido ósseo mineralizado quando o implante for colocado em área de melhor qualidade óssea⁴⁵. A classificação proposta por LEKHOLM & ZARB (1985)⁶² tem sido aceita e utilizada como parâmetro para definição da qualidade óssea:

Tipo I: O tecido ósseo é quase completamente formado por osso cortical (compacto).

Tipo II: Uma porção espessa de osso cortical rodeia um núcleo de osso trabecular denso.

Tipo III: Uma fina camada de osso cortical rodeia um núcleo de osso trabecular denso e de dureza favorável.

Tipo IV: Uma fina camada de osso cortical rodeia um núcleo de osso trabecular de baixa densidade.

Estudos clínicos têm demonstrado que áreas as quais exibem pequena quantidade de osso cortical e uma grande quantidade de osso medular, como, por exemplo, região posterior da maxila, oferecem resultados mais pobres no processo de osseointegração do que áreas com presença de osso mais compacto e denso^{51,53,55}.

Em análise com cinco anos de acompanhamento, JAFFIN & BERMAN (1991)⁵⁵ encontraram, em 949 implantes dentais osseointegrados, colocados em osso tipo I, II e III, que em apenas 3% não ocorreu osseointegração, ao passo que, de 105 implantes colocados em osso tipo IV, houve 35% de falha na osseointegração.

HUTTON et. al. (1995)⁵³, em estudo multicentro, avaliaram após acompanhamento de três anos, 510 implantes que suportavam overdentures. Houve falha em 27,6% das próteses colocadas na maxila e apenas 3,3% nas próteses sobre a mandíbula. Nas overdentures fabricadas para arcos com osso tipo IV, houve insucesso em 37,71% dos casos, contra 0,0%, 7,0% e 5,62% para arcos com osso tipo I, II e III respectivamente. Segundo esse estudo, pacientes que possuíam arcadas com tecido ósseo tipo IV, mostraram um risco maior de falha na osseointegração.

JEMT & LEKHOLM (1995)⁵⁶ em acompanhamento de cinco anos, compararam os resultados clínicos de implantes dentais osseointegrados inseridos em maxilares com diferentes graus de reabsorção e qualidade óssea. No momento do segundo estágio cirúrgico, naqueles pacientes considerados com menos reabsorção e melhor qualidade óssea, ocorreu 7,9% de falha na osseointegração, enquanto naqueles cujo grau de reabsorção e a qualidade óssea eram comprometedores, houve

28,8% de falha. Após a colocação das overdentures sobre os demais implantes, houve 3,0% e 18,9% de insucesso respectivamente, ao longo do experimento.

BERGENDAL & ENGQUIST (1998)¹⁴ em estudo longitudinal, avaliaram 18 overdentures implantossuportadas em maxila e 32 em mandíbula, usando um número reduzido de implantes (115). Os resultados mostraram 86% de sucesso clínico. O sucesso cumulativo após sete anos foi de 100% para mandíbula e 75,4% em maxila.

HIGUSHI et. al. (1995)⁴⁸, em estudo avaliando, por três anos após a colocação de próteses, 460 implantes dentais osseointegrados, observaram 92,5% de sucesso em maxila e 94,8% de sucesso em mandíbula. Segundo os autores, as falhas foram associadas à pobre qualidade óssea, pequeno comprimento dos implantes e aumento do índice de placa.

HOLMES & LOFTUS (1997)⁵¹, em estudo *in vitro*, avaliaram a influência da qualidade óssea em relação a transmissão de forças oclusais sobre implantes osseointegrados. Foram confeccionados modelos ósseos em quatro diferentes qualidades, seguindo a classificação proposta por LEKHOLM & ZARB (1985)⁶². Foram inseridos implantes dentais osseointegrados de mesmo diâmetro em todos os modelos e, sobre os mesmos, aplicado uma força no sentido oclusal com mesma intensidade e angulação. Os resultados foram obtidos através de análise de elemento finito. Segundo os autores⁵¹, apesar das limitações para avaliações fora do contexto do modelo de estudo utilizado, a colocação de implantes dentais de titânio em osso mais compacto e mais denso, resultará em menos micromovimentos, reduzindo o stress sobre os implantes, melhorando a estabilização e, conseqüentemente, proporcionando maior osseointegração.

TRUHLAR et. al. (1997)⁹⁷ usaram o periotest para avaliar micromobilidade de implantes dentais após a osseointegração em relação à qualidade óssea no momento da reabertura cirúrgica, para colocação do cicatrizador. O tempo médio para essa reabertura foi de quatro meses para a mandíbula e seis meses e meio para a maxila. Os valores mensurados pelo periotest variavam de -8 (cl clinicamente muito firme) a +50 (totalmente perdido). Os resultados médios encontrados foram -4,13 para osso tipo I, -4,00, -3,58 e -2,64 para osso tipo II, III e IV respectivamente, sugerindo que, segundo os valores mostrados pelo periotest, implantes dentais osseointegrados ancorados em osso tipo I mostram-se com menor grau de mobilidade que os demais implantados em osso tipo II, III e IV sucessivamente.

III - Calcitonina

Com relação ao controle homeostático do Ca plasmático, a teoria inicial se baseava na hipótese de que haveria um estímulo do paratormônio quando o indivíduo normal apresentasse hipocalcemia, o que resultaria no aumento da recuperação de íons Ca do osso. Se a situação fosse de hipercalcemia, este hormônio seria inibido, tendo como resultado a diminuição da recuperação de Ca do osso, via reabsorção óssea²⁸.

Entretanto, estudos em cães, sugeriam a participação de outro mecanismo no controle do Ca plasmático ao invés da simples estimulação e inibição do paratormônio⁸⁹.

Com o objetivo de determinar os mecanismos adicionais que estariam envolvidos com a regulação do Ca endócrino, COPP et al. (1962)²⁸ encontraram

evidências em cães, que a hipercalcemia liberaria um fator hipocalcêmico, proveniente da paratireóide, que diminuiria a concentração do Ca plasmático e antagonizaria o efeito do paratormônio. Este fator foi por ele denominado calcitonina.

KUMAR et al. (1963)⁵⁹, também em cães, buscavam a reprodução dos resultados obtidos por COPP et al. (1962)²⁸. Utilizando-se de diferentes técnicas de perfusão e, também de diferente e altamente específico método de análise para o Ca, os resultados confirmavam a existência da calcitonina, sendo que para ele, haveria a necessidade de mais estudos para a completa caracterização deste novo fator.

HIRSCH et al. (1964)⁴⁹, da mesma forma que COPP et al. (1962)²⁸, demonstraram a possibilidade de se extrair uma substância com propriedades hipocalcêmicas, esta porém, com origem na glândula tireóide ao invés da paratireóide, como previamente descrito. Esta nova substância foi então denominada tirocalcitonina, para se diferenciar daquela que teria origem na paratireóide e, que fora denominada calcitonina. Segundo o autor⁴⁹, se essas duas substâncias eram ou não a mesma, dependeria de mais investigações com relação a sua constituição química, farmacológica e propriedades terapêuticas. Da mesma forma que os estudos de HIRSCH et al. (1964)⁴⁹, vários outros confirmavam a existência de um hormônio envolvido no metabolismo do Ca, que tinha como origem a glândula tireóide^{7,34}.

Na tentativa de se obter uma resposta relacionando tirocalcitonina e calcitonina, FOSTER et al. (1964)³² desenvolveram um trabalho em cabras. Segundo aquele grupo, avaliar as propriedades da glândula paratireóide, isolando a participação das glândulas tireóides, seria impossível em cães, o que entretanto, poderia ser realizado em cabras.

Naquele estudo, FOSTER et al. (1964)³² conseguiram avaliar separadamente as atividades das glândulas paratireóide e tireóide, e concluíram que: a presença da glândula tireóide era essencial para o efeito da calcitonina e, que a calcitonina e a tirocalcitonina seriam a mesma substância com origem na glândula tireóide, o que foi confirmado por outros estudos⁶⁰.

A calcitonina é um hormônio polipeptídico secretado pelas células parafoliculares, ou células C da tireóide de mamíferos e nas glândulas ultimobranquiais de pequenos vertebrados. É constituída por 32 aminoácidos e tem peso molecular de 3500 dáltons^{10,34,98}.

A calcitonina endógena circula no plasma em concentrações de 10 a 100 pg/ml e aumenta de 2 a 10 vezes após elevação aguda de apenas 1 mg/dl do nível sérico de cálcio. Sua meia vida é de menos de uma hora, sendo degradada e depurada pelo rim e excretada pela urina¹⁵.

A elevação dos níveis plasmáticos de cálcio constitui o principal estímulo para secreção de calcitonina, no entanto, o grau de resposta observado em diferentes espécies está relacionado à sua necessidade de evitar o desenvolvimento de hipercalcemia¹⁵.

A massa óssea diminui em pacientes com deficiência de calcitonina congênita e adquirida, sugerindo a participação do hormônio na conservação óssea. A calcitonina endógena torna-se importante quando o esqueleto é exposto a fatores que aumentam a reabsorção óssea, tais como excesso de paratormônio no hiperparatireoidismo primário¹⁰⁵; daí conclui-se que a calcitonina é um antagonista fisiológico do paratormônio em relação ao cálcio, pois causa hipocalcemia. No que diz

respeito ao fosfato, também provoca a redução de níveis plasmáticos do mesmo. O destino do fosfato que abandona o líquido extracelular sob a ação da calcitonina, ainda é obscuro, todavia, é mais provável que penetre no osso^{15,105}.

A calcitonina tem sido encontrada em mais de 15 espécies de animais, mas somente quatro tipos e um análogo sintético são usados clinicamente: tireoideanas (porcina e humana), sintetizadas em 1968; salmão, sintetizada em 1969; enguia e um análogo, sintetizado em 1975⁹². A calcitonina de salmão é a forma mais amplamente usada na terapêutica por ser de 50 a 100 vezes mais potente que a dos mamíferos, e por ser ativa no homem^{15,92}. A alta efetividade da calcitonina de salmão em relação a dos mamíferos, ocorre por sua meia-vida longa e resistência à degradação pelo plasma, e sua alta afinidade aparente com os receptores específicos deve contribuir importantemente para a alta potência do hormônio "in vivo"⁷⁸.

A calcitonina de salmão possui uma sequência de aminoácidos diferente em relação à porcina e à humana, portanto, anticorpos específicos desenvolvem-se em proporção significativa de pacientes tratados. Mas controvérsias permanecem na importância funcional destes; alguns autores acreditam que tais antígenos seriam responsáveis por uma possível resistência à calcitonina, enquanto outros afirmam que não há essa relação, pois a resistência à calcitonina ocorre também em pacientes tratados com a calcitonina humana, que não é antigênica^{78,83,85}.

A ação da calcitonina é observada principalmente sobre os osteoclastos, propiciando alterações morfológicas, quimiotáticas e funcionais. A calcitonina age diretamente sobre as zonas claras e de bordadura de escova dos osteoclastos, conduzindo a uma inibição da reabsorção^{40,52,58,75}.

A calcitonina possui dois efeitos no comportamento dos osteoclastos, que são distintos e mediados por ativação de sítios separados na membrana dos osteoclastos: efeito "Q" e efeito "R". O efeito "Q" chamado quiescente, dura em média 15 minutos e causa diminuição gradual da motilidade citoplasmática, enrugamento da margem, migração celular e diminuição da liberação de enzimas pelo movimento granular. O efeito "R", com tempo médio de ação de 27 minutos, causa retração gradual dos pseudópodes, gerando redução absoluta da área para 60% do original, minimizando a superfície de contato entre a célula osteoclástica e o osso^{81,84,99,105}.

FELDMAN et al. (1980)³¹ sugeriram que a inibição da reabsorção óssea pela calcitonina, pode ser explicada por um efeito ainda anterior à formação da bordadura em escova. Este hormônio agiria no sentido de inibir a fusão das células mononucleadas, precursoras dos osteoclastos.

MULDER et al. (1985)⁷¹, da mesma forma que FELDMAN et al. (1980)³¹, discutiram a participação de outros mecanismos na inibição da reabsorção óssea pela calcitonina, além do seu efeito direto sobre os osteoclastos. Segundo eles, existe a possibilidade de que o efeito de diminuição do Ca sanguíneo produzido pela calcitonina, não é resultado exclusivo do seu reconhecido efeito anti-osteoclástico direto, mas que, ocorreria "algum" efeito deste hormônio na modulação do sistema monócito-macrófago do osso que contribuiria para seu efeito hipocalcêmico.

As vias de administração da calcitonina podem ser subcutânea, retal, nasal e intramuscular, sendo as duas últimas mais efetivas^{23,94}. Assim, como a maioria dos medicamentos, a calcitonina apresenta alguns efeitos indesejáveis, tais como: náuseas, vômito, dor abdominal, diarreia, alergia, taquicardia e formigamento das

mãos³⁷. Segundo O'DOHERTY et al. (1990)⁷⁷, estes efeitos desagradáveis, mas suaves e passageiros, aparecem em 77% dos pacientes, sendo severos o suficiente para interromper o tratamento em apenas 15%.

KUROSE et al. (1987)⁶¹ avaliaram a possibilidade da administração intranasal da calcitonina em substituição à via intramuscular. Observou-se que a administração intranasal tinha como resultado atenuação dos efeitos colaterais, apresentando apenas leve rubor facial.

Devido suas propriedades antiosteoclásticas e analgésicas⁶⁴, a calcitonina tem sido uma das principais medicações utilizadas no tratamento ou na prevenção dos distúrbios metabólicos do osso, tais como a doença de Paget, osteoporose pós-menopausa e hipercalcemia maligna^{12,17,77,83,84,94}. A forma mais comum da osteoporose é a do tipo pós-menopausa, que é caracterizada por uma redução na massa óssea após a menopausa natural ou artificial⁶⁷, causada principalmente pela deficiência de estrógeno nestas pacientes⁸⁶.

De acordo com CIVITELLI et al. (1988)²⁷, tratamento com calcitonina parece ser indicado para pacientes que apresentam osteoporose com alto metabolismo ósseo, resultando ganho na massa óssea e diminuída perda óssea.

AVIOLI (1991)¹¹ relatou que a terapia através da administração de estrógeno associada à terapia com calcitonina, parece essencial no controle de fraturas em indivíduos acometidos pela osteoporose. Além disso, para ele, pacientes que se apresentam com osteoporose de alto metabolismo ósseo, respondem muito bem ao tratamento com calcitonina.

PATEL et al. (1993)⁷⁹ destacaram a utilização da calcitonina tanto no

tratamento quanto na prevenção da osteoporose, realçando que as propriedades analgésicas deste medicamento contribuem bastante na sua aplicação. Calcitonina também é indicada como uma das alternativas para o tratamento da Doença de Paget. Esta caracteriza-se por uma desordem esquelética com progressiva osteólise seguida por um reparo ósseo desorganizado⁷⁹. PATEL et al. (1993)⁷⁹, relataram que uma outra indicação para a utilização da calcitonina, seria a de se tentar conter a destruição óssea em pacientes que apresentam hipercalcemia devido a presença de tumores, estando a administração da calcitonina associada a remoção do tumor.

Em adição à constatada ação da calcitonina no processo de reabsorção óssea e controle de doenças do metabolismo ósseo, alguns autores também relataram efeito anabólico da calcitonina, relacionado ao aumento da atividade osteoblástica e da mineralização do tecido osteóide^{13,30,80,108}.

No entanto, muitos destes relatos são contraditórios quanto a participação da calcitonina no mecanismo de neoformação óssea.

FRIEDMAN & RAISZ (1965)³⁴ não observaram qualquer interferência na proliferação osteoblástica, em grupos tratados com a calcitonina.

ZIEGLER & DELLING (1972)¹⁰⁸ confeccionaram defeitos ósseos circunscritos na tíbia de ratos, e relataram que o tratamento com a calcitonina em animais saudáveis, produziu uma aceleração no processo de cura de defeitos ósseos.

BARON & SAFFAR (1977)¹³, após analisarem a ação da calcitonina em doses de 5 UI/kg/dia em hamsters adultos normais, constataram, histologicamente, diminuição do número de lacunas de reabsorção não ocupadas por osteoclastos, o que caracteriza a chamada fase reversa, transitória entre a reabsorção e a formação ativa.

Conseqüentemente, com a redução dessa fase, o período de formação óssea iniciaria mais rapidamente.

EKELAND & ENGESAETER (1979)³⁰, analisando a influência da calcitonina na cicatrização de microfraturas em coelhos, observaram 20% a mais de formação óssea em relação ao grupo controle.

WEISS et al. (1981)¹⁰² determinaram que quando a calcitonina é administrada antes do início da osteogênese, esta resultará em estímulo para a neoformação óssea. Porém se a calcitonina é administrada posteriormente ao início da osteogênese, não se observa qualquer ação sobre o mecanismo de formação óssea.

GURKAN et al. (1983)⁴⁴ observaram a ação da calcitonina de salmão no processo de reparo de alvéolos pós-extração em ratos. Os resultados obtidos não demonstraram participação do hormônio na aceleração do processo de mineralização.

GLAJCHEN et al. (1987)³⁹ relataram que a calcitonina normalmente não interfere com o mecanismo de formação óssea, entretanto, se esta for administrada em altas doses, promoverá algum prejuízo a esse processo.

UBIOS et al. (1991)⁹⁸ em análise radiográfica, estudou o efeito da calcitonina em alvéolos pós-extração de ratos. Os defeitos ósseos no grupo teste foram ocupados por osso trabecular em menor grau que o grupo controle. Este autor concluiu que, apesar da calcitonina não estimular a formação óssea, acelerou o processo de cicatrização por estimular a remodelação óssea.

PEREIRA (1997)⁸⁰ avaliou histológica e radiograficamente, em coelhos, a influência da calcitonina no reparo de defeitos circunscritos criados cirurgicamente. Os resultados demonstram aceleração no processo de reparo ósseo para os animais que

receberam calcitonina.

De acordo com os dados do Ministério da Saúde (1988)²², a grande maioria dos indivíduos desdentados totais apresentam mais de 50 anos de idade, o que é corroborado por MISCH (1993)⁶⁹. Nestes pacientes, a presença de problemas com o metabolismo ósseo, principalmente a osteoporose, é bastante comum⁴². Desta forma, é alta a possibilidade da indicação de implantes dentais para pacientes que utilizam, ou poderão utilizar a calcitonina no controle de suas disfunções do metabolismo ósseo.

IV - Calcitonina e implantes osseointegrados

NOCITI JR. (1997)⁷⁴, de maneira pioneira, avaliou a influência da calcitonina no processo inicial de reparo ósseo, em coelhos saudáveis, frente a colocação de implantes de titânio. Foi administrado uma dose diária de 2 UI/kg de calcitonina durante 28 dias. Os animais foram sacrificados nos períodos de 7, 14, 21, 28 e 42 dias. Histometricamente, os parâmetros de neoformação óssea avaliados, ilustram, no período de 42 dias, resultados favoráveis para o grupo de animais tratados, sugerindo uma participação positiva da calcitonina no período de maturação do tecido ósseo neoformado.

Sabendo que os implantes dentais osseointegrados são ancorados em tecido ósseo, logicamente a qualidade deste tecido tem fundamental importância para o sucesso destes implantes. A literatura mostra-se contraditória quanto a utilização de implantes osseointegrados em pacientes com alterado metabolismo ósseo^{29,67}, além do fato de algum insucesso ser relatado para a utilização de implantes dentais em regiões que apresentam pobre qualidade óssea^{6,14,48,53,55}. Dessa forma, a associação do uso da

calcitonina em pacientes portadores de distúrbios no metabolismo ósseo que desejam utilizar-se de implantes osseointegrados, bem como em pacientes com pobre qualidade óssea na região que receberá implantes, pode ser uma alternativa viável.

PROPOSIÇÃO

PROPOSIÇÃO

O presente trabalho tem como objetivo, avaliar histometricamente em coelhos saudáveis, a influência da calcitonina de salmão no tecido ósseo neoformado, na sua fase de maturação, após a colocação de implantes de titânio.

MATERIAL E MÉTODOS

MATERIAL E MÉTODOS

I - Seleção dos animais

Foram utilizados vinte e sete (27) coelhos adultos (Nova Zelândia), fêmeas, com idade em torno de 6 meses e peso médio de 3,260 kg (Tabela 16). Os animais foram mantidos em gaiolas com água e ração balanceada “ad libitum”, em temperatura ambiente.

II - Procedimento cirúrgico

Antes da cirurgia, os animais foram pesados (Tabela 16) e de acordo com seu peso corpóreo, receberam endovenosamente o anestésico[#] (0,8g/kg). Para tal, após pequena tricotomia na região externa da orelha, aplicou-se xilol topicamente com objetivo de dilatação da veia auricular e, através de um dispositivo asséptico conectado a uma seringa descartável, injetou-se lentamente o anestésico.

Após os procedimentos de anestesia, procedeu-se a tricotomia na região lateral da coxa e a anti-sepsia com uma solução de álcool-iodado na região a ser incisada.

Com uma lâmina de bisturi nº 15, foi feita uma incisão de aproximadamente 3 cm, até exposição do tecido muscular, que foi divulsionado, proporcionando livre acesso à superfície óssea do fêmur do animal.

Os implantes utilizados foram do tipo osseointegrável, rosqueável, confeccionados especialmente para esta pesquisa, e apresentavam como dimensões:

[#] Urethane (25%) - Sigma Chemical. St. Louis/ MO - USA.

7,0 mm de comprimento e 2,6 mm de diâmetro. Tais implantes eram compostos por titânio comercialmente puro, conforme informações fornecidas pelo fabricante*.

Utilizando-se motor elétrico^δ, contra-ângulo redutor[&] e de brocas seriadas* das quais a última apresentava diâmetro de 2,5 mm, foram preparados os leitos para a colocação de um implante em cada fêmur do animal. Atenção foi dada para que durante o procedimento, a velocidade das brocas não ultrapassasse 1500 rpm e, que essas fossem abundantemente irrigadas com solução de cloreto de sódio a 0,9% em temperatura ambiente^{1,18}.

Após o preparo dos leitos cirúrgicos, estes foram cuidadosamente irrigados com o propósito de remover esquirolas ósseas que porventura pudessem interferir na subsequente adaptação do implante. Em sequência aos procedimentos preparatórios, o implante foi colocado e rosqueado manualmente até que suas roscas estivessem totalmente inseridas no interior do tecido ósseo. O tecido muscular foi reposicionado sobre a área operada e suturado em massa com fio reabsorvível**, através de sutura contínua. A incisão cutânea foi suturada com pontos interrompidos com fio de mono nylon*** e, novamente foi aplicado sobre a superfície operada uma solução de álcool-iodado.

* AS Technology. São José dos Campos/ S.P. - Brasil.

^δ BLM 500 Slim/Honda. VC DRILLER Equipamentos Eletrônicos LTDA. São Paulo/S.P. - Brasil.

[&] KAVO Dentale Medizinische. Biberach/Riss - República Federal da Alemanha.

** ETHICON - Vicril 4-0 Johnson & Johnson - São José dos Campos/ S.P. - Brasil.

*** ETHICON - Mononylon 3-0 Johnson & Johnson - São José dos Campos/ S.P. - Brasil.

III- Administração da calcitonina

Foi administrada uma forma sintética de calcitonina^β obtida a partir do salmão. Esta droga foi diluída em soro fisiológico estéril e injetada via intramuscular^{23,41} em dose diária de 2 UI/kg de peso corpóreo do animal¹², sendo que a primeira foi aplicada imediatamente após a cirurgia e as doses subsequentes administradas no mesmo horário, durante vinte e oito (28) dias⁷⁴.

Os animais foram aleatoriamente (sorteio) divididos em dois grupos:

- Grupo Teste: composto por treze (13) animais que receberam um implante em cada fêmur e administração diária de 2 UI/kg de calcitonina¹².
- Grupo Controle: composto por quatorze (14) animais que receberam um implante em cada fêmur, sem a administração da calcitonina (receberam soro fisiológico), variando de acordo com o peso.

Cada grupo de animal (teste e controle), foi ainda subdividido, aleatoriamente, em quatro subgrupos, de acordo com o período previsto de sacrifício (6, 8, 12 e 18) semanas (Tabela 1).

Tempo (semanas)	06	08	12	18
Teste	03	03	04	03
Controle	04	03	03	04

Tabela 1. Animais do grupo teste e controle subdivididos de acordo com o período de sacrifício.

^β MIACALCIC® - Laboratório Sandoz/SA. São Paulo/S.P. - Brasil.

IV - Preparo histológico

Os animais foram sacrificados através de injeção letal de anestésico[#] nos períodos pré determinados de 6, 8, 12 e 18 semanas após a cirurgia para colocação dos implantes de titânio, e pesados em seguida ao sacrifício (Tabela 16). Os fêmures foram removidos, seccionando-se as articulações do joelho e quadril, e os espécimes obtidos foram aparados e colocados em formol salino 10% por 48 horas. Após este período, os espécimes foram lavados em água destilada e o fixador foi substituído por um descalcificador apresentando os seguintes componentes em partes iguais:

- Ácido Fórmico a 50%

- Citrato de sódio a 20%

O descalcificador era renovado a cada três dias, durante um total de seis semanas. Após a sexta troca do descalcificador (com dezoito dias), o implante foi separado do tecido ósseo através de cuidadosa incisão com uma lâmina no sentido do longo eixo do implante, e portanto, transversal ao longo eixo do fêmur do coelho, resultando em duas partes iguais de tecido ósseo (Fig. 1 e 2), das quais uma foi aleatoriamente escolhida para as avaliações histométricas. Ao final do período de seis semanas, o osso, já fixado e descalcificado, foi desidratado em álcool, diafanizado em xilol, incluído em parafina e, seccionado de maneira seriada, com 6 µm de espessura.

As secções foram coradas por H & E , e avaliadas histometricamente (Fig. 3).

[#] Urethane (25%) - Sigma Chemical. St. Louis/ MO - USA.

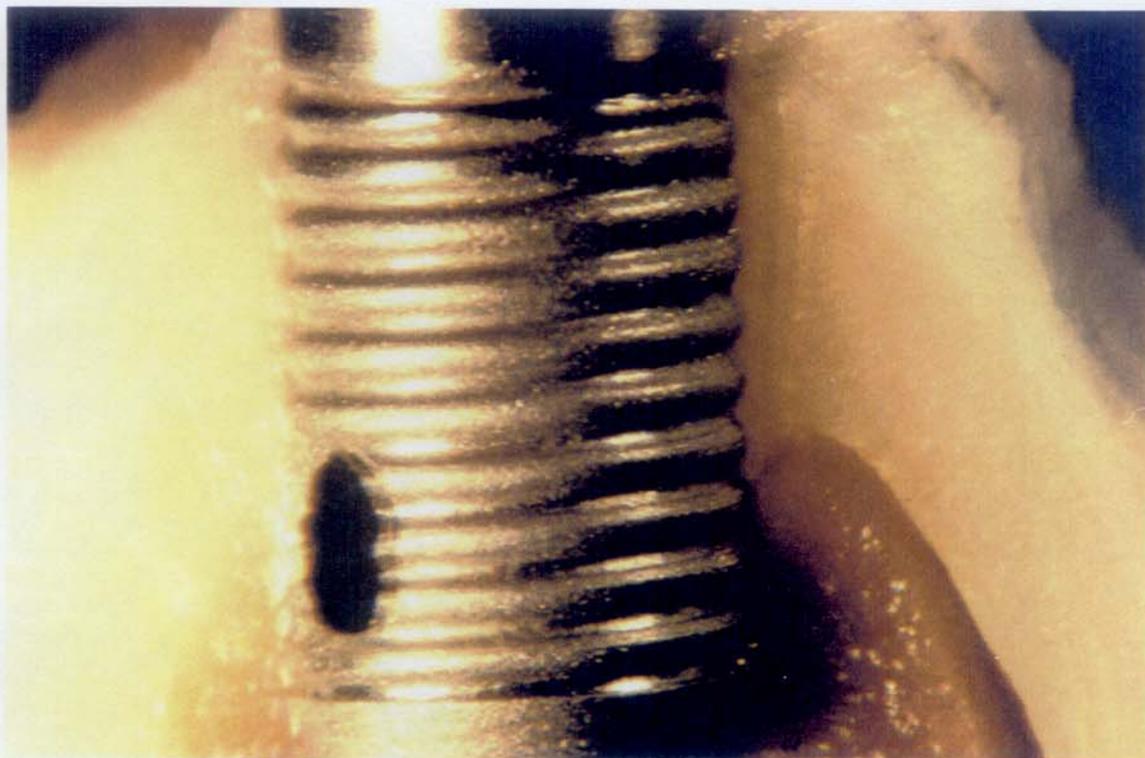


Figura 1: Secção longitudinal para separação entre o implante e o tecido ósseo. Observa-se o implante exposto pela remoção de parte do tecido ósseo que o cercava.

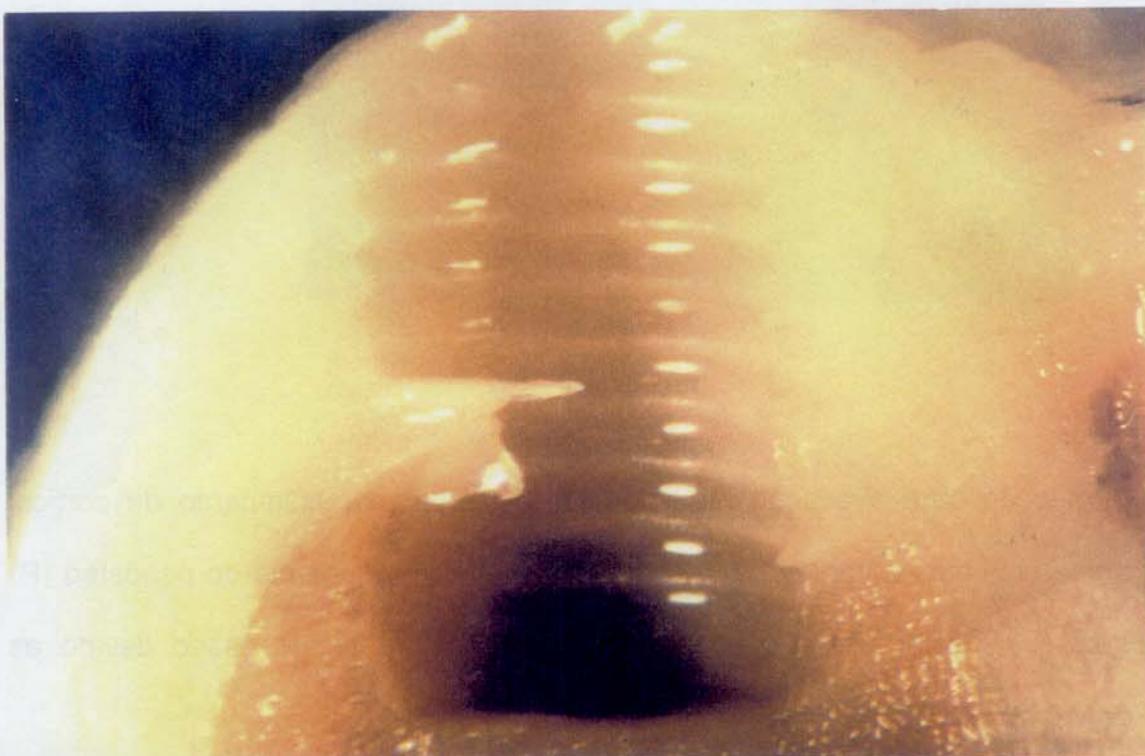


Figura 2: Tecido ósseo receptor após remoção do implante.

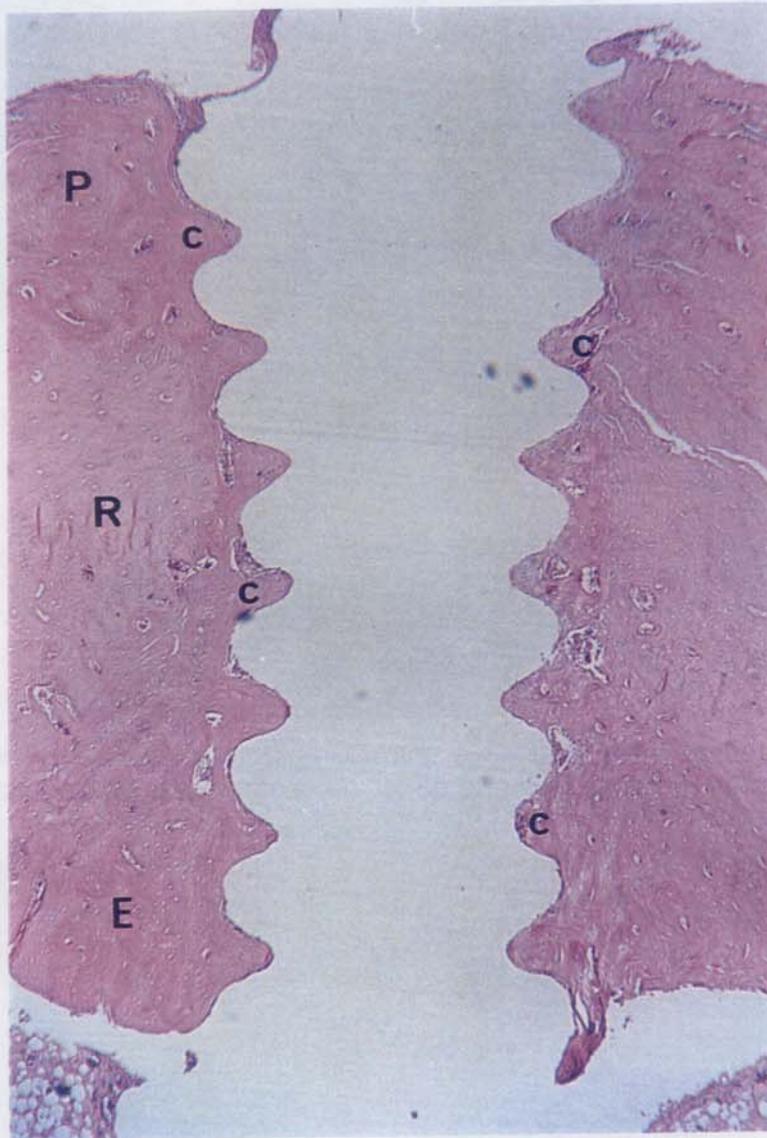


Figura 3: Secção para avaliação histométrica. Observar espessamento da cortical pré-existente próxima ao implante (R) com tecido ósseo proveniente do periósteo (P) e endósteo (E), destaca-se a presença de projeções do tecido ósseo devido as roscas do implante (C). (H & E - A. 48X).

V - Avaliações histométricas

As avaliações histométricas foram realizadas através da utilização de um Microscópio óptico ZEISS* - objetiva de 4/0 - 10 com uma câmera de vídeo CCD – IRIS/RGB**, ambos adaptados à um microcomputador pentium 166 acoplado a um *software*^α analisador de imagens. A seguir determinou-se a área (mm²) e comprimento (mm) do osso endosteal neoformado (OE), e também do osso periosteal neoformado (OP), para ambos os grupos, baseando-se nos estudos de BRÄNEMARK et al. (1983)²⁰; ROBERTS (1988)⁸⁷; NOCITI JR. et al. (1997)⁷³, (1997)⁷⁴ e NOGUEIRA Fº. et al. (1997)⁷⁶, que relataram um espessamento da cortical óssea remanescente voltada para o implante, estando este fato diretamente relacionado à proliferação do endóstio e perióstio (Fig. 4) próximos a área. Para a avaliação do OE (Fig. 5), utilizou-se como referências, a linha de reversão (limite entre osso neoformado e cortical remanescente) e o ponto mais apical do OE ao implante (Ilustração I). Para o OP (Fig. 6), as referências foram a linha de reversão e o ponto mais coronário do OP ao implante (Ilustração I).

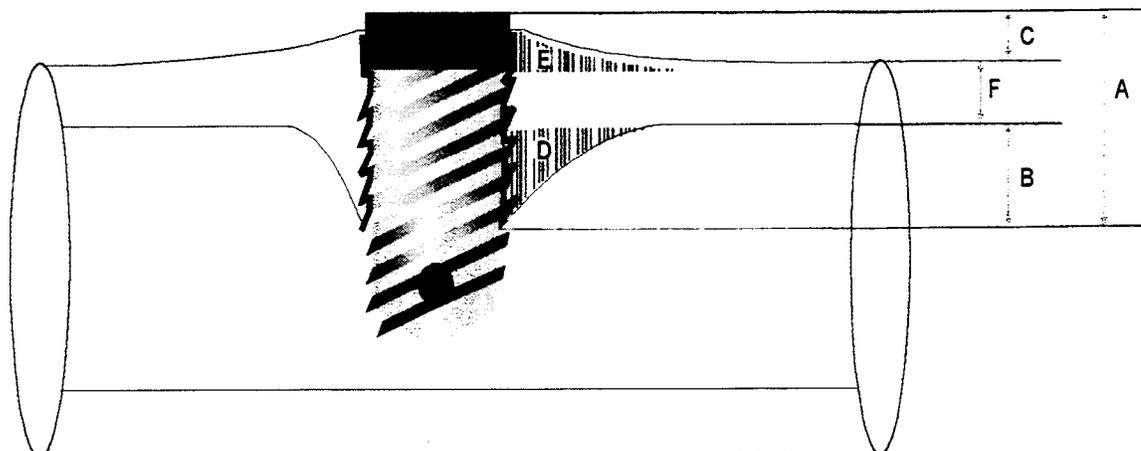
Também foram avaliados, o comprimento da cortical remanescente (Fig. 7), que teve como referências as linhas de reversão a partir do perióstio e do endóstio e o comprimento total da cortical (Fig. 4), que teve como referências, o ponto mais coronário e o ponto mais apical ao implante de osso neoformado (Ilustração I).

*Carl Zeiss Products, Germany.

** SONY Eletronics Inc., Japan.

^α KS 400 - versão 2.0, Kontron Eletronic, Germany.

Ilustração I : representação esquemática dos parâmetros avaliados.



- A** - Comprimento total da cortical óssea (CT)
- B** - Comprimento do osso endosteal neoformado (OE)
- C** - Comprimento do osso periosteal neoformado (OP)
- D** - Área do osso endosteal neoformado (AOE)
- E** - Área do osso periosteal neoformado (AOP)
- F** - Comprimento da cortical pré-existente (CR).

Para a avaliação histométrica, foram utilizadas 5 secções para leituras. Utilizou-se a primeira secção na qual o espaço negativo do implante pode ser visto integralmente e, 4 secções subsequentes em intervalos de 30 μ m. Em cada uma das secções, os parâmetros foram analisados em ambas as corticais voltadas para o implante, independentemente. Os dados obtidos foram comparados estatisticamente entre os grupos teste e controle.

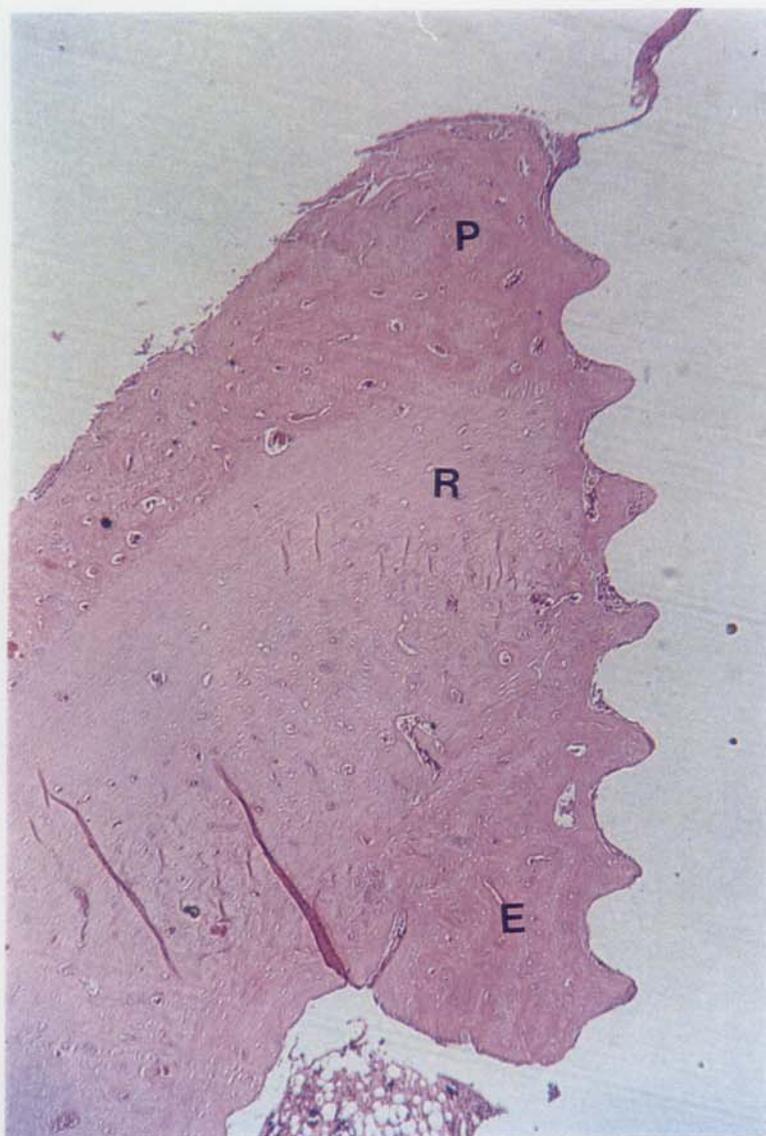


Figura 4: Cortical óssea remanescente (R) recoberta por tecido ósseo neoformado proveniente do endóstio (E) e perióstio (P). O conjunto é denominado Comprimento total da cortical. (H & E - A. 48X).



Figura 5: Tecido ósseo neoformado a partir do endóstio (E), tendo como referências a linha de reversão (→) e osso neoformado voltado para o implante. (H & E - A. 120X).



Figura 6: Tecido ósseo neoformado a partir do periósteo (P), tendo como referências a linha de reversão (→) e osso neoformado voltado para o implante. (H & E - A.120X).

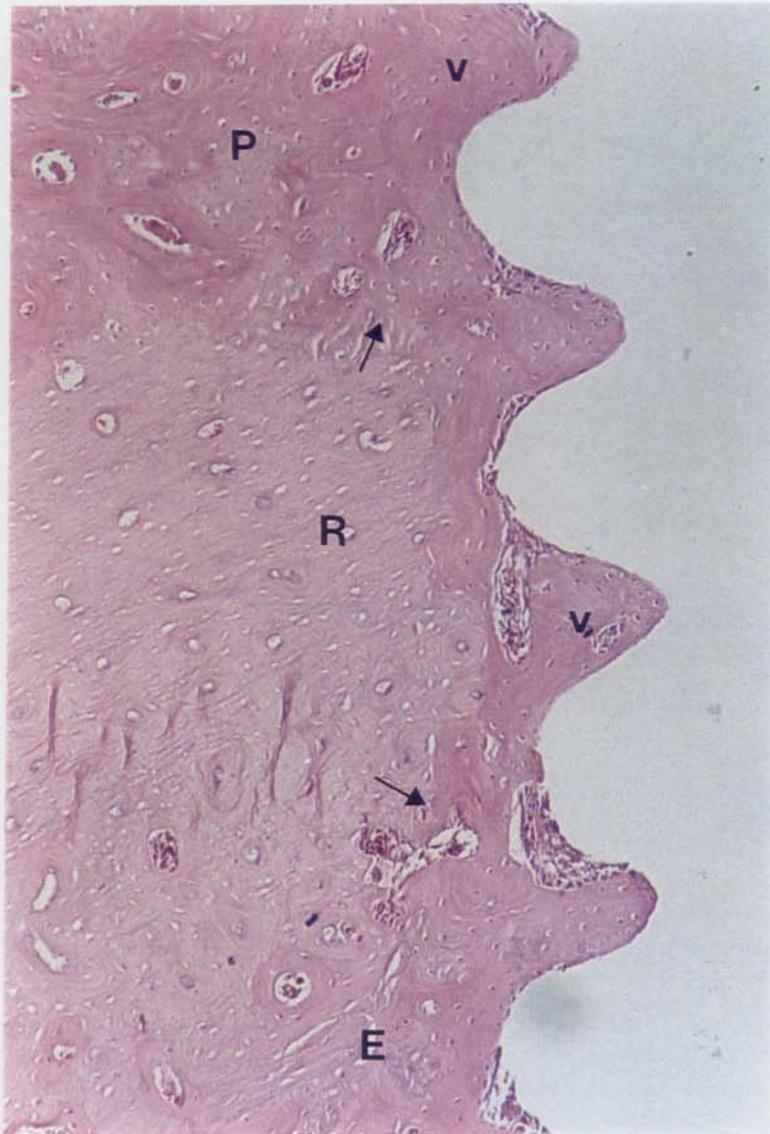


Figura 7: Comprimento da cortical remanescente (R), tendo como limites a linha de reversão (→) formada entre osso pré-existente e osso neoformado a partir do periosteio (P) e do endosteio (E). Observa-se que a cortical remanescente (R) apresenta-se recoberta por osso neoformado vital (V), caracterizado pela presença de grande número de osteócitos no interior da matriz óssea. (H & E - A.O. 120X).

VI - Análise estatística

O delineamento utilizado foi o inteiramente ao acaso em esquema fatorial 2 x 4 para tratamento e tempo, respectivamente.

Os graus de liberdade referentes a tempo foram decompostos em polinômios ortogonais, para obtenção de melhor equação de ajuste dos dados.

Quando a interação tratamento x tempo foi significativa, fez-se o desdobramento do tempo dentro de cada tratamento e de tratamento dentro de cada tempo.

A comparação entre médias de tratamento foi feita através do teste F a 5% de probabilidade.

As variáveis foram transformadas para:

$$\text{AOE: } (\text{AOE})^{0,2}$$

$$\text{AOP: } \log_{10}(\text{AOP})$$

$$\text{OE: } (\text{OE})^{-0,5}$$

$$\text{OP: Raiz quadrada de OP}$$

$$\text{CR: Raiz quadrada de CR}$$

$$\text{CT: } (\text{CT})^{-1},$$

usando a transformação Box e Cox para a estabilização das variâncias.

RESULTADOS

RESULTADOS

1. Variável Área de osso endosteal neoformado (AOE).

A análise da variância (Tabela 2) revelou efeitos significativos do tempo ($P < 0.01$) e da interação tempo*tratamento ($P < 0.01$). O desdobramento da interação, em tempo dentro de tratamento C (grupo controle), revelou um efeito linear positivo (Gráfico 1) da AOE em relação ao tempo ($P < 0.01$), sendo que no tratamento T (grupo teste), ocorreu um efeito quadrático ($P < 0.01$), indicando uma AOE máxima no período de 12 semanas (Gráfico 1). Ao estudar o efeito do tratamento em cada período de tempo (06, 08, 12, 18 semanas), verificou-se que no período de 12 semanas, o grupo teste teve maior ($P < 0.05$) quantidade de AOE que o grupo controle, sendo que no período de 18 semanas, o grupo teste foi inferior ($P < 0.05$). Não ocorreram diferenças estatísticas ($P > 0.05$) entre os grupos teste e controle nos períodos de 06 e 08 semanas.

Tabela 2: Médias (mm²) e desvios padrão dos grupos teste (T) e controle (C) de Área de osso endosteal neoformado (AOE) segundo o tempo (semanas).

Tempo	Tratamento	
	C	T
06	1,0955* ± 0,12 a (1,7798) ±(1,07)a	1,0826* ± 0,13 a (1,7242) ±(1,10)a
08	1,1041* ± 0,10 a (1,7829) ±(0,85)a	1,0932* ± 0,10 a (1,7078) ±(0,89)a
12	1,1169* ± 0,10 b (1,8770) ±(0,83) b	1,1992* ± 0,09 a (2,6441) ±(1,09)a
18	1,1829* ± 0,12 a (2,5771) ±(1,49)a	1,0995* ± 0,15 b (1,8886) ±(1,14) b
CV%	10,3653	
Teste F para Tempo		
RL	**	NS
RQ	NS	**
RC	NS	NS

Obs: Médias seguidas de mesma letra, nas linhas, não diferem entre si pelo teste F, ao nível de 5% de probabilidade.

*Médias transformadas em $x^{0,2}$

Dados entre parêntesis são médias e desvios padrão originais sem transformação

** Significativo a 1% de probabilidade

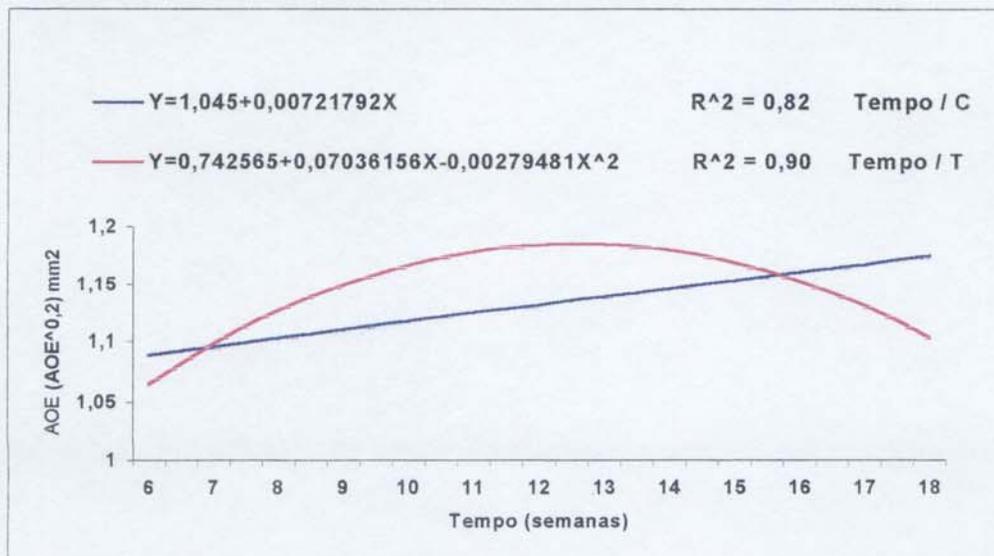
NS: Não significativo

RL: Regressão linear

RQ: Regressão quadrática

RC: Regressão cúbica.

Gráfico 1. Gráfico de perfil do efeito do tempo (semanas) sobre a Área de osso endosteal neoformado - AOE (mm²).



2. Variável Área de osso periosteal neoformado (AOP).

A análise da variância (Tabela 3) revelou efeito significativo somente ($P < 0.01$) do tempo. A análise de regressão indicou um efeito linear positivo (Gráfico 2) de AOP em relação ao tempo. Não ocorreram diferenças significativas entre os tratamentos utilizados ($P > 0.05$).

Tabela 3: Médias (mm²) e desvios padrão dos grupos teste (T) e controle (C) de Área de osso periosteal neoformado (AOP) segundo o tempo (semanas).

Tratamento	
C	0,3819* ± 0,22 a (2,7601) ±(1,69) a
T	0,3543* ± 0,21 a (2,5194) ±(1,17) a
Tempo	
06	0,2935* ± 0,23 (2,2684) ±(1,30)
08	0,2822* ± 0,16 (2,0549) ±(0,80)
12	0,4229* ± 0,19 (2,9409) ±(1,65)
18	0,4670* ± 0,20 (3,2414) ±(1,51)
CV%	53,8676
Teste F para Tempo	
RL	**
RQ	NS
RC	NS

Obs: Médias seguidas de mesma letra, nas colunas, não diferem entre si pelo teste F, ao nível de 5% de probabilidade.

*Médias transformadas em log x

Dados entre parêntesis são médias e desvios padrão originais

** Significativo a 1% de probabilidade

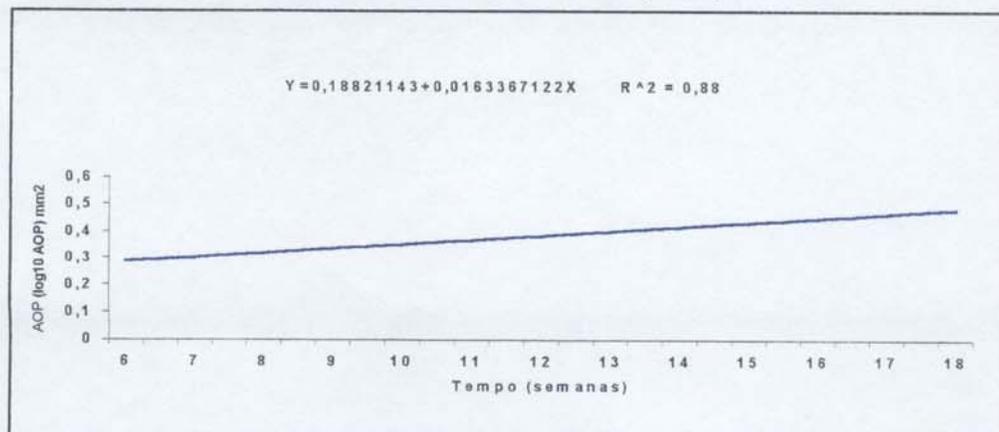
NS: Não significativo

RL: Regressão linear

RQ: Regressão quadrática

RC: Regressão cúbica.

Gráfico 2. Gráfico de perfil do efeito do tempo (semanas) sobre a Área de osso periosteal neoformado - AOP (mm²).



3. Variável Comprimento de osso endosteal neoformado (OE).

A análise da variância (Tabela 4) revelou efeitos significativos do tempo ($P<0.01$) e da interação tempo*tratamento ($P<0.01$). Houve a necessidade de transformação da variável em $x^{-0.5}$, de maneira que o gráfico (Gráfico 3) deve ser interpretado com efeito inverso. Dessa forma, o desdobramento da interação em tempo dentro de tratamento C (grupo controle), revelou um efeito quadrático ($P<0.01$) (Gráfico 3) da OE em relação ao tempo, onde, dentro do intervalo proposto, o ponto máximo ocorreu no período de 18 semanas. No desdobramento da interação em tempo dentro de tratamento T (grupo teste), também ocorreu um efeito quadrático ($P<0.01$) da OE em relação ao tempo, indicando o ponto máximo no período de 12 semanas (Gráfico 3). Ao estudar o efeito do tratamento em cada período de tempo (06, 08, 12, 18 semanas), verificou-se que no período de 12 semanas, o grupo teste teve maior ($P<0.05$) quantidade de OE que o grupo controle, sendo que no período de 18 semanas, o grupo teste foi inferior ($P<0.05$). Não ocorreram diferenças ($P>0.05$) estatísticas entre os grupos teste e controle nos períodos de 06 e 08 semanas.

Tabela 4: Médias (mm) e desvios padrão dos grupos teste (T) e controle (C) de Comprimento de osso endosteal neoformado (OE) segundo o tempo (semanas).

Tempo	Tratamento	
	C	T
06	0,7568* ± 0,14 a (2,2186) ±(1,62)a	0,7637* ± 0,16 a (2,0585) ±(1,25)a
08	0,8023* ± 0,11 a (1,6557) ± 0,49 a	0,7717* ± 0,10 a (1,7705) ±(0,47)a
12	0,7061* ± 0,80 b (2,0876) ±(0,48) b	0,6518* ± 0,10 a (2,6086) ±(1,29)a
18	0,6749* ± 0,12 a (2,3963) ±(0,79)a	0,7721* ± 0,15 b (1,9483) ±(0,80) b
CV%	16,61	
Teste F para Tempo		
RL	NS	NS
RQ	**	**
RC	NS	NS

Obs: Médias seguidas de mesma letra, nas linhas, não diferem entre si pelo teste F, ao nível de 5% de probabilidade.

*Médias transformadas em $x^{-0,5}$

Dados entre parêntesis são médias e desvios padrão originais

** Significativo a 1% de probabilidade

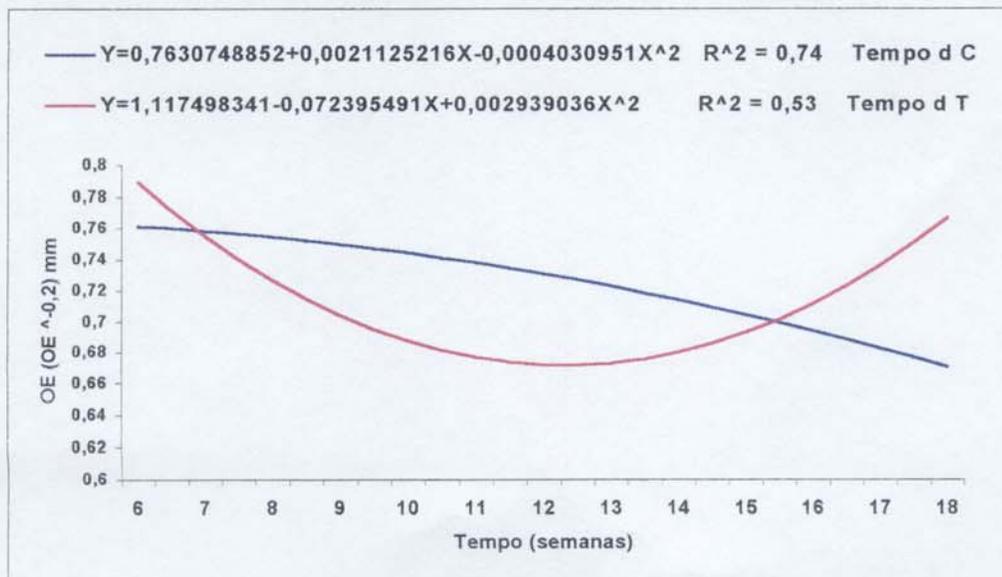
NS: Não significativo

RL: Regressão linear

RQ: Regressão quadrática

RC: Regressão cúbica.

Gráfico 3. Gráfico de perfil do efeito do tempo (semanas) sobre o Comprimento de osso endosteal neoformado - OE (mm).



4. Variável Comprimento de osso periosteal neoformado (OP).

A análise da variância (Tabela 5) revelou efeito significativo somente ($P < 0.01$) do tempo. A análise de regressão indicou um efeito linear positivo (Gráfico 4) de OP em função do tempo. Não ocorreram diferenças significativas entre os tratamentos utilizados ($P > 0.05$).

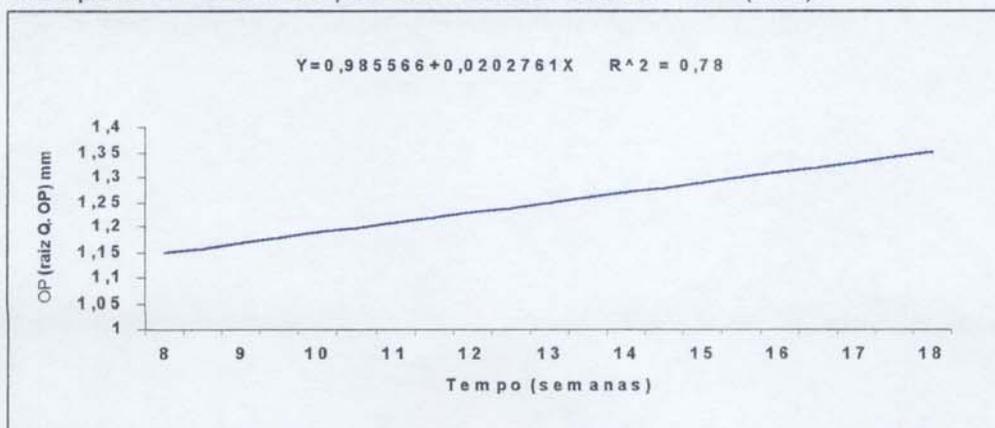
Tabela 5: Médias (mm) e desvios padrão dos grupos teste (T) e controle (C) do Comprimento de osso periosteal neoformado (OP) segundo o tempo (semanas).

Tratamento	
C	1,2221* ± 0,29 a (1,5787) ±(0,82) a
T	1,1945* ± 0,22 a (1,4775) ±(0,54) a
Tempo	
06	1,1162* ± 0,22 (1,2958) ±(0,51)
08	1,0871* ± 0,19 (1,2186) ±(0,43)
12	1,2970* ± 0,24 (1,7415) ±(0,70)
18	1,3217* ± 0,28 (1,8266) ±(0,83)
CV%	19,8095
Teste F para Tempo	
RL	**
RQ	NS
RC	NS

Obs: Médias seguidas de mesma letra, nas colunas, não diferem entre si pelo teste F, ao nível de 5% de probabilidade.

- *Médias transformadas em raiz quadrada de x
- Dados entre parêntesis são médias e desvios padrão originais
- ** Significativo a 1% de probabilidade
- NS: Não significativo
- RL: Regressão linear
- RQ: Regressão quadrática
- RC: Regressão cúbica

Gráfico 4. Gráfico de perfil do efeito do tempo (semanas) sobre o Comprimento de osso periosteal neoformado - OP (mm).



5. Variável Comprimento da cortical remanescente (CR).

A análise da variância (Tabela 6) revelou efeitos significativos do tempo ($P < 0.01$), Tratamento ($P < 0.01$) e da interação tempo*tratamento ($P < 0.01$). O desdobramento da interação, em tempo dentro dos tratamentos C e T (grupos controle e teste), revelou um efeito quadrático de CR em relação ao tempo, indicando um ponto máximo de CR na 12^a e 10^a semanas, respectivamente (Gráfico 5). Ao estudar o efeito do tratamento em cada período de tempo (06, 08, 12, 18 semanas), verificou-se que nos períodos de 12 e 18 semanas o grupo controle teve maior quantidade de CR que o grupo teste ($P < 0,05$). Nos demais períodos, não ocorreram diferenças significativas ($P > 0.05$) entre os grupos teste e controle.

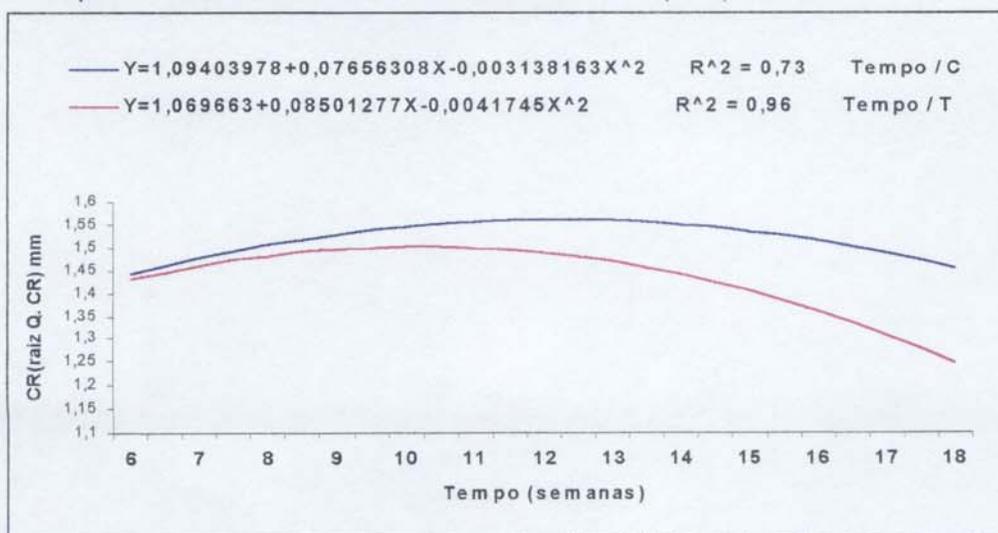
Tabela 6: Médias (mm) e desvios padrão dos grupos teste (T) e controle (C) do Comprimento da cortical remanescente (CR) segundo o tempo (semanas).

Tempo	Tratamento	
	C	T
06	1,4466* ± 0,12 a (2,1075) ±(0,35)a	1,4331* ± 0,16 a (2,0775) ±(0,44)a
08	1,4913* ± 0,13 a (2,2420) ±(0,41)a	1,4760* ± 0,15 a (2,2017) ±(0,41)a
12	1,5682* ± 0,18 a (2,4911) ±(0,56)a	1,4916* ± 0,16 b (2,2490) ±(0,46) b
18	1,4541* ± 0,26 a (2,1800) ±(0,71)a	1,2465* ± 0,18 b (1,5867) ±(0,41) b
CV%	11,8849	
Teste F para Tempo		
RL	NS	NS
RQ	**	**
RC	NS	NS

Obs: Médias seguidas de mesma letra, nas linhas, não diferem entre si pelo teste F, ao nível de 5% de probabilidade.

- *Médias transformadas em raiz quadrada de x
- Dados entre parêntesis são médias e desvios padrão originais
- ** Significativo a 1% de probabilidade
- NS: Não significativo
- RL: Regressão linear
- RQ: Regressão quadrática
- RC: Regressão cúbica.

Gráfico 5. Gráfico de perfil do efeito do tempo (semanas) sobre o Comprimento da cortical remanescente - CR (mm).



6. Variável Comprimento total da cortical (CT).

A análise da variância (Tabela 7) revelou efeitos significativos do tempo ($P < 0.01$), tratamento ($P < 0.01$) e da interação tempo*tratamento ($P < 0.01$). O desdobramento da interação, em tempo dentro dos tratamentos C e T (grupos controle e teste), revelou um efeito linear da CT em função do tempo (Gráfico 6). Como a variável foi transformada em x^{-1} , indica um efeito linear positivo da CT em função dos tempos estudados. Ao estudar o efeito do tratamento em cada período de tempo (06, 08, 12, 18 semanas), verificou-se que no período de 18 semanas, o grupo teste teve maior ($P < 0.05$) quantidade de CT que o grupo controle. Nos demais tempos não ocorreram diferenças significativas ($P > 0.05$) entre os grupos teste e controle.

Tabela 7: Médias (mm) e desvios padrão dos grupos teste (T) e controle (C) do Comprimento total da cortical (CT) segundo o tempo (semanas).

Tempo	Tratamento	
	C	T
06	0,1879* ± 0,04 a (5,6537) ±(1,66)a	0,1986* ± 0,05 a (5,3977) ±(1,61)a
08	0,1977* ± 0,02 a (5,1299) ±(0,60)a	0,1960* ± 0,02 a (5,1798) ±(0,64)a
12	0,1582* ± 0,02 a (6,4805) ±(1,09)a	0,1617* ± 0,03 a (6,4019) ±(1,37)a
18	0,1611* ± 0,03 b (6,4621) ±(1,35) b	0,1067* ± 0,03 a (10,1860) ±(3,01)a
CV%	19,14665	
Teste F para Tempo		
RL	**	**
RQ	NS	NS
RC	NS	NS

Obs: Médias seguidas de mesma letra, nas linhas, não diferem entre si pelo teste F, ao nível de 5% de probabilidade.

*Médias transformadas em x^{-1}

Dados entre parêntesis são médias e desvios padrão originais

** Significativo a 1% de probabilidade

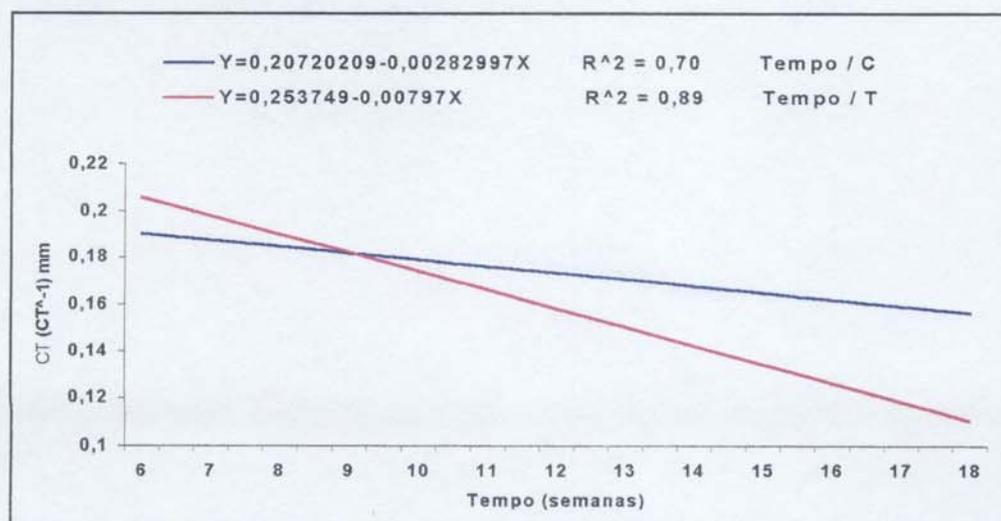
NS: Não significativo

RL: Regressão linear

RQ: Regressão quadrática

RC: Regressão cúbica.

Gráfico 6. Gráfico de perfil do efeito do tempo (semanas) sobre o Comprimento total da cortical - CT (mm).



DISCUSSÃO

DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

O possível incremento no grau de sucesso clínico, com eventual diminuição do período de osseointegração e efetiva manutenção dos implantes dentais osseointegrados pode ser alcançado através de modificações na estrutura e nos constituintes da superfície do implante^{24,25}, ou através de melhor resposta do hospedeiro, representado pelo tecido ósseo, onde será ancorado o implante. Obviamente, para alcançar esse sucesso, devem ser seguidos os requisitos básicos e necessários para colocação dos implantes dentais osseointegráveis^{3,4,18,19,101,106}, requisitos que foram respeitados neste trabalho.

Na literatura é unânime o fato de que osso de má qualidade (tipo IV)⁶², ou situações que resultem em alteração no metabolismo ósseo, implicariam em prejuízo aos resultados finais do processo de osseointegração^{51,55,62,107}.

Este trabalho foi conduzido com a intenção de avaliar, histometricamente, a possível influência da administração diária de calcitonina de salmão, durante 28 dias, na fase de maturação do tecido ósseo neoformado, após a colocação de implantes de titânio. Inicialmente, parece desatualizada a metodologia empregada para obtenção das secções histológicas, devido a separação entre tecido ósseo e implante, no entanto, em função deste trabalho ter como proposta a avaliação do tecido ósseo e não da interface osso implante, o método empregado mostrou-se eficiente, o que é confirmado por outros trabalhos^{73,74,90}.

A utilização de coelhos como modelo animal de escolha para a avaliação da resposta do tecido ósseo, após a colocação de implantes osseointegráveis, tem sido

realizada com sucesso^{4,70,73,74,87}. Um exemplo importante é o fato de que a era da osseointegração originou-se a partir de avaliações em tíbias de coelho¹⁸. Isso deve-se a esse modelo animal permitir a inserção apropriada de implantes metálicos em tíbia, fêmur e até mandíbula, além da facilidade de obtenção e manutenção do mesmo.

Apesar da maioria dos trabalhos demonstrarem, em coelhos, a tíbia como local de eleição para a inserção dos implantes^{4,18,70,87}, optou-se pelo fêmur, pois trata-se de uma linha de pesquisa que já vem sendo desenvolvida^{73,74}, e por apresentar o osso com características mais próximas do osso tipo IV, ou seja, um trabeculado com grande quantidade de medular, envolvido por uma estreita faixa de osso cortical⁶². Desta forma, na dependência dos resultados por nós obtidos, a possibilidade de maior previsibilidade para implantes dentais colocados em regiões com osso tipo IV, em humanos, poderia ser testada.

Em relação a associação do modelo animal utilizado e a calcitonina, WARREN et al. (1989)¹⁰⁰ relataram que a concentração de Ca iônico em coelhos é semelhante ao que ocorre em humanos, reduzida com a presença "in vivo" da calcitonina e, que por isso a calcitonina apresenta em coelhos, as mesmas propriedades farmacológicas observadas em humanos.

Utilizou-se a calcitonina de salmão por ser altamente potente e amplamente utilizada no homem^{15,92}, devido sua meia-vida longa, resistência à degradação pelo plasma, e sua alta afinidade aparente com os receptores específicos⁶⁶.

Apesar de KUROSE et al. (1987)⁶¹ observarem que a administração intranasal da calcitonina em substituição à via intramuscular apresentava como resultado, atenuação dos possíveis efeitos colaterais descritos para a droga, neste

experimento, a calcitonina foi administrada via intramuscular, pela maior facilidade de aplicação da droga e melhor controle da dosagem, visto que a administração via nasal seria bastante dificultada no animal.

Ao considerarmos a dosagem diária de calcitonina administrada em coelhos, REGINSTER et al. (1992)⁸⁵ utilizaram 1 UI/kg; CAINE et al. (1987)²⁶ utilizaram 10 UI/kg e LUPULESCU & HABOWSKY (1978)⁶³ utilizaram 64 UI/kg de peso do animal. No presente trabalho, seguindo os relatos de BADURSKI (1991)¹², foi administrado 2 UI/kg de peso do animal, o que corresponderia a dosagem terapêutica em humanos. Neste estudo a calcitonina de salmão foi administrada diariamente por 28 dias, como proposto por NOCITI JR. (1997)⁷⁴.

A perda de peso após administração de calcitonina têm sido relatada^{33,54,74}, possivelmente em função de um quadro de anorexia³⁹. No entanto, neste experimento, observou-se a perda de peso tanto no grupo teste quanto no controle nos períodos iniciais do experimento (Tabela 16), quadro esse que se reverteu com o aumento de peso dos animais ao longo do estudo. Tendo em vista que os animais já haviam sido submetidos a um período de 15 dias para adaptação ao biotério desta faculdade e, que os mesmos permaneciam saudáveis e se alimentando normalmente, atribuiu-se a perda de peso destes animais à debilidade pós operatória imediata. Outros possíveis efeitos colaterais descritos na literatura, tais como: náuseas, vômito, dor abdominal, diarreia, alergia, taquicardia e formigamento das mãos³⁷, por razões óbvias, tiveram observações muito limitadas.

A sequência dos eventos que ocorrem no tecido ósseo após a colocação de um implante de titânio tem sido investigada^{8,43,46,73,74,91,103,104}. Em linhas gerais, ROBERTS (1988)⁸⁷ relata em coelhos, um período inicial de reparação óssea ao redor

do implante que ocorre até 42 dias após a colocação do mesmo, o que é corroborado por NOCITI JR. et al. (1997)⁷³, seguido por um período de maturação do tecido ósseo neoformado, concluído em aproximadamente 18 semanas.

Histometricamente, neste trabalho, não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos teste e controle nos períodos de 6 e 8 semanas, em nenhum dos parâmetros avaliados, o que não é corroborado pelo trabalho de NOCITI JR. (1997)⁷⁴, que encontrou diferenças significativas a favor do grupo teste no período de 42 dias (6 semanas) no parâmetro OE.

Nos períodos restantes, ou seja, 12 e 18 semanas, ao analisarmos os parâmetros relacionados ao periosteio (AOP e OP), observamos que não há diferença significativa quando comparados os grupos teste e controle, porém, nos parâmetros relacionados ao endosteio (AOE e OE), nota-se diferença significativa a favor do grupo teste no período de 12 semanas e a favor do grupo controle no período de 18 semanas. No parâmetro CR, os resultados obtidos mostram diferenças estatisticamente significativas, a favor do grupo controle, nos períodos de 12 e 18 semanas, e no parâmetro CT, houve diferença significativa somente no período de 18 semanas a favor do grupo teste.

Em relação as diferenças significativas observadas nos parâmetros relativos ao endosteio, podem ser, de certa forma, explicadas a partir de relatos^{2,73,74} de que, em coelhos, inicialmente ocorre intensa atividade proliferativa na remodelação da porção necrosada da cortical óssea, principalmente a partir do endosteio, que eventualmente pode ter sido influenciado nos períodos iniciais, quando os animais do grupo teste certamente estariam sob a ação da calcitonina.

A falta de um padrão de resposta do tecido ósseo frente as condições

experimentais nas quais se trabalhou, talvez possa ser explicada pela variabilidade individual do surgimento de anticorpos como relatados por REGINSTER (1992)⁸⁵, no entanto, segundo aquele autor, esses anticorpos não diminuíram o efeito do hormônio. Segundo BERNE & LEVY (1990)¹⁵, a resistência à calcitonina pode aparecer somente após 12 a 18 meses de tratamento continuado pelo processo denominado "fenômeno de scape", que está relacionado com a saturação dos sítios de ligação da calcitonina na superfície dos osteoclastos, diminuindo a eficiência inicial do hormônio, quando da utilização da calcitonina por prolongado período de tempo^{9,35,38}. Entretanto, no presente trabalho, a calcitonina foi administrada por 28 dias, o que não pode ser considerado um longo período.

Desta forma, para determinação da razão pela qual se observou ausência no padrão de resposta dos animais, são necessárias maiores investigações.

ROBERTS (1988)⁸⁷, relata em coelhos que, aproximadamente, a partir do 42º dia, inicia-se o processo de maturação do tecido ósseo após a colocação do implante. Além deste período, pouca ou nenhuma alteração quantitativa é observada⁸⁷. Porém através de análise de regressão, no presente trabalho, observou-se que para alguns parâmetros no grupo teste (AOP, OP, CT) e no grupo controle (AOE), ocorreu aumento linear de formação óssea. Nos demais parâmetros, observa-se a regressão quadrática, onde, em média, o período de máxima quantidade de tecido neoformado se dá por volta da 12ª semana, o que não coincide com os resultados de ROBERTS (1988)⁸⁷.

Além da constatada ação da calcitonina no processo de reabsorção óssea^{15,40,52,58,75,92}, a literatura tem tentado determinar se este hormônio também interfere no mecanismo de neoformação óssea em animais saudáveis. Porém, as

opiniões são conflitantes: ZIEGLER & DELLING (1972)¹⁰⁸; BARON & SAFFAR (1977)¹³; EKELAND & ENGESAETER (1979)³⁰ e PEREIRA (1997)⁸⁰ mostraram haver atuação satisfatória do hormônio em animais saudáveis; FRIEDMAN & RAISZ (1965)³⁴; WEISS (1981)¹⁰²; GURKAN et al. (1983)⁴⁴ e GLAJCHEN et al. (1987)³⁹, não observaram efeito positivo da calcitonina na neoformação óssea em animais saudáveis.

Estudos avaliando a interferência da calcitonina no processo de neoformação após a colocação de implantes são pouco explorados, onde, além deste, encontramos o trabalho de NOCITI JR. (1997)⁷⁴, que observou resultado favorável para os animais que receberam calcitonina no período de 6 semanas no parâmetro OE, o que não é suficiente para estabelecer uma influência favorável da calcitonina na fase inicial de reparo ósseo após a colocação de implantes de titânio. A possível melhora no processo de neoformação ou maturação do tecido ósseo após a colocação de implantes de titânio pela influência de drogas como a calcitonina, fica na dependência de futuras pesquisas, nas quais, alterando-se a dosagem ou o período de administração da calcitonina, ou ainda, buscando utilização de outro fármacos, possa se alcançar melhores resultados que os já conseguidos.

Naturalmente, investigações em relação à participação deste hormônio no processo de osseointegração de implantes colocados em indivíduos com metabolismo ósseo alterado, devem ser consideradas; uma vez que pode ser observada ação efetiva da calcitonina no tratamento e prevenção de desordens do metabolismo ósseo, como por exemplo, a osteoporose^{11,27,79}.

A literatura mostra-se contraditória quanto a utilização de implantes osseointegrados em pacientes com alterado metabolismo ósseo^{29,67}. Porém, a busca de um modelo animal para realização de experimentos que viabilizem esta simulação é

bastante difícil. Entretanto, MORI et al. (1997)⁷⁰, estabeleceram um modelo animal para a indução da osteoporose, onde foram utilizados coelhos fêmeas ovariectomizadas sob uma dieta pobre em Ca, obtendo-se situação óssea de baixa densidade mineral, o que caracteriza um quadro de osteomalácia, e abre um campo bastante interessante para novas pesquisas.

CONCLUSÃO

CONCLUSÃO

1. Histometricamente, a administração diária de 2 UI/kg de calcitonina em coelhos saudáveis, durante 28 dias, não produziu efeito quantitativo satisfatório ao tecido ósseo neoformado, durante sua fase de maturação, após a colocação de implantes de titânio.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS *

- 1) ADELL, R. *et al.* A 15 year study of osseointegrated implants in the treatment of edentulous jaw. **Int. J. oral Surg.**, Copenhagen, v.10, n.6, p. 387-416, 1981.
- 2) AGREN, E., ARWILL, T. High-speed or conventional dental equipment for the removal of bone in oral surgery. III- A histologic and microradiographic study on bone repair in the rabbit. **Acta Odont. Scand.**, Oslo, v.26, n.3, p. 223-246, 1968.
- 3) ALBREKTSSON, T, JANSSON, J., LEKHOLM, U. Osseointegrated dental implants. **Dent. Clin. N. Am.**, Philadelphia, v.30, n.1, p. 151-174, 1986.
- 4) _____, JACOBSSON, M. Bone-metal interface in osseointegration. **J. Prosth. Dent.**, Saint Louis, v.57, n.5, p. 597-607, 1987.
- 5) _____. *et al.* La eficacia a largo plazo de los implantes dentales utilizados actualmente. Revisión y propuesta de criterios de éxito. **Archivos de Odonto-Estomatologia.**, v.3, n.4, p. 34-51, 1987.
- 6) _____. *et al.* Osseointegrated oral Implants. A Swedish multicenter study of 8139 consecutively inserted Nobelfarma Implants. **J. Periodont.**, Chicago, v.59, n.5, p. 287-296, 1988.
- 7) ALIAPOULIOS, M.A., GOLDHABER, P., MUNSON, P.L. Thyrocalcitonin inhibition of bone resorption induced by parathyroid hormone in tissue culture. **Science**, Washington, v.151, n.708, p. 330-331, 1966.

* De acordo com a NBR-6023/89, da Associação Brasileira de Normas Técnicas (ABNT).
Abreviaturas de periódicos de conformidade com a "World List of Scientific Periodicals".

- 8) ARMITAGE, J. *et al.* An evaluation of early bone changes after the inserction of metal endosseus implants into the jaw of rhesus monkeys. **Oral Surg.**, Saint Louis, v.32, n.4, p. 558-568, 1971.
- 9) ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA. **Dicionário de Especialidades Farmacêuticas: Miacalcic.** Editora de publicações científicas, 1994/95, p. 546.
- 10) AUSTIN, L.A., HEATH, H. Calcitonin. **New Engl. J. Med.**, Waltham, v.304, n.5, p. 269-277, 1981.
- 11) AVIOLI, L.V. Heterogeneity of osteoporotic syndromes and the response to calcitonin therapy. **Calcif. Tissue Int.**, New York, v.49, p. S16-S19. 1991. [Supplement, 2]
- 12) BADURSKI, J.E. *et al.* Chondroprotective action of salmon calcitonin in experimental arthropaties. **Calcif. Tissue Int.**, New York, v.49, n.1, p. 27-34, 1991.
- 13) BARON, R., SAFFAR, J.L. A quantitative study of the effects of prolonged calcitonin treatment on alveolar bone remodelling in the golden hamsters. **Calcif. Tissue Int.**, New York, v.22, n.3, p. 265-264, 1977.
- 14) BERGENDAL, T., ENGQUIST, B. Implants-supported overdentures. **Int. J. Oral Maxillofac. Implants**, Lombard, v.13, n.2, p. 253-262, 1998.
- 15) BERNE, R.M., LEVY, M.N. **Fisiologia.** 2. ed. Rio de Janeiro : Guanabara, 1990. p. 698-707.
- 16) BLOCK, M.S., KENT, J.N. Factors associated with soft and hard tissue compromise of endosseus implants. **J. oral maxillofac. Surg.**, Orlando, v.48, n.11, p. 1153-1160, 1990.

- 17) BLOMQUIST, C. Malignet hipercalcemia: a hospital survey. **Acta Med. Scand.**, Oslo, v.220, n.5, p. 455-463, 1986.
- 18) BRÄNEMARK, P.I. *et al.* Intra osseous anchorage of dental protheses. I- Experimental studies. **Scand. J. Plast. Reconstr. Surg.**, Stockholm, v.3, n.2, p. 81-100, 1969.
- 19) _____. *et al.* Osseointegrated implants in the treatment of the edentulous jaw. Experience from a 10 year period. **Scand. J. Plast. Reconstr. Surg.**, Stockholm, v.16, 1977. [Supplement].
- 20) _____. *et al.* Osseointegrated titanium fixtures in the treatment of edentulouness. **Biomaterials**, Stoneham, v.4, n.1, p. 25-28, 1983.
- 21) _____. *et al.* **Tissue-integrated prostheses** : osseointegration in clinical dentistry. Chicago : Quintessence, 1985. 350p.
- 22) BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria Nacional de Programas Especiais de Saúde. Divisão Nacional de Saúde Bucal. Fundação Serviços de Saúde Pública. **Levantamento epidemiológico em saúde bucal: Brasil, Zona Urbana**, 1986. Brasília : Centro de Documentação do Ministério da Saúde, 1988. p. 109.
- 23) BUCLIN, T. *et al.* The effect of rectal and nasal administracion of salmon calcitonin in normal subjects. **Calcif. Tissue Int.**, New York, v.41, n.5, p. 252-257, 1987.
- 24) BUSER, D. *et al.* Influence of surface characteristics on bone integration of titanium implants. A histomorphometric study in miniature pigs. **J. Biomed. Mater. Res.**, New York, v.25, n.7, p. 889-902, 1991.

- 25) BUSER, D. *et al.* Removal torque values of titanium implants in the maxilla of miniature pigs. **Int. J. Oral Maxillofac. Implants**, Lombard, v.13, n.5, p. 611-619, 1998.
- 26) CAINE, S., BOYLE, I., BOYCE, B.F. The effect of continuous and pulsed calcitonin on bone loss following immobilization in the rabbit. **Bone**, v.8, n.1, p. 48. 1987.
- 27) CIVITELLI, R. *et al.* Bone turnover in post menopausal osteoporosis. **J. Clin. Invest.**, New York, v.82, n.4, p. 1268-1274, 1988.
- 28) COPP, D.H. *et al.* Evidence for calcitonin - a new hormone from the parathyroid that lowers blood calcium. **Endocrinology**, Baltimore, v.70, p. 638-649, 1962.
- 29) DAO, T.T.T. *et al.* Is osteoporosis a risk factor for osseointegration for dental implants? **Int. J. Oral Maxillofac. Implants**, Lombard, v.8, n.2, p. 137-144, 1993.
- 30) EKELAND, A., ENGESAETER, L. Bone formation estimated by vital microscopy in rabbit ear chambers. Stimulating effect of calcitonin. **Calcif. Tissue Int.**, New York, v.27, p. 10, 1979. [Abstract, 40].
- 31) FELDMAN, R.S., KRIEGER, N.S., TASHJIAN JR., A.H. Effects of parathyroid hormone and calcitonin on osteoclast formation in vitro. **Endocrinology**, Baltimore, v.107, n.4, p. 1137-1143, 1980.
- 32) FOSTER, G.V. *et al.* Thyroid origin of calcitonin. **Nature**, London, v.202, p. 1303-1305, 1964.
- 33) FOSTER, G.V. *et al.* Effect of thirocalcitonin on bone. **Lancet**, Barcelona, v.2, n.7479, p. 1428-1431, Dec. 1966.

- 34) FRIEDMAN, J., RAISZ, L.G. Thyrocalcitonin: inhibitor of bone remodeling in tissue culture. **Science**, Washington, v.150, n.702, p. 1465-1467, 1965.
- 35) _____. *et al.* Responses of fetal rat bone to thyrocalcitonin in tissue culture. **Endocrinology**, Baltimore, v.82, n.1, p. 149-156, 1968.
- 36) GALANTE, L. *et al.* Effect of calcitonin on vitamin D metabolism. **Nature**, London, v.238, p. 271-273, 1972.
- 37) GENNARI, C. *et al.* Side-effects of synthetic salmon and human calcitonin. **Lancet**, Barcelona, v.1, n. 8324, p. 594-595, 1983.
- 38) _____. *et al.* Long-term treatment with calcitonin in osteoporosis. **Horm. Metab. Res.**, New York, v.25, n.9, p. 484-485, 1993.
- 39) GLAJCHEN, N. *et al.* The effect of high-dose salmon calcitonin on bone mineral metabolism in the normal rats. **Calcif. Tissue Int.**, New York, v.46, n.1, p. 28-32, 1990.
- 40) GONZÁLEZ, D., GHIRINGHELL, G., MAUTALEN, C. Acute antiosteoclastic effect of salmon calcitonin in osteoporotic women. **Calcif. Tissue Int.**, New York, v.38, n.2, p. 71-75, 1986.
- 41) _____. *et al.* Comparison of the acute effect of the intra-nasal and intramuscular administration of salmon calcitonin in Paget's disease. **Calcif. Tissue Int.**, New York, v.41, n.6, p. 313-315, 1987.
- 42) GRILL, V., MARTIM, T.J. Metabolic bone diseases. **Med. J. Aust.**, Sydney, v. 163, n.1, p. 38-41, 1995.
- 43) GROSS, U.M. Biocompatibility: the interaction of biomaterials and host response. **J. dent. Educ.**, Washington, v.52, n.12, p. 798-803, 1988.

- 44) GURKAN, L. *et al.* Effects of salmon calcitonin on growth of teeth and on extraction socket healing in young rats. **Scand. J. Dent. Res.**, Copenhagen, v.91, n.6, p. 425-430, 1983.
- 45) HÄMMERLE, C.H.F, LANG, N.P. Tissue integration of oral implants. *In*: LANG, N.P., KARRING, T. (Eds.) **Proceedings of the first European Workshop on Periodontology**. London : Quintessence, 1994, p. 297-316.
- 46) HANSON, H.A., ALBREKTSSON, T., BRÄNEMARK, P.I. Structural aspects of the interface between tissue and titanium implants. **J. Prosth. Dent.**, Saint Louis, v.50, n.1, p. 108-113, 1983.
- 47) HERSCHFUS, L. Evaluation of the present status of the implantodontics. **Oral Surg.**, Saint Louis, v.12, p. 800-813, 1959.
- 48) HIGUCHI, K.W., FOLMER, T., KULTJE, C. Implant survival rates in partially edentulous patients: a 3 year prospective multicenter study. **J. Oral Maxillofac. Surg.**, Orlando, v.53, n.3, p. 264-268, 1995.
- 49) HIRSCH, P.F., VOELKEL, E.F., MUNSON, P.L. Thyrocalcitonin: hypocalcemic, hypophosphatemic principle of the thyroid gland. **Science**, Washington, v.146, p. 412-413, 1964.
- 50) HODOSH, M., POVAR, M., SHKLAR, G. Plastic tooth implants with root channels and osseous bridges. **Oral Surg.**, Saint Louis, v.24, p. 831-836, 1967.
- 51) HOLMES, D.C., LOFTUS, J.T. Influence of bone quality on stress distribution for endosseous implants. **J. Oral Implantol.**, Abington, v.23, n.3, p. 104-111, 1997.

- 52) HOLTROP, M.E., RAISZ, L.G., SIMMONS, H.A. The effects of parathyroid hormone, colchicine and calcitonin on the ultrastructure and the activity of osteoclasts in organ culture. **J. Cell Biol.**, New York, v.60, n.2, p. 346-355, 1974.
- 53) HUTTON, J.E. *et al.* Factors related to success and failure rates at 3-years follow-up in a multicenter study of overdentures supported by Brånemark implants. **Int. J. Oral Maxillofac. Implants**, Lombard, v.10, n.1, p. 33-42, 1995.
- 54) ISHII, J. *et al.* Salmon calcitonin induces pituitary tumor in rats. **Endocrinol. Japan**, Tokyo, v.38, n.6, p. 705-709, 1991.
- 55) JAFFIN, R.A., BERMAN, C.L. The excessive loss of Brånemark fixtures in type IV bone: a five years analysis. **J. Periodontol.**, Chicago, v.62, n.1, p. 2-4, 1991.
- 56) JEMT, T., LEKHOLM, U. Implants treatment in edentulous maxillae: a five year follow-up report on patients with different degrees of jaw resorption. **Int. J. Oral Maxillofac. Implants**, Lombard, v.10, n.3, p. 303-310, 1995.
- 57) JUNQUEIRA, L.C., CARNEIRO, J. Tecido Ósseo. *In*: _____, _____. **Histologia básica**. 6. ed. Rio de Janeiro : Guanabara Koogan, 1985. cap. 8, p.137-161.
- 58) KALLIO, D.M., GARANT, P.R., MINKIN, C. Ultrastructural effects of calcitonin on osteoclasts in tissue culture. **J. Ultrastruct. Res.**, Duluth, v.39, n.3/4, p. 205-216, 1972.
- 59) KUMAR, M.A. *et al.* Further evidence for calcitonin. a rapid-acting hormone which lowers plasma calcium. **The Lancet**, v.7, p. 480-482, 1963.

- 60) _____ *et al.* A biological assay for calcitonin. **J. Endocr.**, Bristol, v.33, n.3, p. 469-475, 1965.
- 61) KUROSE, H. *et al.* Intra-nasal absorption of salmon calcitonin. **Calcif. Tissue Int.**, New York, v.41, n.5, p. 249-251, 1987.
- 62) LEKHOLM, U., ZARB, G.A. Patient selection and preparation. *In*: BRÄNEMARK, P.I., ZARB, G.A., ALBREKTSSON T. (Eds.) **Tissue - integrated prostheses: osseointegration in clinical dentistry.** Chicago : Quintessence, 1985. p. 199-209.
- 63) LUPULESCU, A., HABOWSKY, J. Effects of calcitonin on wound healing, a morphological study in rabbits. **J. Surg. Res.**, Ontario, v.25, n.3, p. 260-268, Dec. 1978.
- 64) LYRITIS, G.P. *et al.* Analgesic effect of salmon calcitonin on osteoporotic vertebral fractures: a double-blind placebo-controlled clinical study. **Calcif. Tissue Int.**, New York, v.49, n.6, p. 369-372, 1991.
- 65) MARKS, S.C., POPOFF, S.N. Bone cell biology: the regulation of development, structure, and function in the skeleton. **Am. J. Anat.**, New York, v.183, n.4, p. 1-44, 1988.
- 66) MARX, S.J. *et al.* Calcitonin receptors of kidney and bone. **Science**, Washington, v.178, n.1, p. 99-101, Dec. 1972.
- 67) MATUKAS, V.J. Medical risks associated with dental implants. **J. dent. Educ.**, Washington, v.52, n.12, p. 745-747, 1988.
- 68) MEGHJI, S. Bone remodelling. **Br. dent. J.**, London, v.172, n.21, p. 235-242, 1992.

- 69) MISCH, C. Rationale for implants. *In*: _____. **Contemporary implant dentistry**. Saint Louis : Mosby, 1993. Cap. 1, p. 3-17.
- 70) MORI, H. *et al.* Osseointegration of dental implants in rabbit bone with low mineral density. **J. Oral Maxillofac. Surg.**, Orlando, v.55, n.4, p. 351-361, 1997.
- 71) MULDER, H. *et al.* Influence of pharmacological doses of calcitonin on β_2 microglobulin concentration. **Calcif. Tissue Int.**, New York, v.37, n.4, p. 367-371, 1985.
- 72) NAERT, I. *et al.* A six year prosthodontic study of 509 consecutively inserted implants for the treatment of partial edentulism. **J. Prosth. Dent.**, Saint Louis, v.67, n.2, p. 236-245, 1992.
- 73) NOCITI JR., F.H. *et al.* A histological Evaluation of a Brazilian Dental Implant: a study in Rabbits. **J. oral implantol.**, Abington, v.23, n.4, p. 190-193, 1997.
- 74) NOCITI JR., F.H. **Avaliação histomorformétrica da influência da calcitonina de salmão no processo de reparo ósseo frente a colocação de um implante dental de titânio**. Piracicaba, 1997, 117p. Tese (Doutorado) - Faculdade de Odontologia de Piracicaba, Universidade Estadual de Campinas.
- 75) NODA, K., KUWARA, Y. The occurrence of mitochondrial variations including large mitochondria in osteoclasts following calcitonin treatment. **J. Electron Microsc.**, Tokyo, v.42, n.4, p. 218-216, 1993.

- 76) NOGUEIRA FILHO, G.R. *et al.* Dental Implants Oral Bone Response in Rabbits : an Histological Evaluation. **J. Dent. Res.**, Washington, v.76, p. 979, 1997. [Abstract, 165]
- 77) O'DOHERTY, D.P. *et al.* A comparison of the acute effects of subcutaneous and intranasal calcitonin. **Clin. Sci.**, London, v.78, n.2, p. 215-219, 1990.
- 78) OOR, P.M. Salmon calcitonin. **Orth. Nurs.**, Pitman, v.12, n.5, p. 45-48, Sept./Oct. 1993.
- 79) PATEL, S., LYOOUS, A.R., HOSKING, D.J. Drugs used in the treatment of metabolic bone disease. **Drugs**, Auckland, v.46, n.4, p. 594-617, 1993.
- 80) PEREIRA, S.L.S. **Efeito da calcitonona de salmão sobre a cicatrização de defeitos ósseos** : estudo radiográfico e histológico em coelhos. Piracicaba, 1997, 83p. Dissertação (Mestrado) - Faculdade de Odontologia de Piracicaba, Universidade Estadual de Campinas.
- 81) PIERCE, A. Pathophysiological and therapeutic aspects of dentoalveolar resorption. **Aust. Dent. J.**, Saint Leonards, v.34, n.5, p. 437 - 448, 1989.
- 82) PONTIROLI, A.E., ALBERETO, M., POZZA, G. Intranasal calcitonin and plasma calcium concentrations in normal subjects. **Br. med. J.**, London, v.290, n.6479, p. 1390-1391, 1985.
- 83) REGINSTER, J.Y. The effect of salmon calcitonin on blood ionized calcium in the presence of anti-salmon calcitonin antibodies (from pagetic patients) in young rabbits. **Curr. Ther. Res.**, New York, v.47, n.6, p. 1063-1072, June 1990.
- 84) _____. Effect of calcitonin on bone mass and fracture rates. **Am. J. Med.**, New Yorkd, v.91, p. 195-225, 1991. [Supplement, 5B]

- 85) _____ *et al.* Endogenous production of specific antibodies does not decrease hypocalcemic response to calcitonin in young rabbits. **Calcif. Tissue Int.**, New York, v.50, n.6, p. 518-520, 1992.
- 86) RICHELSON, L.S. *et al.* Relative contributions of aging and estrogen deficiency to post menopausal bone loss. **N. Eng. J. Med.**, Waltham, v.311, n.20, p. 1273-1275, 1984.
- 87) ROBERTS, W.E. Bone tissue interface. **J. dent. Educ.**, Washington, v.52, n.12, p. 804-809, 1988.
- 88) _____, GARETO, L.P., BREZNIAK, N. Bone physiology and metabolism. *In*: MISCH, C. **Contemporary implant dentistry**. Saint Louis : Mosby, 1993. p. 327-353.
- 89) SANDERSON, P.H., MARSHALL, F., WILSON, R.E. **J. Clin. Invest.**, New York, v.39, p.662, 1960. *Apud* COPP, D.H. *et al.* *Op. cit.* Ref. 28.
- 90) SATOMI, K. *et al.* Bone-implant interface structures after non-tapping and tapping insertion of screw type titanium alloy endosseous implants. **J. Prosth. Dent.**, Saint Louis, v.59, n.3, p. 339-342, 1988.
- 91) SELA, J., BAB, I. The mechanism of "primary mineralization" in the reaction of bone to injury and administration of implant. **J. Biomed. Mater. Res.**, New York, v.19, n.3, p. 225-231, 1985.
- 92) SILIGARDI, G. *et al.* Correlations between biological activities and conformational properties for human, eel, porcine calcitonins and calcitonin elicited by CD spectroscopy. **Eur. J. Biochem.**, Berlin, v.221, n.3, p. 1117-1125, Jan. 1994.

- 93) STEENBERG, V.D. A retrospective multicenter evaluation of the survival rate of osseointegrated fixtures supporting fixed partial protheses in the treatment of partial edentulism. **J. Prosth. Dent.**, Saint Louis, v.61, n.2, p. 217-223, 1989.
- 94) STEVENSON, J.C., EVANS, I.M. Pharmacology and therapeutic use of calcitonin. **Drugs**, Auckland, v.21, n.4, p. 257-272, 1981.
- 95) STROCK, A.E. Experimental work on a method for the replacement of missing teeth by direct implantation of a metal support into the alveolus. **Am. J. Orthod. Oral Surg.**, Saint Louis, v.25, p. 467-472, 1939.
- 96) SULLIVAN, E.J. Fundamentals of the implant denture. **J. Prosth. Dent.**, Saint Louis, v.2, n.1, p. 49-50, 1952.
- 97) TRUHLAR, R.S. *et al.* The influence of bone quality on Periotest values of endosseous dental implants at stage II surgery. **J. Oral Maxillofac. Surg.**, Orlando, v.55, p. 55-61, 1997. [Supplement, 5]
- 98) UBIOS, A.M., FURNO, G.J., GUGLIELMOTTI, M.B. Effect of calcitonin on alveolar wound healing. **J. Oral Path. Med.**, Copenhagen, v.20, n.7, p. 322-324, Jan. 1991.
- 99) WALLACH, S. Calcitonin, osteoclasts and bone turnover. **Calcif. Tissue Int.**, New York, v.47, n.6, p. 388-391, 1990.
- 100) WARREN, H.B. *et al.* Regulation of calciotropic hormones "in vivo" in the New Zealand white rabbit. **Endocrinology**, Baltimore, v.125, n.5, p. 2683-2690, 1989.
- 101) WEINLAENDER, M. Bone growth around dental implants. **Dent. Clin. N. Am.**, Philadelphia, v.35, n.3, p. 585-601, 1991.

- 102) WEISS, R.E. *et al.* Calcitonin stimulates bone formation when administered prior to initiation of osteogenesis. **J. Clin. Invest.**, New York, v.68, n.3, p. 815-818, 1981.
- 103) WEISS, C.M. A comparative analysis of fibro-osteal and osteal integration and other variables that affect long term bone maintenance around dental implants. **J. Oral Impl.**, Abington, v.13, n.3, p. 467-487, 1987.
- 104) _____. Short and long-term bone maintenance surrounding fibro-osteal and osteal integrated dental implants. **J. Oral Impl.**, Abington, v.16, n.1, p. 12-19, 1990.
- 105) YAMAMOTO, M. *et al.* Endogenous calcitonin attenuates parathyroid hormone-induced cancellous bone loss in rat. **Endocrinology**, Baltimore, v.136, n.2, p. 788-795, Feb. 1995.
- 106) ZARB, G.A., SCHMITT, A. The longitudinal clinical effectiveness of osseointegrated dental implants: the Toronto study. Part I : Surgical results. **J. Prosth. Dent.**, Saint Louis, v.63, n.4, p. 451-457, 1990.
- 107) _____, _____. Implant prosthodontic treatment options for edentulous patient. **J Oral Rehabil.**, Oxford, v.22, n.8, p. 661-671, 1995.
- 108) ZIEGLER, R., DELLING, G. Effect of calcitonin on the regeneration of a circumscribed bone defect. **Acta endocr.**, Copenhagen, v.69, n.3, p. 497-506, 1972.

APÊNDICE

APÊNDICE

As tabelas seguintes ilustram os valores originais obtidos nas leituras histométricas para os grupos teste e controle, onde as medidas de comprimento de osso neoformado estão expressas em milímetros e as medidas de área de osso neoformado estão expressas em milímetros quadrados (Tabelas de 8 à 15). A Tabela 16 ilustra o peso (Quilogramas) antes da cirurgia e no momento do sacrifício dos animais.

Tabela 8. Valores histométricos obtidos para os parâmetros: área (mm²) de osso neoformado na região do endóstio (AOE) e da área (mm²) de osso neoformado na região do perióstio (AOP); medida linear (mm) do comprimento do osso neoformado a partir do endóstio (OE), do comprimento do osso neoformado a partir do perióstio (OP), do comprimento da cortical remanescente (CR) e do comprimento total da cortical (CT); medidas obtidas nos animais do grupo teste no período de 6 semanas.

Animal	AOE		AOP		OE		OP		CR		CT		
	D	E	D	E	D	E	D	E	D	E	D	E	
13	1,563	4,063	2,265	2,784	1,518	4,086	1,424	1,984	1,594	1,557	4,536	7,627	
	1,311	3,678	2,322	3,198	1,328	3,95	1,582	1,895	1,158	1,407	4,068	7,252	
	1,062	4,053	2,108	2,594	1,253	4,51	1,196	2,071	1,398	1,422	3,847	8,003	
	0,784	3,68	2,835	2,898	1,303	4,874	1,386	2,021	1,639	1,526	4,328	8,421	
	1,555	4,703	2,822	2,519	1,405	4,063	1,772	2,102	1,398	1,901	4,575	8,066	
	1,127	4,182	3,194	6,031	1,227	3,993	1,512	2,122	1,544	1,826	4,283	7,941	
	1,245	2,259	2,221	6,053	1,569	5,53	1,373	2,209	1,493	1,941	4,435	9,68	
	1,433	4,493	2,413	4,119	1,569	6,011	1,101	2,222	1,816	2,178	4,486	10,411	
	1,21	4,17	2,195	3,447	1,367	5,884	1,082	2,176	1,411	1,978	3,86	10,038	
	1,333	3,197	2,49	4,269	1,531	3,005	1,405	2,218	1,815	1,887	4,751	7,11	
	21	0,765	1,443	1,057	1,563	1,5	0,879	1,108	0,943	1,801	2,449	4,409	4,271
		0,572	1,172	1,036	1,763	1,314	1,398	0,711	1,038	2,108	2,525	4,133	4,961
		0,505	1,341	1,514	1,737	0,961	1,506	0,929	0,753	2,243	2,341	4,133	4,6
0,912		1,479	1,41	1,837	1,57	1,525	1,044	0,947	2,423	2,544	5,037	5,016	
1,025		1,771	1,573	1,787	1,121	1,632	1,044	0,981	2,435	2,449	4,6	5,062	
0,497		1,724	0,719	0,69	1,102	1,455	0,512	0,607	1,576	1,544	3,19	3,606	
0,368		1,737	0,736	0,923	0,641	1,563	0,628	0,665	2,089	2,24	3,358	4,468	
0,31		1,332	0,866	0,981	1,019	1,405	0,641	0,594	2,109	1,924	3,769	3,923	
0,516		2,115	0,779	0,985	1,782	1,607	0,769	0,639	2	1,943	4,551	4,189	
0,894		1,697	1,39	1,002	1,32	1,455	1,314	0,759	1,743	1,936	4,377	4,15	
27		1,803	1,468	1,849	3,69	1,967	1,948	1,467	1,358	2,653	2,307	6,087	5,613
		2,114	1,043	2,551	3,402	2,717	1,929	1,576	1,076	2,096	2,583	6,389	5,588
		1,923	0,94	2,31	3,517	1,967	1,769	1,525	1,096	2,448	2,435	5,94	5,3
	1,642	1,197	2,229	3,497	1,557	1,942	1,512	1,256	2,198	2,346	5,267	5,544	
	1,619	1,178	1,803	3,549	2,371	2,576	1,814	1,07	1,987	2,07	6,172	5,716	
	1,987	0,606	2,061	0,956	1,647	1,153	1,634	1,064	2,967	2,942	6,248	5,159	
	2,073	1	1,797	0,856	1,679	1,596	1,147	1,051	2,692	3,051	5,518	5,698	
	2,355	1,165	1,933	0,979	1,698	1,73	1,044	0,753	2,506	2,295	5,248	4,778	
	1,991	1,041	1,695	1,071	1,673	1,865	1,089	0,666	2,589	2,145	5,351	4,676	
	2,266	0,769	2,215	0,851	1,397	1,602	1,096	0,91	2,608	2,436	5,101	4,948	

Tabela 9. Valores histométricos obtidos para os parâmetros: área (mm²) de osso neoformado na região do endóstio (AOE) e da área (mm²) de osso neoformado na região do perióstio (AOP); medida linear (mm) do comprimento do osso neoformado a partir do endóstio (OE), do comprimento do osso neoformado a partir do perióstio (OP), do comprimento da cortical remanescente (CR) e do comprimento total da cortical (CT); medidas obtidas nos animais do grupo controle no período de 6 semanas.

Animal	AOE		AOP		OE		OP		CR		CT	
	D	E	D	E	D	E	D	E	D	E	D	E
06	.	1,297	.	2,556	.	1,49	.	0,654	.	2,486	.	4,63
	.	0,575	.	1,782	.	1,31	.	0,818	.	2,214	.	4,342
	.	0,646	.	0,682	.	1,448	.	0,59	.	2,02	.	4,058
	.	0,812	.	1,21	.	1,412	.	0,599	.	2,064	.	4,075
	.	0,718	.	0,612	.	1,538	.	0,718	.	2,142	.	4,398

24	1,225	3,262	1,547	0,517	1,333	1,75	1,032	0,544	2,288	1,564	4,653	3,858
	1,109	2,425	1,481	0,691	0,98	1,448	1,333	0,641	1,935	1,717	4,248	3,806
	1,179	2,844	1,581	0,854	1,108	2,147	1,032	0,461	2,076	1,474	4,216	4,082
	1,529	1,348	1,561	0,829	1,314	2,032	1,012	0,455	2,089	2,057	4,415	4,544
	0,938	2,14	1,445	0,83	0,801	1,737	0,987	0,596	1,897	1,397	3,685	3,73
	0,709	1,235	1,421	3,02	1,756	1,576	0,993	1,224	2,525	2,224	5,274	5,024
	0,871	1,064	1,591	2,437	1,487	1,596	1,391	1,064	2,378	2,583	5,256	5,243
	0,815	1,425	1,68	2,468	1,384	2,403	1,358	1,358	2,538	1,839	5,28	5,6
	1,361	1,482	1,299	2,114	2,275	2,115	1,333	0,948	1,756	2,461	5,364	5,524
	1,46	1,565	1,484	1,723	1,698	2,064	1,089	0,987	1,929	1,782	4,716	4,833
	28	1,234	2,039	4,184	2,041	1,269	1,852	2,371	1,73	2,333	2,032	5,973
3,695		1,534	3,653	2,301	1,839	1,718	2,57	1,897	2,852	1,814	7,261	5,429
3,107		1,484	4,489	1,962	1,788	1,833	2,224	1,826	2,198	2,089	6,21	5,748
1,26		1,751	3,841	2,303	1,384	1,641	2,211	1,724	2,519	1,91	6,114	5,275
1,402		1,674	4,287	2,054	1,551	1,519	2,878	1,694	2,051	1,98	6,48	5,193
1,668		1,051	2,105	2,514	2,07	1,294	1,628	1,224	2,416	2,269	6,114	4,787
1,675		2,052	1,911	2,972	2,179	2,038	1,358	1,737	2,288	2,198	5,825	5,973
2,038		1,31	2,107	2,606	1,762	1,301	1,185	1,615	2,275	2,012	5,222	4,928
0,882		1,208	1,806	2,696	1,75	1,384	1,275	1,391	2,814	2,057	5,839	4,832
1,707		1,223	1,768	2,045	2,192	1,384	1,173	1,288	2,487	2,179	5,852	4,851
35	0,863	3,926	6,411	2,243	1,243	8,057	2,326	1,268	1,25	1,574	4,819	10,899
	1,045	4,96	7,894	3,191	1,782	8,254	2,538	1,62	2,23	1,821	6,55	11,695
	0,869	3,749	7,921	2,316	1,557	7,045	2,019	1,154	1,788	2,184	5,364	10,383
	0,448	5,146	3,313	2,042	1,448	7,296	1,397	1,306	2,121	1,897	4,966	10,499
	0,663	4,798	3,312	2,15	1,523	6,896	1,8	1,139	1,929	2,157	5,252	10,192
	3,132	1,789	1,817	2,483	3,46	2,042	0,878	1,352	1,378	2,377	5,716	5,771
	3,628	1,789	1,906	2,765	3,77	1,799	0,923	1,039	1,384	2,366	6,077	5,204
	1,608	1,706	2,392	2,363	2,891	1,69	0,891	1,464	2,698	2,199	6,48	5,353
	1,581	1,972	2,109	1,942	2,435	1,98	0,871	1,668	2,545	2,249	5,851	5,897
	1,908	2,084	2,003	1,992	2,902	2,191	0,899	1,524	2,405	2,228	6,206	5,943

Tabela 10. Valores histométricos obtidos para os parâmetros: área (mm²) de osso neoformado na região do endóstio (AOE) e da área (mm²) de osso neoformado na região do perióstio (AOP); medida linear (mm) do comprimento do osso neoformado a partir do endóstio (OE), do comprimento do osso neoformado a partir do perióstio (OP), do comprimento da cortical remanescente (CR) e do comprimento total da cortical (CT); medidas obtidas nos animais do grupo teste no período de 8 semanas.

Animal	AOE		AOP		OE		OP		CR		CT		
	D	E	D	E	D	E	D	E	D	E	D	E	
25	1,262	1,892	0,649	1,761	2,075	1,677	0,487	0,841	2,443	2,303	5,005	4,821	
	1,392	1,686	1,005	1,889	1,43	1,613	0,525	0,867	2,455	2,164	4,41	4,644	
	0,951	0,958	1,403	1,918	1,101	1,107	0,734	0,854	2,291	2,405	4,126	4,366	
	0,974	1,888	1,793	1,947	1,132	1,791	0,645	1,069	2,243	2,329	4,02	5,189	
	1,22	1,81	1,034	1,812	1,632	1,696	0,569	0,962	2,588	2,425	4,789	5,083	
	0,822	0,821	1,323	1,884	1,044	1,183	0,569	0,829	2,348	2,208	3,961	4,22	
	0,711	1,269	1,148	2,094	0,987	1,348	0,797	1,107	2,751	2,101	4,535	4,556	
	0,742	1,233	1,096	2,28	1,12	1,145	0,746	0,93	2,556	2,512	4,422	4,587	
	1,223	1,172	1,186	1,808	1,594	1,512	0,892	0,898	2,702	2,196	5,188	4,606	
	0,853	1,684	1,482	2,268	1,196	1,797	0,455	1,114	2,455	2,246	4,106	5,157	
	29	0,912	2,39	3,084	1,619	1,538	2	1,711	1,673	2,41	1,544	5,659	5,217
		1,117	2,139	2,716	1,824	1,455	1,653	1,66	1,673	2,589	2,025	5,704	5,351
		1,108	2,75	2,948	1,991	1,173	1,833	1,442	1,423	2,307	1,583	4,922	4,839
1,22		1,639	3,05	2,192	1,769	2,128	1,66	1,096	2,378	1,987	5,807	5,211	
1,308		1,893	2,996	2,011	1,974	2,012	1,48	0,974	2,756	2,192	6,21	5,178	
1,461		1,826	1,757	1,359	2,5	1,923	0,948	0,692	1,685	2,191	5,133	4,806	
1,577		2,14	1,618	1,487	1,865	1,865	0,987	0,98	2,108	2,333	4,96	5,178	
2,258		1,438	1,762	1,527	2,506	1,775	0,993	1,006	1,91	2,519	5,409	5,3	
2,554		2,482	1,909	1,649	2,135	2,288	1	1,154	1,891	2,5	5,026	5,942	
2,427		2,167	1,907	1,42	1,974	2,166	1,089	1,07	2,038	2,461	5,101	5,697	
31		3,099	1,28	4,614	1,204	2,448	1,467	2,262	1,326	0,98	2,474	5,69	5,267
		3,63	1,173	3,937	1,16	2,724	1,208	1,948	1,141	1,121	1,942	5,793	4,291
		4,119	1,43	3,796	1,412	2,404	1,205	2,153	1,314	1,012	2,346	5,569	4,865
	2,209	1,31	3,928	1,372	2,448	1,339	2,339	1,179	1,82	2,532	6,607	5,05	
	4,539	1,408	3,285	1,308	2,891	1,544	2,051	1,429	1,403	2,403	6,345	5,376	
	1,356	0,951	2,43	1,427	2,346	1,801	2,064	0,897	2,237	2,692	6,647	5,39	
	1,56	1,103	2,072	1,191	1,718	2,147	1,846	0,865	2,326	2,168	5,89	5,18	
	2,074	0,856	2,234	0,849	1,948	1,73	1,929	1,185	2,185	2,679	6,062	5,594	
	2,651	0,766	3,167	1,185	2,673	1,711	2,147	0,961	1,807	2,679	6,627	5,351	
	4,66	0,926	2,498	1,913	2,038	1,73	1,942	0,871	1,461	2,711	5,441	5,312	

Tabela 11. Valores histométricos obtidos para os parâmetros: área (mm²) de osso neoformado na região do endóstio (AOE) e da área (mm²) de osso neoformado na região do perióstio (AOP); medida linear (mm) do comprimento do osso neoformado a partir do endóstio (OE), do comprimento do osso neoformado a partir do perióstio (OP), do comprimento da cortical remanescente (CR) e do comprimento total da cortical (CT); medidas obtidas nos animais do grupo controle no período de 8 semanas.

Animal	AOE		AOP		OE		OP		CR		CT		
	D	E	D	E	D	E	D	E	D	E	D	E	
04	.	1,053	.	1,168	.	1,103	.	0,865	.	3,065	.	5,033	
	.	1,137	.	2,058	.	1,307	.	1,218	.	2,782	.	5,307	
	.	1,835	.	1,991	.	1,66	.	1,192	.	3,24	.	6,092	
	.	1,206	.	1,285	.	1,153	.	0,98	.	3,201	.	5,334	
	.	1,321	.	1,187	.	1,66	.	0,737	.	3,3	.	5,697	
	.	0,643	.	1,756	.	1,506	.	1,665	.	2,262	.	5,433	
	.	1,108	.	1,522	.	1,73	.	1,366	.	2,16	.	5,256	
	.	1,12	.	1,667	.	1,865	.	1,5	.	2,23	.	5,595	
	.	1,151	.	1,546	.	1,807	.	1,487	.	2,416	.	5,71	
	.	0,649	.	1,632	.	1,051	.	1,397	.	1,942	.	4,39	
	08	2,541	1,205	2,607	1,398	1,794	1,017	2,154	0,962	2,044	2,569	5,992	4,548
		1,161	0,939	2,694	1,378	0,974	1,291	0,955	0,873	2,288	2,265	4,217	4,429
2,504		1,338	3,032	1,289	2,711	1,196	1,68	0,949	1,716	2,788	6,107	4,933	
2,201		1,201	2,288	1,195	1,189	1,322	1,734	0,993	2,025	2,348	4,948	4,663	
0,986		1,772	2,554	1,319	1,113	1,189	1,867	0,892	2,341	2,335	5,321	4,416	
1,473		1,763	2,494	1,757	2,057	1,158	0,961	0,74	2,294	2,227	5,312	4,125	
2,745		1,887	3,869	1,919	1,326	1,398	1,647	1,069	2,201	2,202	5,174	4,669	
1,021		2,22	2,006	1,827	1,259	1,082	1,506	0,993	2,588	2,17	5,353	4,245	
2,66		2,111	2,044	2,009	1,335	1,234	1,822	1,019	2,74	1,911	5,897	4,164	
2,707		2,177	1,644	2,074	1,734	1,607	1,582	0,898	2,417	2,002	5,733	4,507	
20		0,937	1,504	4,097	2,6	2,173	1,23	1,326	1,173	1,429	2,512	4,928	4,915
		0,931	1,97	2,455	2,765	2,256	1,935	0,974	1,339	2,07	2,442	5,3	5,716
	1,287	1,601	2,648	2,81	2,461	1,967	0,923	1,512	1,91	2,423	5,294	5,902	
	1,535	2,053	2,29	2,495	2,282	1,936	0,794	1,128	1,852	2,403	4,928	5,467	
	1,37	2,504	2,594	2,827	1,993	2,108	1,025	1,301	2,102	2,198	5,12	5,607	
	1,955	3,543	3,495	4,397	1,557	2,765	1,275	1,429	1,711	1,652	4,543	5,846	
	1,494	3,812	1,699	1,628	1,282	2,492	0,82	1,166	1,948	1,833	4,05	5,491	
	0,936	3,855	2,045	1,15	1,147	2,455	0,807	1,365	2,237	2,096	4,191	5,916	
	1,043	3,236	1,948	1,927	1,519	2,551	0,929	1,628	1,903	1,782	4,351	5,961	
	1,661	4,086	1,975	3,404	1,801	2,051	0,923	2,064	1,942	1,589	4,666	5,704	

Tabela 12. Valores histométricos obtidos para os parâmetros: área (mm²) de osso neoformado na região do endóstio (AOE) e da área (mm²) de osso neoformado na região do perióstio (AOP); medida linear (mm) do comprimento do osso neoformado a partir do endóstio (OE), do comprimento do osso neoformado a partir do perióstio (OP), do comprimento da cortical remanescente (CR) e do comprimento total da cortical (CT); medidas obtidas nos animais do grupo teste no período de 12 semanas.

Animal	AOE		AOP		OE		OP		CR		CT	
	D	E	D	E	D	E	D	E	D	E	D	E
09	3,468	3,33	5,734	3,303	1,803	2,359	2,074	1,756	2,278	2,948	6,155	7,063
	4,022	1,862	6,188	4,317	2,787	2,365	2,178	2,679	2,315	3,064	7,28	8,108
	4,417	2,587	6,109	4,592	2,254	2,474	2,058	2,551	2,307	2,955	6,619	7,98
	4,589	2,927	6,459	3,877	2,54	2,403	2,456	2,365	2,202	2,936	7,198	7,704
	3,873	3,853	6	2,209	2,849	2,608	2,145	1,224	2,448	3,301	7,442	7,133
	.	2,993	.	3,656	.	2,461	.	2,416	.	2,961	.	4,877
	.	4,517	.	5,239	.	2,198	.	3,006	.	2,942	.	5,204
	.	3,799	.	4,136	.	2,564	.	2,897	.	2,666	.	8,127
	.	4,569	.	4,683	.	2,256	.	3,064	.	2,673	.	5,32
	.	3,956	.	3,728	.	2,737	.	2,455	.	2,968	.	8,16
15	1,177	2,554	2,165	1,919	2,532	1,91	1,333	1,891	2,416	1,685	6,281	5,486
	1,131	2,718	2,084	2,143	2,512	2,66	1,608	2,044	2,243	1,038	6,363	5,742
	1,944	3,137	2,722	1,904	2,621	2,288	1,737	1,628	2,198	1,227	6,556	5,143
	1,286	2,611	2,625	1,428	2,73	2,554	1,705	1,557	1,782	1,435	6,217	5,546
	1,603	2,235	2,514	2,219	2,858	2,436	1,698	1,551	2,089	1,859	6,645	5,846
	3,055	1,924	1,961	2,187	2,475	2,166	1,692	1,57	2,128	1,73	6,295	5,466
	1,192	1,92	2,203	1,977	1,352	1,852	1,641	1,423	1,818	2,115	4,811	5,39
	1,834	1,578	2,819	2,168	2	1,916	1,307	1,48	1,602	1,871	4,909	5,267
	2,27	1,807	2,124	1,203	2,519	1,826	1,519	1,435	2,032	2,371	6,07	5,632
	2,677	1,544	2,18	2,281	2,442	1,916	1,365	1,634	2,301	1,839	6,108	5,389
17	3,587	1,623	3,247	2,52	2,429	2,763	1,141	0,756	1,403	2,792	4,973	6,311
	1,584	2,112	2,972	2,518	2,192	2,952	1,692	1,025	1,519	2,753	5,403	6,73
	1,556	1,98	3,486	2,257	2,621	2,872	2,196	0,902	1,666	2,737	6,483	6,511
	2,657	2,927	3,729	2,922	2,525	3,61	1,596	1,364	1,974	2,387	6,095	7,361
	2,249	2,507	3,386	2,503	2,403	2,907	1,5	1,102	1,391	2,408	5,294	6,417
	3,398	5,574	1,17	1,916	1,903	7,237	1,192	1,26	2,82	2,224	5,915	10,721
	1,729	5,02	2,46	1,807	2,076	7,012	1,98	1,272	2,339	2,235	6,395	10,519
	3,417	4,953	1,971	2,231	1,576	7,362	1,872	1,348	2,589	1,865	6,037	10,575
	2,464	4,927	2,46	1,997	2,48	7,002	1,525	1,256	1,891	2,101	5,896	10,359
	1,646	4,979	2,211	2,197	2,32	7,046	1,525	1,288	2,288	2,215	6,133	10,549
19	1,049	1,988	2,878	3,102	1,519	2	1,891	1,371	2,237	2,525	5,647	5,896
	1,761	2,336	3,352	2,594	1,352	1,557	2,25	1,705	2,192	2,282	5,794	5,544
	2,095	2,04	2,937	3,482	1,724	1,467	1,865	1,102	2,217	2,551	5,806	5,12
	1,544	2,081	2,845	3,407	1,576	1,762	1,91	1,378	2,121	2,48	5,607	5,62
	1,927	2,622	2,443	3,298	1,679	1,935	1,942	1,096	2,23	2,455	5,851	5,486
	2,086	2,513	1,815	2,583	1,974	2,679	1,487	1,282	2,019	2,115	5,48	6,076
	2,261	1,908	1,936	2,47	2,358	2,256	1,089	1,16	2,217	2,666	5,664	6,082
	2,164	2,651	2,298	2,433	2,237	2,743	1,076	1,333	1,968	2,948	5,281	7,024
	1,66	2,796	2,145	2,245	2,352	2,333	1,474	1,346	1,967	2,461	5,793	6,14
	1,72	3,26	2,131	2,285	1,82	2,814	1,423	1,217	1,948	2,801	5,191	6,832

Tabela 13. Valores histométricos obtidos para os parâmetros: área (mm²) de osso neoformado na região do endóstio (AOE) e da área (mm²) de osso neoformado na região do perióstio (AOP); medida linear (mm) do comprimento do osso neoformado a partir do endóstio (OE), do comprimento do osso neoformado a partir do perióstio (OP), do comprimento da cortical remanescente (CR) e do comprimento total da cortical (CT); medidas obtidas nos animais do grupo controle no período de 12 semanas.

Animal	AOE		AOP		OE		OP		CR		CT		
	D	E	D	E	D	E	D	E	D	E	D	E	
11	2,56	3	1,916	9,443	1,949	3,089	1,158	4,679	3,006	1,855	6,113	9,623	
	1,99	2,896	2,621	9,116	2,185	3,12	1,301	5,307	3,05	1,878	6,536	10,305	
	1,957	3	2,435	9,476	1,794	2,919	1,282	3,395	3,01	1,945	6,086	8,259	
	1,511	3,925	2,362	9,803	1,897	3,191	1,282	3,751	3,167	1,702	6,346	8,644	
	1,597	4,633	2,404	9,642	2,339	3,188	1,256	3,051	2,903	1,876	6,498	8,115	
	1,52	.	1,989	.	2,389	.	1,297	.	3,082	.	6,768	.	
	1,449	.	2,211	.	1,589	.	1,083	.	3,087	.	5,759	.	
	1,549	.	1,976	.	2,141	.	1,147	.	3,88	.	7,168	.	
	1,619	.	1,827	.	2,5	.	1,237	.	2,57	.	6,307	.	
	1,23	.	1,821	.	1,801	.	1,128	.	4,056	.	6,985	.	
	33	0,911	2,868	1,814	2,607	1,525	2,068	2,316	1,283	2,215	1,357	6,056	.
		0,842	2,707	2,978	2,698	1,756	1,91	2,423	1,237	2,384	1,356	6,563	4,503
		1,293	2,753	2,65	2,558	1,653	1,615	2,185	1,699	2,032	1,594	5,87	4,908
1,023		2,922	2,147	2,487	1,73	1,997	2,647	1,735	2,467	1,794	6,844	5,526	
1,475		3,415	2,711	2,733	1,538	2,481	2,763	1,68	2,211	1,555	6,512	5,716	
1,102		1,134	2,004	1,181	1,117	2,065	1,227	0,673	2,727	2,642	5,071	5,38	
1,572		0,937	2,399	1,024	2,301	1,854	1,57	0,59	2,756	2,574	6,627	5,018	
1,633		1,107	2,591	0,991	1,974	1,782	1,512	0,687	2,711	2,516	6,197	4,985	
1,139		1,49	2,391	1,163	1,108	2,309	1,448	1,091	2,782	2,556	5,338	5,956	
1,269		1,966	2,6	1,119	1,436	2,681	1,519	1,32	2,833	2,125	5,788	6,126	
34		1,337	2,322	1,519	3,051	2,211	2,596	2,185	1,557	1,756	2,307	6,152	6,46
	1,085	2,327	1,553	3,554	2,006	1,674	2,229	1,596	2,224	2,449	6,459	.	
	1,801	2,553	2,349	2,951	2,379	2,275	2,485	1,301	2,134	2,564	6,998	6,14	
	1,733	2,434	2,777	2,841	2,487	2,16	2,429	1,423	1,967	2,429	6,883	6,012	
	1,916	2,743	2,443	2,979	2,227	2,359	2,445	1,41	2,23	2,294	6,902	6,063	
	1,769	1,597	3,338	2,485	1,967	2,153	2,23	1,544	2,567	2,794	6,764	6,491	
	1,87	1,702	2,941	2,731	1,955	1,807	2,237	1,371	2,603	2,679	6,795	5,857	
	2,039	0,532	3,735	1,872	2,083	1,391	2,634	1,416	2,935	3,019	7,652	5,826	
	2,029	1,093	3,906	2,592	2,621	1,634	2,641	1,282	2,679	3,051	7,941	5,967	
	1,904	0,459	2,624	2,504	2,185	1,66	2,23	1,461	3,012	3,064	7,427	6,185	

Tabela 14. Valores histométricos obtidos para os parâmetros: área (mm²) de osso neoformado na região do endóstio (AOE) e da área (mm²) de osso neoformado na região do perióstio (AOP); medida linear (mm) do comprimento do osso neoformado a partir do endóstio (OE), do comprimento do osso neoformado a partir do perióstio (OP), do comprimento da cortical remanescente (CR) e do comprimento total da cortical (CT); medidas obtidas nos animais do grupo teste no período de 18 semanas.

Animal	AOE		AOP		OE		OP		CR		CT		
	D	E	D	E	D	E	D	E	D	E	D	E	
01	2,4	0,921	3,464	2,918	1,782	1,369	1,825	1,932	0,923	1,428	10,394	8,568	
	3,95	1,803	2,667	3,236	3	2,25	1,689	1,85	1,567	1,243	12,873	10,382	
	2,076	2,088	3,108	3,092	2,516	2,237	1,535	1,769	1,717	0,991	10,952	10,177	
	2,508	1,352	2,597	4,119	2,578	2,036	1,006	2,111	1,593	1,188	10,282	10,806	
	2,462	2,578	4,181	4,012	1,85	2,239	2,495	2,204	1,224	0,984	12,212	12,017	
	3,677	1,06	2,547	2,91	2,394	1,845	1,287	1,799	1,418	1,175	11,323	8,789	
	1,869	2,393	4,446	2,607	2,425	2,493	2,871	1,367	1,288	1,576	12,899	10,436	
	2,79	1,0474	4,186	2,246	1,926	1,903	2,617	1,383	.	1,013	11,519	7,5924	
	2,692	2,347	4,271	2,772	2,205	2,129	2,429	1,453	1,798	1,977	13,395	10,678	
	1,723	2,201	3,956	2,406	1,705	2,001	1,624	1,397	1,871	1,09	10,879	9,095	
	03	4,511	0,73	4,706	2,353	3,781	0,608	2,166	1,006	1,192	1,243	16,356	5,94
		3,842	0,648	5,331	2,363	3,161	0,538	2,55	1,243	2,067	1,846	16,951	6,638
		3,364	1,53	5,269	2,18	3,867	1,224	2,464	1,121	1,596	1,852	16,56	7,907
4,363		1,043	4,346	2,437	4,32	1,707	2,502	1,057	1,255	1,916	16,786	8,16	
5,491		1,167	4,783	2,272	3,808	1,743	2,715	1,089	1,19	1,846	17,987	8,117	
.		0,996	.	0,593	.	1,098	.	0,923	.	1,307	.	4,917	
.		1,257	.	1,249	.	1,153	.	1,307	.	1,237	.	6,203	
.		1,901	.	1	.	1,237	.	1,301	.	1,467	.	6,906	
.		1,314	.	1,3	.	1,365	.	1,147	.	1,871	.	6,997	
.		1,067	.	1,039	.	1,782	.	1,179	.	2,232	.	7,299	
07	0,211	1,457	2,152	4,145	0,884	1,871	1,576	1,987	2,134	2,051	6,957	11,511	
	0,353	1,847	1,762	3,526	1,141	1,935	1,192	1,935	1,82	1,512	6,268	10,755	
	1,131	1,026	1,758	4,45	1,139	1,698	1,314	1,814	1,551	1,59	6,893	10,578	
	0,167	1,364	2,666	4,21	0,37	1,833	1,512	2,038	2,339	1,794	7,054	11,239	
	0,298	1,129	3,132	3,167	1,48	1,678	1,653	1,916	2,166	1,91	8,729	9,8	
	0,888	2,471	2,323	2,981	1,256	2,25	1,743	2,295	1,91	1,839	8,12	11,836	
	1,021	2,363	2,171	4,483	1,616	2,576	1,512	2,243	1,987	1,698	8,307	13,363	
	0,952	2,709	2,024	3,58	1,326	2,108	1,506	2,404	2,173	1,583	7,981	12,384	
	1,351	2,761	1,936	3,607	1,653	2,198	1,733	2,166	1,692	1,641	8,365	12,373	
	0,962	2,251	2,311	3,304	1,269	2,602	1,692	2,269	1,916	0,198	8,15	10,624	

Tabela 15. Valores histométricos obtidos para os parâmetros: área (mm²) de osso neoformado na região do endóstio (AOE) e da área (mm²) de osso neoformado na região do perióstio (AOP); medida linear (mm) do comprimento do osso neoformado a partir do endóstio (OE), do comprimento do osso neoformado a partir do perióstio (OP), do comprimento da cortical remanescente (CR) e do comprimento total da cortical (CT); medidas obtidas nos animais do grupo controle no período de 18 semanas.

Animal	AOE		AOP		OE		OP		CR		CT	
	D	E	D	E	D	E	D	E	D	E	D	E
14	4,189	1,648	6,729	1,238	1,487	1,935	3,473	0,743	2,567	3,732	7,527	6,41
	5,734	2,016	8,657	1,867	2,802	2,153	4,946	1,506	2,28	2,756	10,028	6,415
	6,216	2,606	7,305	1,917	2,5	2,538	4,979	1,301	2,376	2,897	9,855	6,736
	5,384	3,574	7,867	2,283	2,406	2,352	4,472	1,455	2,333	2,408	9,211	6,215
	4,665	2,354	8,282	2,117	3,091	2,288	4,644	1,435	2,209	3,012	9,944	6,735
	.	1,352	.	1,929	.	1,686	.	0,91	.	2,897	.	5,493
	.	1,33	.	1,607	.	1,487	.	0,801	.	2,685	.	4,973
	.	1,775	.	1,526	.	1,615	.	0,923	.	2,961	.	5,499
	.	1,637	.	1,634	.	2,782	.	0,788	.	2,761	.	6,331
	.	2,383	.	1,882	.	2,217	.	0,903	.	2,628	.	5,748
16	1,4	2,313	2,613	2,608	1,288	2,397	1,826	2,314	2,134	1,858	5,248	6,569
	1,318	1,876	2,349	3,178	1,294	2,282	1,903	2,608	2,164	2,173	5,361	7,063
	1,074	1,899	3,259	4,119	1,102	2,256	1,942	2,333	2,141	2,25	5,185	6,839
	1,3	1,441	3,057	3,778	1,468	1,857	2,166	2,416	2,32	2,365	5,954	6,638
	1,611	2,406	3,628	4,226	1,75	2,121	2,07	2,371	1,967	2,551	5,787	7,043
	6,624	1,359	3,748	4,015	1,307	1,429	1,814	2,519	1,93	3,7	5,051	7,648
	6,528	1,666	4,024	5,125	0,884	2,115	2,012	2,916	2,282	3,365	5,178	8,396
	1,155	2,11	2,499	7,2	1,417	1,589	1,083	4,06	1,711	2,48	4,211	8,129
	1,125	2,137	3,625	5,759	1,532	2,166	2,198	3	2,006	2,846	5,736	8,012
	1,451	1,794	3,703	6,416	2,007	2,096	1,98	2,82	1,75	2,711	5,737	7,627
32	5,485	1,19	2,891	1,861	3,294	2,019	0,92	1,179	1,215	2,602	5,429	5,8
	5,73	1,312	2,439	1,611	3,142	1,794	1,461	1,269	1,3	2,878	5,903	5,941
	5,433	1,859	3,337	2,005	4,269	2,32	0,925	1,185	0,726	2,57	5,92	6,075
	3,024	2,15	3,276	1,899	2,58	2,583	1,119	1,211	1,056	2,198	4,755	5,992
	1,646	2,001	2,635	2,085	4,308	2,685	1,233	1,128	0,795	2,256	6,336	6,069
	1,731	2,164	4,656	1,851	3,203	2,852	1,761	0,884	3,085	1	8,049	4,736
	1,923	2,341	2,963	2,246	3,211	3	1,503	0,897	2,464	0,846	7,178	4,743
	1,562	2,285	3,491	2,254	3,188	3,032	1,326	0,814	3,023	0,923	7,537	4,769
	2,011	2,417	2,508	2,389	2,476	2,282	1,238	0,987	1,649	0,974	5,363	4,243
	1,812	2,66	3,37	1,91	2,931	3,058	1,356	1,089	2,572	1,102	6,859	5,249
30	2,664	.	3,177	.	3,248	.	2,014	.	1,724	.	6,986	.
	2,98	.	2,75	.	4,26	.	1,986	.	1,598	.	7,844	.
	3,117	.	4,73	.	3,888	.	2,18	.	1,639	.	7,707	.
	2,777	.	4,206	.	3,156	.	1,853	.	1,701	.	6,71	.
	2,902	.	3,807	.	3,308	.	1,999	.	1,698	.	7,005	.

Tabela 16. Peso dos animais do grupo teste e controle (Quilogramas), no dia da cirurgia e no momento do sacrifício do animal.

GRUPO TESTE			GRUPO CONTROLE		
Animal	Cirurgia	Sacrifício	Animal	Cirurgia	Sacrifício
13	3,100	2,600	06	3,300	2,450
21	2,700	2,700	24	3,700	3,200
27	3,100	3,150	28	3,600	2,550
			35	3,650	3,450
25	2,850	2,950	04	3,200	2,900
29	2,800	2,900	08	3,600	2,600
31	3,450	3,550	20	3,800	3,950
09	3,250	3,650	11	3,400	3,150
15	3,300	3,250	33	3,350	3,650
17	2,950	3,300	34	3,900	3,900
19	3,350	3,650			
01	2,650	3,550	14	3,250	3,750
03	2,600	2,100	16	3,400	3,950
07	3,500	3,450	32	3,400	4,300
			30	2,900	4,200