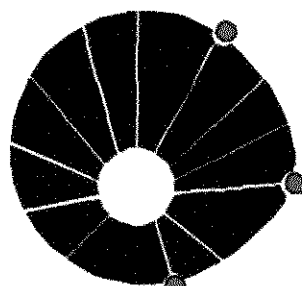


FACULDADE DE ODONTOLOGIA DE PIRACICABA



UNICAMP

FRANCISCO HUMBERTO NOCITI JUNIOR

CIRURGIÃO DENTISTA

**AVALIAÇÃO HISTOMORFOMÉTRICA DA
INFLUÊNCIA DA CALCITONINA DE SALMÃO NO
PROCESSO DE REPARO ÓSSEO FRENTE A
COLOCAÇÃO DE UM IMPLANTE DENTAL DE
TITÂNIO.**

*este exemplar
foi devidamente
arquivado conforme
resolução C.C.P.G. 036/83
Princípios 10 de março de 1997*

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

PIRACICABA

- 1997 -

N672a

30056/BC

FACULDADE DE ODONTOLOGIA DE PIRACICABA

- UNICAMP -

FRANCISCO HUMBERTO NOCITI JUNIOR

CIRURGIÃO DENTISTA

**AVALIAÇÃO HISTOMORFOMÉTRICA DA
INFLUÊNCIA DA CALCITONINA DE SALMÃO NO
PROCESSO DE REPARO ÓSSEO FRENTE A
COLOCAÇÃO DE UM IMPLANTE DENTAL DE
TITÂNIO.**

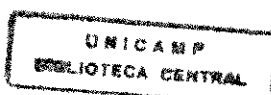
*Tese apresentada à Faculdade de
Odontologia de Piracicaba -
UNICAMP, como parte dos
requisitos para obtenção do
título de Doutor em Clínica
Odontológica, Área de
Periodontia.*

ORIENTADOR: PROF. DR. ANTÔNIO WILSON SALLUM

FOP - UNICAMP

PIRACICABA

- 1997 -



UNIDADE	BC
N.º CHAMADA	T/UNICAMP
	N.º 672a
V.	Es.
TOMBO	82/30056
PROL.	281/97
C	☐
D	☒
PREÇO	R\$ 11,00
DATA	10/05/97
N.º CPD	

CM-00098805-5

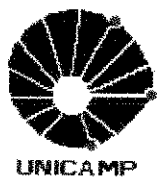
Ficha Catalográfica Elaborada pela Biblioteca da FOP/UNICAMP

Nociti Jr., Francisco Humberto.
 N672a Avaliação histomorfométrica da influência da calcitonina de salmão no processo de reparo ósseo frente a colocação de um implante dental de titânio / Francisco Humberto Nociti Jr. - Piracicaba : [s.n.], 1997.
 118f. : il.
 Orientador : Antônio Wilson Sallum.
 Tese (doutoramento) - Universidade Estadual de Campinas, Faculdade de Odontologia de Piracicaba.
 1. Implantações dentárias. 2. Ossos - Regeneração. I. Nociti Jr., Francisco Humberto. II. Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Odontologia de Piracicaba. III. Título.

19.CDD - 617.95
 - 617.471

Índices para o Catálogo Sistemático

- | | |
|---------------------------|---------|
| 1. Implantações Dentárias | 617.95 |
| 2. Ossos - Regeneração | 617.471 |



A Comissão Julgadora dos trabalhos de Defesa de Tese de **Doutorado**, em sessão pública realizada em 05/03/96, considerou o candidato aprovado.

1. Antonio Wilson Sallum

2. Enilson Antonio Sallum

3. Elcio Marcantonio Júnior

4. Alvaro Francisco Bosco

5. Luiz Antônio Pugliesi Alves de Lima

*Aos meus pais, **FRANCISCO E MARIA**, pelo amor,
carinho e exemplo sempre presentes à formação dos filhos, a
minha sincera gratidão.*

*Às minhas irmãs **PAULA
REGINA e ANA CLAUDIA**.*

*À minha sobrinha **ANA
CAROLINA**.*

À minha família.

dedico este trabalho.

Ao Professor

DR. ANTÔNIO WILSON SALLUM

*pela compreensão, pelo exemplo, pelo apoio e
segurança na orientação deste trabalho.*

Agradeço a DEUS,

*pela oportunidade de concluir mais
uma etapa da minha vida.*

AGRADECIMENTOS

AGRADECIMENTOS

À Faculdade de Odontologia de Piracicaba, na pessoa do seu diretor, Prof. Dr. José Ranalli e diretor associado, Prof. Dr. Oslei Paes de Almeida.

Ao Prof. Dr. Mario Fernando de Goes, coordenador geral dos cursos de Pós-Graduação da FOP/UNICAMP.

A Profa. Dra. Altair A. Del Bel Cury, coordenadora do Curso de Pós-Graduação em Clínica Odontológica.

Ao Prof. Dr. Antônio Wilson Sallum, responsável pela área de Periodontia da FOP/UNICAMP.

Aos amigos da área de Periodontia da FOP/UNICAMP: Prof. Dr. Sérgio de Toledo, Prof. Dr. Antônio Fernando Martorelli de Lima e Prof. Dr. Enilson Antônio Sallum.

Aos amigos da área de Periodontia da FOA/UNESP: Prof. Dr. Élcio Marcantônio Jr. e Profa. Dra. Rosemary Adriana C. Marcantônio, pela amizade e pelo auxílio dado à este trabalho.

Aos amigos da área de Histologia da FOP/UNICAMP: Profa. Dra. Silvana P. Barros, Prof. Dr. Pedro Duarte Novaes, pelo auxílio na preparação histológica.

A Sra. Ivani Odas Demetrius (FOP/UNICAMP) e Sra. Ana Claudia G.C. Miranda (FOA/UNESP) pelo processamento histológico.

A Sra. Maria Aparecida Santiago Varella (FOP/UNICAMP), pela total dedicação na confecção dos cortes histológicos.

Ao Sr. Luiz Guedes do Amaral, Sr. Ademir Mariano, Sr. Paulo José Danelon, pelos cuidados dispensados aos animais.

A Profa. Dra. Maria Cecília Ferraz de Azevedo Veiga, responsável pelo biotério da FOP/UNICAMP.

A área de Farmacologia, pelo auxílio na diluição da Calcitonina.

Ao Sr. Alexandre de Jorge, pelo transporte dos animais.

Ao Sr. Pedro Justino (fotografias) e Sr. Francisco César B. Maia (gráfica).

A Profa. Sueli D. de Oliveira Soliani, diretora técnica da Biblioteca da FOP/UNICAMP, pela correção das referências bibliográficas.

A Sra. Ana Maria Cossa de Arruda Oliveira, secretária geral dos cursos de Pós-Graduação da FOP/UNICAMP, pela atenção dedicada.

Ao Fundo de Apoio ao Ensino e a Pesquisa (FAEP), pela concessão de verba possibilitando a obtenção dos dados.

Aos colegas do Curso de Pós-Graduação em Clínica Odontológica, que dividiram os momentos alegres e tristes deste trabalho: Prof. Fernando Renó, Getúlio, Vinícius, Sérgio, Marilene, Luis Marcos.

Aos amigos TANIA, FLAVIO e MARCELO pelo auxílio nas cirurgias.

À todos aqueles que direta ou indiretamente contribuíram na realização deste trabalho.

SUMÁRIO

CAPÍTULOS	pg
LISTAS	1
I. TABELAS	2
II. ILUSTRAÇÕES	2
III. FIGURAS	3
IV. GRÁFICOS	3
V. SIGLAS	4
RESUMO	6
INTRODUÇÃO	9
REVISÃO DA LITERATURA	
I. OSSO	13
II. IMPLANTES	17
II a. CLASSIFICAÇÃO DOS IMPLANTES DENTAIS	18
III. CALCITONINA	27
III a. RELAÇÃO DA CT COM DOENÇAS DO METABOLISMO ÓSSEO	33
III b. RELAÇÃO DA CT COM OS IMPLANTES DENTAIS OSSEOINTEGRADOS	37
PROPOSIÇÃO	41
MATERIAL E MÉTODOS	43
I. PROCEDIMENTO CIRÚRGICO	43
II. ADMINISTRAÇÃO DA CT	45
III. PREPARO HISTOLÓGICO	45
IV. AVALIAÇÕES HISTOMÉTRICAS	46
V. ANÁLISE ESTATÍSTICA	48
RESULTADOS	
II. RESULTADOS HISTOLÓGICOS	50
III. RESULTADOS HISTOMÉTRICOS	67

	pg
DISCUSSÃO DOS RESULTADOS	72
CONCLUSÃO	82
APÊNDICE	84
VALORES HISTOMÉTRICOS ANIMAL 7 DIAS/CONTROLE	84
VALORES HISTOMÉTRICOS ANIMAL 14 DIAS/CONTROLE	85
VALORES HISTOMÉTRICOS ANIMAL 21 DIAS/CONTROLE	86
VALORES HISTOMÉTRICOS ANIMAL 28 DIAS/CONTROLE	87
VALORES HISTOMÉTRICOS ANIMAL 42 DIAS/CONTROLE	88
VALORES HISTOMÉTRICOS ANIMAL 7 DIAS/TESTE	89
VALORES HISTOMÉTRICOS ANIMAL 14 DIAS/TESTE	90
VALORES HISTOMÉTRICOS ANIMAL 21 DIAS/TESTE	91
VALORES HISTOMÉTRICOS ANIMAL 28 DIAS/TESTE	92
VALORES HISTOMÉTRICOS ANIMAL 42 DIAS/TESTE	93
PESO DOS ANIMAIS CONTROLE E TESTE	94
SUMMARY	96
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	99

LISTAS

LISTAS

I. TABELAS

NÚMERO	ASSUNTOS	PÁGINA
1	<i>Médias Finais dos Parâmetros Avaliados: Controle e Teste</i>	68
2	<i>Parâmetros Histométricos Grupo Controle 7 Dias</i>	84
3	<i>Parâmetros Histométricos Grupo Controle 14 Dias</i>	85
4	<i>Parâmetros Histométricos Grupo Controle 21 Dias</i>	86
5	<i>Parâmetros Histométricos Grupo Controle 28 Dias</i>	87
6	<i>Parâmetros Histométricos Grupo Controle 42 Dias</i>	88
7	<i>Parâmetros Histométricos Grupo Teste 7 Dias</i>	89
8	<i>Parâmetros Histométricos Grupo Teste 14 Dias</i>	90
9	<i>Parâmetros Histométricos Grupo Teste 21 Dias</i>	91
10	<i>Parâmetros Histométricos Grupo Teste 28 Dias</i>	92
11	<i>Parâmetros Histométricos Grupo Teste 42 Dias</i>	93
12	<i>Peso dos Animais (gramas) Grupo Controle e Teste</i>	94

II. ILUSTRAÇÕES

NÚMERO	ASSUNTOS	PÁGINA
1	<i>Representação Esquemática dos Parâmetros para as Análises Histométricas</i>	47

III. FIGURAS

NÚMERO	ASSUNTOS	PÁGINA
1	Cortical Óssea - Grupo Controle (7dias)	54
2	Cortical Óssea - Grupo Teste (7dias)	56
3	Osso Endosteal Néο-formado - Grupo Controle (14 dias)	58
4	Osso Endosteal Néο-formado - Grupo Teste (14 dias)	58
5	Recobrimento Cortical Óssea Necrótica - Grupo Teste (21 dias)	60
6	Recobrimento Cortical Óssea Necrótica - Grupo Controle (21 dias)	60
7	Proliferação Óssea do Endósteo e Periósteo - Grupo Controle (28 dias)	62
8	Recobrimento Cortical Óssea - Grupo Controle (42 dias)	64
9	Recobrimento Cortical Óssea - Grupo Teste (42 dias)	66

IV. GRÁFICOS

NÚMERO	ASSUNTOS	PÁGINA
1	Representação Gráfica da Evolução dos Parâmetros em Milímetros	69
2	Representação Gráfica da Evolução dos Parâmetros em Milímetros Quadrados	70

V. SIGLAS

<i>SIGLA</i>	<i>SIGNIFICADO</i>
<i>AOENF</i>	<i>Área de Osso Endosteal Néo-Formado</i>
<i>AOPNF</i>	<i>Área de Osso Periosteal Néo-Formado</i>
<i>Ca</i>	<i>Cálcio</i>
<i>CCR</i>	<i>Comprimento da Cortical Remanescente</i>
<i>CCT</i>	<i>Comprimento Total da Cortical</i>
<i>COENF</i>	<i>Comprimento do Osso Endosteal Néo-Formado</i>
<i>COPNF</i>	<i>Comprimento do Osso Periosteal Néo-Formado</i>
<i>CT</i>	<i>Calcitonina</i>
<i>HPT</i>	<i>Hiperparatireoidismo</i>
<i>HPTP</i>	<i>Hiperparatireoidismo Primário</i>
<i>IDO</i>	<i>Implante Dental Osseointegrado</i>
<i>IM</i>	<i>Intra-Muscular</i>
<i>IN</i>	<i>Intra-Nasal</i>
<i>OE</i>	<i>Osso Endosteal</i>
<i>OP</i>	<i>Osso Periosteal</i>
<i>OPM</i>	<i>Osteoporose Pós-Menopausa</i>
<i>PTH</i>	<i>Paratormônio</i>
<i>SCT</i>	<i>Calcitonina de Salmão</i>
<i>ATP</i>	<i>Adenosina Trifosfato</i>

RESUMO

RESUMO

O objetivo deste estudo foi avaliar histomorfometricamente, em animais saudáveis, a interferência da calcitonina de salmão (Miacalcic[®] - Sandoz) no processo de reparo ósseo frente a colocação de um implante dental de titânio.

Foram utilizados 30 coelhos Nova Zelândia adultos, os quais receberam em cada fêmur um implante (HT[®] - Carbontec). Aleatoriamente, 15 animais foram selecionados para receber 2 UI/kg, via IM, de Calcitonina (CT) e, 15 animais receberam soro fisiológico (placebo), compondo-se os grupos teste e controle respectivamente.

Os animais foram sacrificados nos períodos de 7, 14, 21, 28 e 42 dias após a cirurgia de colocação do implante.

Histometricamente, para o período de 7 dias observou-se a AOENF estatisticamente maior ($P < 0.01$) no grupo controle. No período de 14 dias, observou-se para o grupo controle, a AOPNF e o COPNF estatisticamente superiores ($P < 0.01$). Nos períodos de 21 e 28 dias observou-se resultados estatisticamente semelhantes, onde a AOPNF, o COPNF e o CCT foram estatisticamente superiores ($P < 0.01$) para o grupo controle. No período de 42 dias, o COENF foi estatisticamente superior ($P < 0.01$) para o grupo teste.

Histologicamente, as observações para ambos os grupos foram semelhantes. Observou-se uma intensa proliferação do endóstio e perióstio próximos ao implante, que resultou no espessamento da cortical óssea remanescente.

Os resultados obtidos, dentro das condições experimentais apresentadas, não mostraram uma participação positiva da CT no

processo de reparo ósseo após a colocação de implantes dentais em animais saudáveis.

Palavras chaves: *Reparação Óssea, Calcitonina, Implantes dentais.*

INTRODUÇÃO

INTRODUÇÃO

A obtenção de um substituto ideal para dentes ausentes, tem sido uma das metas da odontologia desde a antiguidade.

Na maioria das vezes, a perda dos dentes é compensada pelo uso de próteses convencionais (parciais ou totais). Para alguns casos entretanto, o edentulismo não pode ser adequadamente compensado através do uso de próteses convencionais, seja por motivos físicos (falta de retenção) e/ou inabilidade psíquica em aceitar tais próteses. Nestes casos, próteses dentais retidas por implantes têm sido uma alternativa às próteses convencionais (ADELL et al., 1981¹; BRÄNEMARK et al., 1969, 1977 e 1983^{21,22,23}; ALBREKTSSON et al., 1988⁷).

Várias são as classificações para os implantes dentais (BRÄNEMARK et al., 1969²²; WORTHINGTON, 1988¹³⁹; ROBERTS, 1988¹⁰⁸), sendo que atualmente a mais mencionada se subdivide em dois grupos (WEISS, 1987 e 1990^{132,133}; ROBERTS, 1988¹⁰⁸):

- 1. Implantes Osseointegrados*
- 2. Implantes Fibro-osseointegrados*

No Brasil, segundo dados do Ministério da Saúde (1988)²⁴, 72% da população urbana avaliada, na faixa etária de 50 a 59 anos de idade, extraiu todos os dentes em pelo menos um dos maxilares. No grupo de 35 a 40 anos de idade, quatro em cada dez usavam ou tinham a necessidade de prótese total, sendo esta proporção reduzida para 1.7% no grupo de 15 a 19 anos de idade. Nos grupos analisados, o quadro observado é mais crítico nas faixas de baixa renda.

Estes dados indicam que nas próximas décadas, haverá um significativo número de indivíduos com a dentição comprometida, para os quais implantes dentais poderiam ser uma alternativa de tratamento.

Baseado nos relatos do Ministério da Saúde e segundo MISCH (1993)⁹³, observa-se que a grande maioria dos indivíduos edêntulos apresentam mais de 50 anos de idade. Nestes pacientes, além do edentulismo, problemas com o metabolismo ósseo (principalmente nas mulheres) também são relatados (GRILL & MARTIN, 1995⁵⁸).

De uma maneira geral, dentro do protocolo para a colocação de Implantes Dentais Osseointegrados (IDO), qualquer alteração do metabolismo ósseo implicaria em prejuízo aos resultados finais.

Estudos relacionando implante dental e osteoporose (CRANIN, 1991³⁸; DAO et al., 1993⁴⁰; FRIBERG, 1994⁴⁷) indicam respostas positivas quanto a estabilidade inicial do implante porém pouco previsíveis. Outros autores (STEINER et al., 1990¹¹⁹) entretanto, advertem que bons resultados, obtidos no tratamento de pacientes osteoporóticos, possam ser fortuitos, sugerindo precauções no tratamento de tais pacientes.

Já a inter-relação Implantes Dentais/Doença de Paget ou Implantes Dentais/Hiperparatireoidismo, apresenta-se pouco explorada na literatura.

COPP et al (1962)³⁴, apresentaram à comunidade científica um fator regulador que, juntamente com o paratormonio (PTH) seria responsável pela regulação do cálcio orgânico. Este fator posteriormente foi denominado calcitonina (CT).

No decorrer dos últimos 20 anos, a CT vem sendo isolada em diversas espécies de animais, sendo a CT obtida do salmão uma das mais potentes.

A CT tem sido uma das principais medicações indicadas no tratamento ou prevenção das moléstias metabólicas do osso, devido principalmente a sua propriedade de inibir a reabsorção do tecido ósseo (KALLIO et al., 1972⁷³; HOLTROP et al., 1974⁶⁸; GONZÁLEZ et al., 1986⁵⁶; NODA et al., 1993⁹⁸), e por apresentar algumas propriedades analgésicas (LYRITIS et al., 1991⁸⁶).

Além da sua constatada ação em indivíduos com alterado metabolismo ósseo, como os acima citados (Osteoporose, Doença de Paget e Hiperparatireoidismo), estudos demonstram sua atuação também em indivíduos saudáveis (PONTIROLI et al., 1991¹⁰⁰; BUCLIN et al., 1987²⁶; GLAJCHEN et al., 1990⁵⁴).

Outros estudos (GALANTE et al., 1972⁵²; WEISS et al., 1981¹³⁴) relatam a ação da CT na estimulação da formação óssea. Assim, a CT além de inibir a reabsorção óssea, estimularia a néo-formação, o que teoricamente levaria à um aumento na massa óssea, ou talvez, a aceleração da cicatrização óssea quando da colocação de implantes dentais.

A associação implantes dentais/CT também não tem sido profundamente investigada, sendo o objetivo deste trabalho verificar através de parâmetros histomorfométricos (em animais saudáveis), a existência de relação entre CT e reparo ósseo, após a colocação de implantes dentais de titânio.

REVISÃO DA LITERATURA

REVISÃO DA LITERATURA

I - OSSO:

Implantes intraósseos (osseointegrados) são uma opção de tratamento viável para uma ampla variedade de problemas clínicos. O conhecimento dos conceitos modernos da fisiologia, metabolismo e biomecânica óssea é essencial no planejamento e execução desta “nova” opção.

Neste trabalho, vemos de maneira bastante positiva uma descrição das características histofisiológicas do tecido ósseo, sendo esta realizada com sentido amplo, objetivando fornecer informações dos componentes envolvidos em todo processo frente a colocação de um IDO e, também com relação a atuação da CT.

As características histofisiológica do tecido ósseo são tratadas quase que com unanimidade pela literatura e, aqui serão descritas de maneira resumida (JUNQUEIRA & CARNEIRO, 1974⁷²; HAM, 1977⁶⁰; WHITSON, 1988¹³⁵; MARKS & POPOF, 1988⁸⁹; CORMACK, 1991a³⁶ e 1991b³⁷; MEGHJI, 1992⁹²; ROBERTS et al., 1993¹¹⁰).

O tecido ósseo é caracterizado como sendo um tecido conjuntivo mineralizado especializado, composto por elementos celulares e matriz orgânica mineralizada.

- **As células:**

Quatro são os tipos celulares que caracterizam o tecido ósseo, cada qual com suas funções devidamente determinadas:

**Osteoblastos: são células engajadas na formação da matriz óssea, têm origem das células osteoprogenitoras e estão presentes na superfície óssea.*

**Osteócitos: estas células são os osteoblastos aprisionados no interior da matriz óssea e, que se comunicam com as células adjacentes e as fontes nutritivas através de projeções citoplasmáticas que se alojam em canaliculos no interior da matriz mineralizada. A presença em grande número destas células caracterizam o tecido ósseo de reparação e o osso embrionário, também denominado entrelaçado.*

**Osteoclastos: são as células que recebem a função de reabsorção da matriz óssea, caracterizadas morfológicamente como sendo células grandes e multinucleadas.*

Em virtude deste trabalho avaliar uma substância dita anti-osteoclástica, ou seja, que interfere com a função normal destas células, estas serão descritas de maneira mais detalhada.

Ao microscópio eletrônico, os osteoclastos exibem características morfológicas únicas. Junto à superfície óssea, apresentam sua membrana celular com um formato denominado “Bordadura Pregueada” ou “Bordadura em Escova”. Nesta região, o citoplasma apresenta-se destituído de organelas, formando a chamada “Zona Clara”. A maior parte do citoplasma desta célula é rica em mitocôndrias, as quais exercem três funções principais: produção de ácido cítrico para auxiliar na reabsorção do mineral ósseo, promover um local para o armazenamento transitório dos ions Ca e fósforo liberados, suprir as grandes necessidades energéticas dos osteoclastos através da produção de ATP.

Necessária também se faz a descrição do mecanismo de reabsorção óssea, tendo em vista que a CT interfere com esta que é a principal função dos osteocalstos (FRIEDMAN & RAISZ, 1965⁴⁹; FRIEDMAN et al., 1968⁴⁸; KALLIO et al., 1972⁷³).

Inicialmente, para que o processo de reabsorção óssea ocorra, é fundamental a adequada união entre a célula e o seu substrato (o osso). Na

sequência, bolsas de hidrolases ácidas movem-se para a região da bordadura em escova a partir do aparelho de Golgi. Lá chegando, a membrana dos lisossomas primários fundem-se com a membrana da célula, liberando seu conteúdo no espaço extra-celular, o qual é delimitado pela superfície óssea sofrendo o processo de reabsorção e a membrana celular do osteoclasto. É neste espaço que o osso é degradado em um ambiente ácido e, os produtos resultantes deste processo são recuperados por vacúolos digestivos e lisossomas secundários. Estes produtos são melhor degradados e, liberados próximos a espaços vasculares e, distribuídos às áreas que requerem tais produtos.

Estudando este processo, fica claro que além das funções esqueléticas óbvias do osso, este tecido também serve como uma reserva fisiológica que é responsável pelo equilíbrio homeostático do organismo. Portanto, contrário ao ponto de vista de alguns, o osso é um tecido dinâmico que se remodela e se repara durante toda a vida.

**Células de Revestimento:* são células que se apresentam com poucas organelas, estão inativas e recobrem as superfícies ósseas que não estão sofrendo nem processo de reabsorção e nem de formação. Na realidade, pouco se conhece sobre suas funções.

- A Matriz Óssea:

A matriz óssea nada mais é do que o resultado da secreção de produtos pelas células ósseas (osteoblastos) e sua mineralização.

Seguindo uma fase de maturação de aproximadamente uma semana, a matriz recém formada (osteóide) é mineralizada por um largo número de relativamente pequenos cristais de hidroxiapatita. Durante esta fase de mineralização primária, osteoblastos depositam aproximadamente 70% do mineral encontrado no osso maduro. Os remanescentes 30% acontecem por

um fenômeno de crescimento não celular dos cristais, que ocorre por um período de meses.

Constitui-se por 33% de uma matriz orgânica, da qual 28% é colágeno, principalmente do tipo I e, os restantes 5%, são proteínas não colágenas. A matriz é permeada por cristais de hidroxiapatita que perfazem os 67% remanescentes. Dentre as proteínas não colágenas, destacam-se: osteonectina, osteocalcina, proteoglicanas, sialoproteínas, glicoproteínas e fosfoproteínas. A matriz óssea também contém lipídeos, uma variedade de fatores de crescimento e produtos derivados de outros tecidos via vasos. Ainda podem ser identificados no osso: imunoglobulinas, albumina, lisosima e transferrina.

As superfícies externas e internas do tecido ósseo estão recobertas por membranas conjuntivas, que formam o endósteo e o periósteo. O periósteo é formado por um tecido conjuntivo denso, fibroso em sua porção externa e mais celular e vascular na sua porção interna, junto ao tecido ósseo. Estas células do periósteo apresentam importante papel no crescimento dos ossos e reparação das fraturas.

O endósteo é semelhante ao periósteo, sendo entretanto, muito mais delgado, composto apenas por uma camada de células (células de revestimento e osteoblastos), sem o componente fibroso.

- *Medula Óssea:*

Associado aos componentes ósseos já descritos, o osso ainda possui um compartimento denominado Cavidade Medular, a qual abriga a medula óssea. A medula óssea é classificada como um órgão hematopoético, o qual tem como principal função, dar origem aos diferentes tipos de células encontradas no sangue na vida pós natal.

A medula óssea, ou seja, o tecido hematopoético é constituído por:

1. Células sanguíneas em variados graus de diferenciação, onde se pode observar células primitivas totipotentes, células progenitoras e células sanguíneas maduras;

2. Tecido conjuntivo composto por vasos, fibras reticulares e colágenas, células endoteliais, macrófagos, células reticulares fibroblásticas e células armazenadoras de lipídeos.

A medula óssea se classifica em medula óssea vermelha e medula óssea amarela. A primeira assim denominada em virtude da presença de inúmeros eritrócitos em diversos estágios de maturação. Já a medula óssea amarela recebe esta denominação por se apresentar rica em células adiposas.

A medula óssea vermelha apresenta como funções:

- Produção de glóbulos sanguíneos;
- Armazenamento de ferro;
- Produção de células indiferenciadas.

Já a medula óssea amarela apresenta como funções:

- Atuar como reserva nutricional;
- Representa uma reserva de tecido hematopoético: quando necessário, transforma-se em medula óssea vermelha e passa a produzir células sanguíneas.

II - IMPLANTES:

Estudos visando a colocação de implantes em substituição aos dentes naturais perdidos por trauma, cárie, problemas periodontais, ou de qualquer outra natureza, têm sido desenvolvidos por muitos investigadores.

STROCK (1939)¹²⁰ avaliou a substituição de dentes ausentes através da colocação de implantes de Vitalium. Seu estudo foi realizado em cães e humanos. Concluiu-se 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)¹²¹ indicava a colocação de implantes como uma alternativa para pacientes incapacitados em utilizar próteses convencionais, afirmando que esta era uma técnica nova, merecendo consequente respeito e agradecimento por tudo o que se conseguisse.

HERSCHFUS (1954)⁶³ observou ausência de reação adversa dos tecidos frente à colocação de implantes dentais compostos por Vitalium.

HODOSH (1964⁶⁵, 1965⁶⁶ e 1967⁶⁷) estudou a colocação de replicas dentais confeccionadas com metilmetacrilato em substituição à dentes recém extraídos ou através da confecção de um alvéolo artificial. Avaliados em um curto espaço de tempo, estes implantes apresentaram algum sucesso.

Portanto, as condições atuais da implantodontia têm como base o trabalho de muitas pessoas, no passado e no presente, sempre em direção a uma meta comum, oferecer ao paciente um implante estético e principalmente funcional.

Ila. CLASSIFICAÇÃO DOS IMPLANTES DENTAIS:

Para BRÄNEMARK et al. (1969)²², de todos os numerosos tipos de implantes tentados, dois tipos principais podem ser distinguidos:

- *Tipo Subperiosteal: implante colocado entre o osso e o periósteo, cuja a forma final é obtida a partir de moldagens prévias do rebordo alveolar;*
- *Tipo Intraósseo: constituem-se como vários tipos de postes ou parafusos, ancorados no osso e, se projetam através do tecido mucoperiosteal.*

WORTHINGTON (1988)¹³⁹ classifica os implantes dentais de acordo com sua posição, material constituinte e seu desenho ou forma física. Desta maneira, os implantes poderiam ser subperiosteais, transosteais e endósseos, sendo os últimos, a forma de implante mais comumente utilizada.

Atualmente, todos os créditos são atribuídos a uma forma de implante intraósseo, a qual, estando em função, não apresenta qualquer tecido indiferenciado entre o implante e o tecido ósseo (BRÄNEMARK et al., 1977²¹; BREINE & BRÄNEMARK, 1979²⁵; ADELL et al., 1981¹; BRÄNEMARK et al., 1983²³; STEENBERG, 1989¹¹⁸; ZARB & SCHMITT, 1990¹⁴¹; NAERT et al., 1992⁹⁶; WIENS, 1992¹³⁷). Estes implantes foram denominados osseointegrados (BRÄNEMARK et al., 1977²¹; ADELL et al., 1981¹; BRÄNEMARK et al., 1983²³; ALBREKTSSON & LELKHOLM, 1989⁵).

Como consequência desta nova terminologia, osseointegração, surge de forma natural uma nova maneira de classificar os implantes dentais (ROBERTS, 1988¹⁰⁸):

- Implantes Osseointegrados*
- Implantes Fibro-osseointegrados*

1. Implantes Fibro-osseointegrados:

WEISS (1987)¹³² definiu fibro-osseointegração de um implante dental endósseo em nível de microscopia de luz, como a interposição de um ligamento osteogênico perimplante entre um tecido ósseo bem diferenciado e a interface do implante, o qual tem estado funcionalmente sob a ação das forças mastigatórias por no mínimo 6 meses. Este ligamento consistiria de numerosos feixes de fibras colágenas especificamente orientadas, as quais têm origem, se anastomosam e reinserem em trabéculas ósseas do alvéolo do implante. Ainda, de acordo com WEISS (1987)¹³², os padrões de integração dos implantes serão determinados pela quantidade de força aplicada ao implante quando em função. WEISS (1987)¹³² define algumas importantes funções para o ligamento perimplantar:

- Efeito osteogênico;*

- *Efeitos hidráulicos;*
- *Efeitos de amortecimento,*
- *Efeitos de absorção de choque.*

Para ROBERTS (1988)¹⁰⁸, existem poucos dados diretos avaliando a fisiologia óssea na fibro-osseointegração e, estudos adicionais em animais utilizando métodos modernos de cinética celular e histomorfometria, são necessários para a compreensão da condição fisiológica desta integração.

WEISS (1990)¹³³ define as diferenças entre o ligamento perimplantar e a membrana periodontal com relação aos seus aspectos anatômicos. No ligamento perimplantar, as fibras colágenas são mais longas, os vasos sanguíneos e linfáticos são em menor número. A espessura do ligamento perimplantar se apresenta um pouco menor do que a apresentada pela membrana periodontal. WEISS (1990)¹³³ atribui algumas vantagens aos implantes que apresentam o ligamento perimplantar em relação aos ditos osseointegrados: segundo WEISS (1990)¹³³, 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.

BUSER (1990)²⁷ na tentativa daquilo que parece o ideal, colocação de implantes dentais ancorados por ligamento periodontal, colocou implantes cilíndricos revestidos por titânio na mandíbula de macacos onde, a porção apical dos dentes previamente removidos, estavam retidas. As análises histológicas revelaram que em regiões onde o implante estava próximo à porção da raiz retida, um ligamento periodontal era formado ao redor de

largas porções do implante. Além disso, havia também, uma camada de cimento ao redor do implante. O ligamento formado, diferente daquele obtido com a fibro-osseointegração, era encontrado com as fibras colágenas perpendiculares à superfície do implante e do tecido ósseo.

2. Implantes Osseointegrados:

Certamente em decorrência dos créditos atribuídos aos implantes ditos osseointegrados, tendo como base as altas taxas de sucesso clínico relatadas para estes implantes (ZARB & SCHMITT, 1990¹⁴¹); estudos avaliando a fibro-osseointegração, utilizando métodos modernos de avaliação não têm sido relatados, estando todos os esforços concentrados na avaliação do tipo osseointegrado.

Devido ao dente ser mantido junto ao osso vizinho por uma membrana periodontal altamente diferenciada, parece natural que alguns investigadores acreditassem que o tecido visto ao redor dos seus implantes era a replicação da natureza e portanto, levariam os implantes à um longo período em função, apresentando-se morfológica e funcionalmente semelhante ao dente. Entretanto, com o aprimoramento da metodologia utilizada no estudo da região perimplantar, observou-se certas diferenças em nível histológico entre o ligamento periodontal e os tecidos encontrados ao redor dos implantes (ALBREKTSSON et al., 1988¹; WEISS, 1990¹³³).

Para BRÄNEMARK et al. (1977)²¹ parece, a “priori”, duvidoso se é possível manter a ancoragem do implante ao osso havendo uma camada de tecido conjuntivo entre eles.

Desta forma, autores acreditam que uma camada de tecido conjuntivo (pseudo-periodonto) não deveria incorporar o implante dental pois, esta estrutura agiria como um foco de menor resistência, com riscos de inflamação, migração epitelial e consequente perda do implante

(BRÄNEMARK *et al.*, 1977²¹; ALBREKTSSON *et al.*, 1981⁸; ADELL *et al.*, 1981¹; ALBREKTSSON *et al.*, 1986³).

A solução passou a ser buscada em um caminho biologicamente diferente, implantes dentais têm sido ancorados diretamente ao tecido ósseo, procurando-se evitar a interposição de qualquer tecido indiferenciado ao redor destes aparelhos (BRÄNEMARK *et al.*, 1969)²².

A possibilidade deste tipo de ancoragem óssea, surgiu das observações de BRÄNEMARK *et al.*, 1969²² em estudos nos quais microcâmeras de titânio eram colocadas em tíbias de coelhos, para se estudar o processo da cinética vascular. Quando os animais eram sacrificados, os aparelhos eram apenas removidos através da fratura do tecido ósseo, demonstrando a forte união entre o osso e o implante. Aquele mesmo investigador, observou a ausência de reações adversas frente a colocação de “aparelhos” de titânio através da gengiva e do tecido ósseo, o que sugeria a possibilidade da utilização de peças compostas por tal material na tentativa da confecção de elementos visando a substituição de dentes perdidos.

BRÄNEMARK *et al.* (1969)²² desenvolveram um estudo para investigar os fatores que controlariam a cura e a estabilidade por longos períodos, de implantes de titânio intraósseos. Na tentativa de restaurar a função mastigatória em cães, observou que a integridade de uma boa ancoragem óssea requer:

- 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.

O acompanhamento por 10 anos de próteses instaladas sobre tais implantes em uma série consecutiva de pacientes, é relatado por

BRÄNEMARK et al. (1977)²¹. Observou-se que a estabilidade contínua da prótese poderia ser alcançada em 99% das mandíbulas e 76% das maxilas e, após procedimentos clínicos adicionais, os resultados eram de 100% para as próteses inferiores e 94% para as superiores.

ADELL et al. (1981)¹ relatam o acompanhamento dos IDO por um período de 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.

Muitos métodos têm sido tentados para clinicamente demonstrar a osseointegração, entretanto, estes testes apenas podem sugerir a osseointegração. Segundo ALBREKTSSON & JACOBSSON (1987)⁴, estes testes seriam exemplificados por teste de mobilidade, radiográficos e o de uma leve batida no implante para se verificar o som produzido. Para eles, o exame histológico provê a melhor evidência do tipo de inserção do implante.

ALBREKTSSON et al. (1983)⁶ 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 (JOHANSSON et al., 1989⁷¹), a qual contém uma larga variedade de moléculas e estruturas.

Vários foram os estudos que avaliaram a sequência de eventos que ocorrem após a colocação de um implante de titânio no seu leito ósseo previamente preparado (ARMITAGE et al., 1971¹³; HANSON et al., 1983⁶²; ALBREKTSSON et al., 1983⁶; SELA & BAB, 1985¹¹⁵; GROSS, 1988⁵⁹; ROBERTS, 1988¹⁰⁸; WEISS, 1987¹³² e 1990¹³³) e, todos em termos gerais mostram que há formação inicial de tecido ósseo imaturo (tipo entrelaçado) e sua substituição por tecido ósseo mais organizado e compacto (tipo lamelar), para suportar as cargas mastigatórias à ele submetidas.

Assim sendo, baseado nestes e em outros trabalhos (ALBREKTSSON et al., 1986³; ALBREKTSSON & JACOBSSON, 1987⁴; BLOCK & KENT, 1990²⁰; WEINLANDER, 1991¹³¹), obtém-se os requerimentos indispensáveis para a obtenção e manutenção da osseointegração e suas altas taxas de sucesso:

- mínimo trauma no preparo do leito cirurgico;*
- uso de um material inerte e não contaminado;*
- o implante deve permanecer em repouso (fora de atividade mastigatória) por um determinado tempo;*
- tecido mucoperiosteal intacto deve permanecer sobre o implante;*
- tratamento protético atraumático, isto é, buscar uma adequada distribuição das cargas mastigatórias.*

A partir do surgimento desta nova modalidade terapêutica, os implantes osseointegrados, para os quais inicialmente encontravam-se indicações específicas, surgem trabalhos discutindo e indicando novas possibilidades para sua utilização, além de novas verificações com relação às taxas de sucesso inicialmente relatadas.

ALBREKTSSON et al. (1978)⁹, BREINE & BRÄNEMARK (1980)²⁵ e LINDSTROM et al. (1981)⁸⁴ relatam que uma opção para a utilização dos IDO seria sua utilização em procedimentos de reconstrução do rebordo alveolar através de enxertos autólogos.

BERGMAN (1983)¹⁸ concluiu que a osseointegração pareceu:

- 1. Satisfazer os requerimentos subjetivos da implantação com sucesso;*
- 2. Satisfazer os requerimentos radiográficos de sucesso;*
- 3. Não satisfazer certos requerimentos considerando o momento protético.*

ALBREKTSSON et al. (1983)⁶ relatam que o grande mérito do titânio provém da formação de uma camada de óxido de titânio na superfície do

implante, sendo que esta camada confere propriedades à este material que o diferencia dos outros:

- evita o contato direto entre as moléculas biológicas e o metal;*
- são bastante estáveis e resistentes à corrosão;*
- reduz a taxa de difusão de ions metálicos para os tecidos.*

ANNEROTH et al. (1985)¹² sugerem uma gradual osseointegração de implantes de titânio colocados imediatamente após a extração do dente.

ALBREKTSSON et al. (1988)⁷ avaliaram um total de 8.139 implantes em mandíbulas e maxilas saudáveis e, em mandíbulas e maxilas irradiadas e enxertadas. Concluiu-se que quando os implantes osseointegrados são inseridos de acordo com o seu protocolo, resultam em um alto grau de sucesso clínico, mesmo em situações que inicialmente pensava-se serem contra-indicados, porém, este sucesso não pode ser automaticamente transferidos para outros sistemas.

SCHWEIGER (1989)¹⁴ também avaliou a utilização de implantes osseointegrados em mandíbulas de cães irradiados. Através de exames histológicos e radiográficos observou que em metade dos espécimes irradiados houve osseointegração e concluiu que, apesar da grande diferença com relação a situação em humanos (tempo de reparo e idade dos animais), surge uma outra possibilidade para a utilização dos implantes osseointegrados.

Em um estudo retrospectivo, STEENBERG (1989)¹¹⁸ avalia a possibilidade da utilização dos IDO 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.

Na tentativa de observar a efetividade clínica longitudinal dos IDO, ZARB & SCHMITT (1990)¹⁴¹ avaliaram 274 implantes (43 mandíbulas e 6

maxilas). Relatam que 89% dos implantes permaneciam osseointegrados após um período de 4 a 9 anos, o que segundo os autores, confirmaria o sucesso clínico inicialmente relatado para estes implantes.

IDO também são utilizados com sucesso no tratamento de pacientes que sofreram traumatismos, onde se incluem acidentes com veículos, armas de fogo e quedas (WIENS, 1992¹³⁷). Como consequência das sequelas deixadas por tais traumatismos, estes pacientes teriam uma distribuição desarmônica das forças sobre suas próteses convencionais, o que poderia provocar um desajuste funcional, sendo este fato amenizado nas próteses retidas por IDO.

NAERT et al. (1992)⁹⁶ avaliaram um total de 509 IDO, 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.

SMITH et al. (1993)¹¹⁷ relatam a utilização de IDO em uma criança de 5 anos de idade que apresentava Displasia Ectodérmica e consequente ausência de dentes. Os implantes foram instalados com o objetivo de sustentar uma prótese removível, a qual supriria a deficiência dos dentes. Observou-se que mesmo após um período de 5 anos e 6 meses de observação, mesmo em pacientes de tal faixa etária, ocorreu a manutenção da osseointegração.

Tendo como base este sussinto levantamento da literatura, é possível se observar que atualmente há uma vasta gama de situações para as quais implantes dentais osseointegrados podem ser uma solução. Este fato nos motiva na busca de situações sobre as quais pouco conhecimento esteja disponível, para que possamos ampliar ainda mais as indicações desta modalidade terapêutica.

III - CALCITONINA:

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

Entretanto, estudos em cães, sugeria a participação de um outro mecanismo no controle do Ca plasmático ao invés da simples estimulação e inibição do PTH (SANDERSON et al., 1960¹¹).

Com o objetivo de determinar tais mecanismos adicionais que estariam envolvidos com a regulação do Ca endócrino, COPP et al. (1962)³⁴ encontraram evidências em cães, de que a hipercalcemia liberaria um fator hipocalcêmico, proveniente da paratireóide, que diminuiria a concentração do Ca plasmático e antagonizaria o efeito do PTH. Este fator foi por ele denominado calcitonina.

Vários estudos surgiram na tentativa da confirmação desta nova hipótese descrita por COPP et al. (1962)³⁴.

KUMAR et al. (1963)⁸¹, também em cães buscava a reprodução dos resultados obtidos por COPP et al. (1962)³⁴. 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)⁶⁴, da mesma forma que COPP et al. (1962)³⁴, demonstraram a possibilidade de se extrair uma substância com propriedades hipocalcêmicas, esta porém, com origem na glandula 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. Para Hirsch, 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 HIRSCH et al. (1964)⁶⁴, vários outros estudos confirmavam a existência de um hormônio envolvido no metabolismo do Ca, que tinha como sua origem a glandula tireóide (FRIEDMAN et al., 1965⁴⁹; ALIAPOLIOS et al., 1966¹¹).

Na tentativa de se obter uma resposta relacionando tirocalcitonina e calcitonina, FOSTER et al. (1964)⁴⁶ desenvolveram um trabalho em cabras. Segundo aquele grupo, avaliar as propriedades da glandula paratireóide, isolando a participação das glandulas tireóides, seria impossível em cães, o que entretanto, poderia ser realizado em cabras.

Naquele estudo, FOSTER et al. (1964)⁴⁶ conseguiram avaliar separadamente as atividades das glandulas paratireóide e tireóide, e concluíram que: a presença da glandula tireóide era essencial para o efeito da (CT) e, que tanto a CT quanto a tirocalcitonina seriam a mesma substância com origem na glandula tireóide, o que é confirmado por outros estudos (KUMAR et al., 1965⁸⁰).

Assim, definida a origem deste hormônio, as questões passavam a ser quanto ao seu mecanismo de ação, suas propriedades, cinética, etc..., o que conduziu novos relatos.

AUSTIN & HEATH (1981)¹⁴ determinaram que a sequência dos aminoácidos para a CT humana, rato, vaca, ovelha e salmão são todas diferentes. Elas apenas têm em comum um comprimento de 32 aminoácidos, 1 a 7 pontes de dissulfeto e um amino carboxil-terminal. Nos E.U.A., calcitonina de salmão (SCT) é a única forma disponível para propósitos terapêuticos, sendo que esta difere em 16 aminoácidos da CT humana.

Considerando a ação farmacológica da CT, os trabalhos se mostram inconclusivos com relação ao papel desempenhado por órgãos como os rins e intestino no efeito hipocalcêmico final produzido pela CT e, são unânimes quanto a sua propriedade de inibir a reabsorção óssea pelos osteoclastos. Assim, três seriam os principais alvos de ação da CT: rins, intestinos e osso.

Segundo HIRSCH et al. (1964)⁶⁴, os rins não seriam essências para o efeito hipocalcêmico da CT, tendo em vista que este hormônio é ativo mesmo quando administrado à animais nefrectomizados (ratos). Com relação ao intestino, a diminuição na absorção do Ca, também não seria a responsável pelo efeito hipocalcêmico do hormônio.

De acordo com outros estudos (COCHRAN et al., 1970³³; AUSTIN & HEATH, 1981¹⁴) a diminuição do Ca sanguíneo aconteceria também como o resultado da ação da CT inibindo a reabsorção renal do Ca e fósforo, sendo este efeito renal da CT mais evidente nos pacientes com baixo metabolismo ósseo.

GALANTE et al. (1972)⁵² relatam que a CT teria algum efeito sobre o metabolismo da vitamina D, realçando a produção de 1.25 dihidroxicolecalciferol (1.25 DHCC) e isto teria duas principais implicações:

- justificaria a maior absorção de Ca pelo intestino durante a administração da CT, como observado em outros estudos (WOODHOUSE et al., 1972¹³⁸);*

- por produzir efeito oposto às drogas que promovem osteomalácia, consequentemente, a CT não produziria tal patologia quando utilizada por longos períodos de tempo.*

O outro e principal sítio ou órgão para a ação farmacológica deste hormônio seriam os ossos.

Apesar da aparente passividade deste tecido, o osso é reconhecido como um dos tecidos mais lábeis do organismo. Durante todo o decorrer da vida, o tecido ósseo sofre um processo contínuo de remodelação, sendo este caracterizado pela aposição de osso néo-formado e reabsorção em outras áreas. Sabe-se que os osteoblastos e osteoclastos respectivamente, são as células responsáveis por este processo (ZAIDI et al., 1993¹⁴⁰).

A partir da descoberta da CT (COPP et al., 1962³⁴), os estudos se voltaram no sentido de determinar qual a relação deste hormônio com o tecido ósseo na regulação do Ca sanguíneo.

FRIEDMAN & RAISZ (1965)⁴⁹ utilizaram técnicas de cultura do tecido ósseo de ratos saudáveis para sugerir que a CT exerceria seu efeito hipocalcêmico através da inibição da reabsorção óssea. Aqueles autores observaram que a proliferação e reabsorção osteoclástica estimuladas pela presença do PTH eram diminuídas quando CT era acrescentada ao meio.

Resultados semelhantes foram obtidos por ALIPOULIOS et al. (1966)¹¹ que, trabalhando com culturas da calvaria de camundongos saudáveis sugerem que o osso seria o principal sítio de ação da CT e, sua principal ação seria no sentido de inibir a reabsorção óssea osteoclástica produzida pelo PTH.

FOSTER et al. (1966)⁴⁵ fizeram análises quantitativas, tanto radiológica quanto microscopicamente, do efeito da CT sobre o tecido ósseo em animais paratireoidectomizados. A paratireoidectomia era realizada com o objetivo de que os efeitos da CT fossem avaliados na ausência do PTH. Os resultados demonstraram que a CT causa um aumento na massa de osso trabecular do animal e, que havia uma redução no número de osteoclastos no grupo dos animais tratados (paratireoidectomizados).

FRIEDMAN et al. (1968)⁴⁸, da mesma forma que em outros trabalhos, observando cultura de tecidos de animais saudáveis, relataram que a CT é um potente inibidor da reabsorção óssea.

Definido que a CT apresentava como sua principal propriedade a inibição da reabsorção óssea, restavam alguns questionamentos, entre eles, como a CT iria interferir no processo de reabsorção óssea?

Partindo da premissa que as principais células envolvidas no processo de reabsorção óssea eram os osteoclastos, perguntava-se: CT interage com estas células para influenciar no processo de reabsorção óssea? Em caso de uma resposta positiva, qual seriam as alterações provocadas pela CT nestas células?

KALLIO et al. (1972)⁷³ tentavam examinar os efeitos ultra estruturais que a CT promoveria nos osteoclastos. Os relatos são de que a CT promove marcados efeitos sobre a formação da configuração denominada bordadura em escova da membrana dos osteoclastos, estrutura esta fundamental no papel de reabsorção óssea destas células (ZAIDI et al., 1993¹⁴⁰), além também de manter os osteoclastos separados da superfície óssea. Kallio et al. sugeriram então, que os efeitos da CT sobre a reabsorção óssea seriam causados, principalmente, por sua ação no sentido de inibir a formação da bordadura em escova na membrana celular dos osteoclastos.

Da mesma forma, HOLTROP et al. (1974)⁶⁸ e AUSTIN & HEATH (1981)¹⁴ relatam que a CT teria uma importante ação sobre a formação da bordadura em escova nos osteoclastos, o que conduziria à uma inibição na reabsorção óssea.

FELDMAN et al. (1980)⁴³ sugerem que a inibição da reabsorção óssea pela CT 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)⁹⁵ da mesma forma que FELDMAN et al. (1980)⁴³, discutem a participação de outros mecanismos na inibição da reabsorção óssea pela CT, além do seu efeito direto sobre os osteoclastos. Segundo eles, existe a possibilidade de que o efeito de diminuição do Ca sanguíneo produzido pela CT, 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.

Para GONZÁLEZ et al. (1986)⁵⁶, clinicamente os efeitos anti-osteoclásticos da CT podem ser observados através da diminuição da excreção urinária da hidroxiprolina, que é uma referência da degradação de colágeno ósseo (KLEIN et al., 1964⁷⁵; PROCKOP & KIVIRIKKO, 1967¹⁰²; KRANE et al., 1973⁷⁶; CHARLES et al., 1985³⁰).

O conceito de que a CT interfere com a atividade osteoclástica é tão forte que, alguns autores (BLANC et al., 1977¹⁹; ALEXANDRE et al., 1979¹⁰; DEL RIO et al., 1987⁴¹), sugerem que o efeito hipocalcêmico provocado pela administração da CT possa ser utilizado como um índice para atividade osteoclástica.

O efeito hipocalcêmico da CT é muito bem ilustrado por TOMITA & MILLARD (1992)¹²⁷, quando estes observam uma hiperplasia das células responsáveis pela secreção da CT, em resposta à hipercalcemia provocada pelo hiperparatireoidismo.

Considerando especificamente o papel dos hormônios calciotrópicos em coelhos (Nova Zelândia), WARREN et al. (1989)¹³⁰ relatam que, semelhante a humanos, a CT se apresenta aumentada na sua concentração em decorrência da infusão de Ca.

Com relação a ação da CT no tecido ósseo, investigadores têm tentado determinar se este hormônio também interfere com o mecanismo de néo-formação óssea, porém, as opiniões são bastante divididas.

FRIEDMAN & RAISZ (1965)⁴⁹ não observaram qualquer interferência na proliferação osteoblástica, para animais saudáveis, dos grupos tratados com a CT.

ZIEGLER & DELLING (1972)¹⁴² relatam que o tratamento com a CT em animais saudáveis, produziu uma aceleração no processo de cura de defeitos ósseos.

WEISS et al. (1981)¹³⁴ determinaram que quando CT é administrada antes do início da osteogênese, esta resultará em um estímulo para a néo-formação óssea. Porém se a CT é administrada posterior ao início da osteogênese, esta não apresenta qualquer ação sobre o mecanismo de formação óssea.

FANCONI et al. (1988)⁴² estudando a ação da CT em uma forma de displasia óssea que, se caracterizava pelo alto metabolismo ósseo, observou que havia benefícios para os pacientes quando da administração da CT e, que tais benefícios ocorriam como consequência da inibição da atividade osteoblástica e não osteoclástica.

GLAJCHEN et al. (1990)⁵⁴ relatam que a CT normalmente não interfere com o mecanismo de formação óssea, entretanto, se esta for administrada em altas doses, promoverá algum prejuízo a este processo.

IIIa. RELAÇÃO DA CT COM DOENÇAS DO METABOLISMO ÓSSEO:

Uma das mais importantes doenças metabólicas do osso é sem dúvida nenhuma a osteoporose. A forma mais comum da osteoporose é a

osteoporose pós-menopausa (OPM) (MATUKAS, 1988⁹¹), que é caracterizada por uma redução na massa óssea após a menopausa natural ou artificial (CIVITELLI et al., 1988³²), causada principalmente pela deficiência de estrógeno nestas pacientes (RICHELSON et al., 1984¹⁰⁷). Estudos documentam a efetividade ou não da CT no tratamento e/ou prevenção da osteoporose.

De acordo com CIVITELLI et al. (1988)³², tratamento com CT parece ser indicado para pacientes que apresentam osteoporose com alto metabolismo ósseo, resultando ganho na massa óssea e diminuída perda óssea.

AVIOLI (1991)¹⁵ relata que a terapia através da administração de estrógeno associada à terapia com CT parece essencial no controle de fraturas em indivíduos acometidos pela osteoporose. Além disso, para ele, pacientes que se apresentem com osteoporose de alto metabolismo ósseo respondem muito bem ao tratamento com CT, o que confirma os estudos de CIVITELLI et al. (1988)³².

PATEL et al. (1993)⁹⁹ destaca a utilização da CT tanto no tratamento quanto na prevenção da osteoporose, realçando que as propriedades analgésicas deste medicamento contribuem bastante na sua aplicação.

CT 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 desorganizado (WHYTE et al., 1985¹³⁶; PATEL et al., 1993⁹⁹), encontrado quase que exclusivamente em pacientes de meia-idade e idosos (WHYTE et al., 1985¹³⁶).

Anterior ao início da década de 1960, não havia tratamento que modificasse os aspectos apresentados pela Doença de Paget, tentativas eram feitas, de forma paliativa, com a utilização de anti-inflamatórios e analgésicos (CANTRILL & ANDERSON, 1990²⁹). Nos E.U.A., SCT foi o

primeiro tratamento efetivo aprovado para Doença de Paget (GAGEL et al., 1988⁵¹).

HAMILTON (1974)⁶¹ estudou o efeito da SCT em pacientes com Doença de Paget. Os indivíduos receberam diariamente SCT por um período de 3 a 20 meses e, parâmetros clínicos do metabolismo ósseo, tais como atividade da fosfatase alcalina e excreção urinária de hidroxiprolina, foram avaliados. O trabalho conclui que SCT foi efetiva no tratamento de determinados casos de Doença de Paget.

WHYTE et al. (1985)¹³⁶ relatam que em um paciente, Doença de Paget respondia clínica, radiográfica e bioquimicamente à administração diária de CT. Este paciente permanecia assintomático, sem nem mesmo evidências bioquímicas com relação a Doença de Paget.

Desta forma, os estudos de uma maneira geral, são claros com relação a melhora tanto clínica quanto bioquímica dos pacientes com Doença de Paget que receberam CT (GONZÁLEZ et al., 1987⁵⁵; GAGEL et al., 1988⁵¹; MUFF et al., 1990⁹⁴; PONTIROLI et al., 1991¹⁰⁰; PATEL et al., 1993⁹⁹).

Para CANTRILL & ANDERSON (1990)²⁹ o tratamento com CT se constitui em uma terapia cara, inconveniente, com alta incidência de efeitos colaterais e que raramente produz respostas clínicas e bioquímicas desejadas.

PATEL et al. (1993)⁹⁹ relatam que uma outra indicação para a utilização da CT seria a de se tentar conter a destruição óssea em pacientes que apresentam hipercalcemia devido a presença de tumores, estando a administração da CT associada a remoção do tumor.

Hiperparatireoidismo primário (HPTP) tem como tratamento de escolha a remoção da glandula paratireoide anormal e, a utilização de medicamentos no controle da severa hipercalcemia. Um dos medicamentos

indicados, seja isolado ou associado com outras drogas, é a CT (SCHAIFF *et al.*, 1989¹¹³; CHRISTENSEN & KRISTIANSEN; 1992³¹; Lo CASCIO *et al.*, 1993⁸⁵).

TORRING *et al.* (1985)¹²⁸ relatam que em mulheres com HPT, encontrou-se uma diminuída resposta da CT como consequência ao estímulo com Ca. Este fato teria como justificativa, a desensibilização das células C para a presença de Ca ou, o esgotamento dos estoques de CT em pacientes com HPT. Da mesma forma que Torring *et al.*, outros trabalhos confirmam a diminuída presença da CT em pacientes com HPT e, suas causas (TIEGS *et al.*, 1986¹²⁶; TABOLLI *et al.*, 1986¹²²; KÜBLER *et al.*, 1987⁷⁹).

Já MALLUCHE *et al.* (1986) relatam não existir qualquer proteção por parte da CT endógena contra o hiperparatireoidismo (HPT) e, FOLDES *et al.* (1987)⁴⁴ descrevem que no tratamento de 1 paciente com HPT, nenhum regime medicamentoso reduziu os parâmetros avaliados e, que somente a remoção cirúrgica da glândula resultou em sucesso.

Finalmente, uma propriedade da CT, que promove benefícios no tratamento de doenças do metabolismo ósseo são suas propriedades analgésicas (LYRITIS *et al.*, 1991⁸⁶).

Da mesma forma que a maioria dos medicamentos, CT apresenta alguns efeitos indesejáveis. Estes incluem efeitos gastro-intestinais, tais como: náusea, vômito, dor abdominal e diarreia; e efeitos vasculares: rubor e formigamento das mãos. Dor no local da injeção, frequência urinária alterada e gosto metálico também têm sido relatados (GENNARI *et al.*, 1983⁵³).

ISHII *et al.* (1991)⁶⁹ levantam a possibilidade de que o tratamento de osteoporose e Doença de Paget com a administração de SCT, poderia induzir a formação de tumor na hipófise. Segundo os autores, cuidados deveriam ser tomados com relação à esta possibilidade.

KUROSE *et al.* (1987)⁸², entre outros, avaliaram a possibilidade da administração intranasal da CT em substituição à via intramuscular. Observou-se que a administração intranasal da CT tinha como resultado uma atenuação nos efeitos colaterais, estando apenas um leve rubor facial presente.

THAMSBORG *et al.* (1991a)¹²⁵ relatam alguns efeitos colaterais relacionados com a dose, mesmo a via de administração da CT sendo intranasal. Estes efeitos indesejáveis seriam: náusea severa, rinorréia, perda parcial do olfato, sangramento nasal e ressecamento do nariz.

IIIb. RELAÇÃO DA CT COM OS IMPLANTES DENTAIS OSSEOINTEGRADOS:

Tendo em vista que os IDO são ancorados pelo tecido ósseo, a qualidade deste tecido seria de fundamental importância no sucesso destes implantes.

Algumas patologias entretanto, tais como osteoporose e Doença de Paget, são conhecidas justamente por causar um desequilíbrio na homeostasia do osso, o que implicaria no mínimo, em alguma forma de prejuízo ao sucesso relatado para os IDO.

SHULMAN (1988)¹¹⁶ destaca que condições que comprometem a saúde do tecido ósseo contra-indicaria o uso de IDO. Entre tais condições encontra-se a osteoporose.

Para MATUKAS (1988)⁹¹, a presença da osteoporose não é uma contra-indicação absoluta para a colocação dos IDO, porém seria de extrema importância, a avaliação da severidade da doença.

Esta relação de patologias óssea e colocação de IDO mostra-se ainda mais interessante quando observamos que as alterações do metabolismo ósseo são raras em indivíduos jovens e portanto, mais frequentes em

indivíduos a partir de meia idade (WHYTE et al., 1985¹³⁶). Justamente a população mais beneficiada com o advento dos IDO (MISCH, 1993⁹³).

Buscando na literatura trabalhos que considerem tal relação, nos encontramos surpresos com a quase ausência de estudos laboratoriais (a maioria dos relatos são observações clínicas) e, conseqüentemente deficiência nos conhecimentos considerando os riscos da osteoporose para os IDO. Apenas alguns poucos trabalhos considerando osteoporose e IDO são encontrados e, estes se apresentam confusos.

KRIBBS et al. (1989)⁷⁸ relatam que a mandíbula seria um dos ossos do corpo que apresentaria uma diminuição da massa óssea como consequência da presença da osteoporose.

Da mesma forma, KRIBBS (1990)⁷⁷, comparando o osso mandibular em pacientes osteoporóticos com pacientes normais, observou que o grupo com osteoporose apresentava diminuição na massa e densidade óssea, além de um estreitamento cortical.

MASON et al. (1990)⁹⁰ descrevem três casos de fratura mandibular após a colocação de IDO. Para eles, duas das três fraturas ocorridas estavam associadas à uma menor densidade óssea decorrentes da presença de osteoporose nestas pacientes.

Tendo como base estes dados, é possível, pelo menos sugerir teoricamente, que a colocação de IDO nestes pacientes seria contraindicada.

Entretanto, STEINER & RAMP (1990)¹¹⁹, CRANIN (1991)³⁸ e FRIBERG (1994)⁴⁷ relatam a colocação de IDO em pacientes sofrendo tratamento com doses massissas de corticosteróides, o que como já conhecido, leva à uma conseqüente osteoporose. Para eles, o sucesso obtido com a colocação dos IDO nestes pacientes, foi apenas fortuito porém, devem ser relatados e estudados.

DAO et al. (1993)⁴⁰ não considera osteoporose como um fator de risco para a osseointegração entretanto, é importante que o planejamento para colocação de IDO nestes pacientes esteja baseado na avaliação local do sítio cirúrgico.

Com relação às outras patologias aqui citadas (Doença de Paget e hiperparatireoidismo), nada foi encontrado na literatura relacionando-as aos IDO.

O fato é que Doença de Paget, osteoporose e hiperparatireoidismo apresentam dois aspectos em comum: o primeiro é que são entidades que afetam negativamente a massa óssea e, o segundo é que para todas elas, CT é uma das possibilidades terapêuticas.

PROPOSIÇÃO

PROPOSIÇÃO

Este trabalho tem como objetivo a avaliação histomorfométrica da influência da Calcitonina de Salmão (Miacalcic[®]) no fenômeno da reparação óssea, em coelhos saudáveis, frente a colocação de implantes dentais de titânio.

MATERIAL E MÉTODOS

MATERIAL E MÉTODOS

1. PROCEDIMENTO CIRÚRGICO

Foram utilizados trinta (30) coelhos Nova Zelândia, fêmeas, com idade variando entre 9 a 12 meses e, peso médio de 3.093g (tab. 12). Estes animais foram aleatoriamente divididos em grupo controle e grupo teste.

Os implantes dentais utilizados foram do tipo rosqueável, osseointegrado, confeccionados especialmente para esta pesquisa, e apresentaram como dimensões: 5.0 mm de comprimento e 2.6 mm de diâmetro. Tais implantes eram compostos por titânio comercialmente puro, conforme informações fornecidas pela empresa responsável pela sua confecção (HT[®] Carbontec - materiais especiais ltda).

Os animais foram mantidos durante todo período experimental, nas mesmas condições ambientais.

Os procedimentos de colocação do implante obedeceu os princípios de completa esterilização do material cirúrgico, criteriosa desinfecção da sala operatória e, o uso de vestimentas autoclavadas e descartáveis.

Três dias antes da cirurgia, os animais foram submetidos a tricotomia da região a ser operada (fêmur direito e esquerdo).

Antes da operação, os animais foram pesados (tab. 12) e de acordo com o seu peso corpóreo, receberam endovenosamente sedativo (Urethane[®] - Sigma, preparado à 25%), 0.8 g/kg de peso. A superfície cutânea a ser incisada sofreu a ação antisséptica de uma solução de Álcool-Iodado.

Com uma lâmina de bisturi n°15, foi feita uma incisão de aproximadamente 3 cm, até a exposição do tecido muscular, que foi

divulsionado afim de expôr o tecido ósseo. O tecido muscular foi mantido afastado, proporcionando livre acesso a superfície óssea.

Utilizando-se de um motor elétrico (Dentec 450N), um contra-ângulo redutor 16:1 (NSK) e de brocas seriadas, das quais a última apresentava um diâmetro de 2.5 mm, foram preparados os leitos para a colocação dos implantes intra-ósseos. Atenção foi dada para que durante o ato de preparo deste leito, a velocidade das brocas não ultrapassasse 1.500 rpm e, que estas fossem abundantemente irrigadas, através da utilização de uma seringa descartável, com solução de Cloreto de Sódio a 0,9% em temperatura ambiente.

Após o preparo dos leitos, estes eram irrigados com o objetivo da remoção de fragmentos que pudessem interferir com a posterior adaptação do implante. Na sequência à estes procedimentos preparatórios, o implante foi removido do seu invólucro e manualmente colocado no leito e rosqueado até que suas roscas estivessem totalmente inseridas no interior do tecido ósseo.

O tecido foi suturado com fio de algodão (Sutupark[®] - Ethicon 4-0) em pontos separados e, novamente foi aplicado sobre a superfície operada uma solução de Álcool-Iodado visando a desinfecção do local. Este processo foi realizado para ambos os fêmures do animal.

Obteve-se dois grupos de animais:

- Grupo Controle: composto por 15 animais que receberam os implantes, porém sem a administração da CT (recebiam soro fisiológico via IM);

- Grupo Experimental: composto por 15 animais que receberam os implantes e administração diária da CT.

II. ADMINISTRAÇÃO DA CT:

Foi utilizada uma forma sintética de CT (Miacalcic[®] - Sandoz) obtida a partir do Salmão. Esta droga foi diluída cinco vezes em soro fisiológico (Câmara de Fluxo Laminar Vertical) e injetada via intra muscular em doses diárias de 2UI/kg de peso corpóreo do animal, durante 28 dias após a colocação dos implantes.

Segundo GONZÁLEZ et al., (1987)⁵⁵, a via de administração intra-muscular, quando comparada com o spray intra-nasal promove melhores resultados. Além disso, esta via (intra-muscular) foi escolhida por facilitar o manuseio dos animais. A dose administrada (2UI/kg) segue as recomendações de BADURSKI et al. (1991)¹⁶, que afirma esta ser a dose em coelhos, correspondente a dosagem terapêutica utilizada em humanos.

Os animais foram sacrificados nos períodos de 7, 14, 21, 28 e 42 dias após a colocação dos implantes e, pesados após o seu sacrifício (tab. 12). Os espécimes foram obtidos, aparados e colocados em formol salino 10% por 48 horas.

III. PREPARO HISTOLÓGICO

Após 48 horas, o fixador foi trocado 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 era 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, das quais uma foi aleatoriamente escolhida para as avaliações histométricas. Ao final do período de seis semanas, o osso já descalcificado, foi desidratado em álcool, diafanizado em xilol, incluído em parafina e, seccionado de maneira seriada, com 6µm de espessura.

As secções foram coradas pela Hematoxilina e Eosina, e avaliadas histomorfometricamente.

IV. AVALIAÇÕES HISTOMÉTRICAS

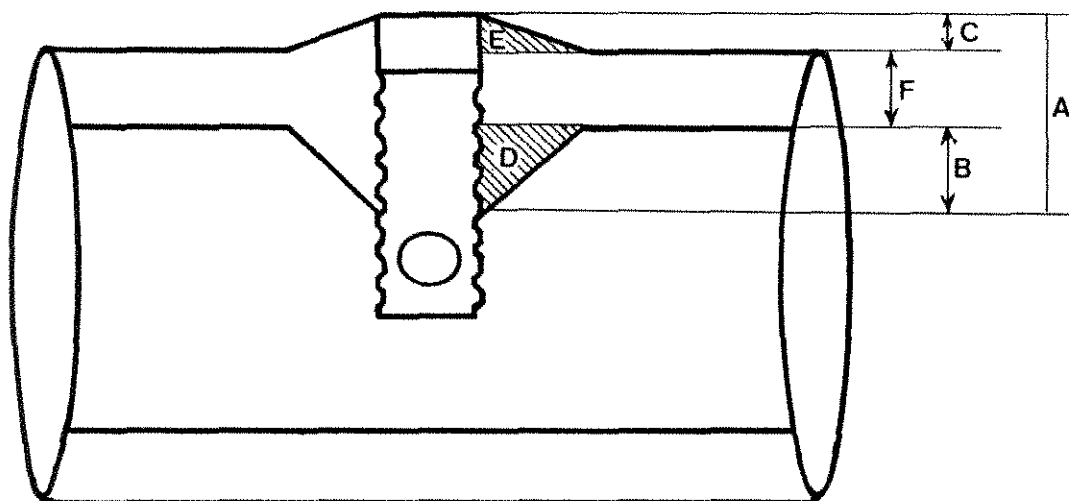
As avaliações histométricas foram realizadas através da utilização de um Microscópio Óptico DIASTAR - objetiva de 4/0 - 10

(Leica Reichert & Jung products, Germany) com uma câmera de vídeo DXC-107A/107AP (SONY Eletronics Inc., Japan), ambos adaptados à um microcomputador 486 DX-66 Mhz acoplado à um software analizador de imagens (Mocha, Jandel Scientific, San Rafael, CA, USA). Este equipamento foi utilizado com a finalidade de quantificar área (mm²) e altura (mm) de tecido ósseo néo-formado nos grupos teste e controle. Para a avaliação do tecido ósseo néo-formado, baseou-se nos estudos de BRÄNEMARK et al. (1983)²³, ROBERTS (1988)¹⁰⁸ e NOCITI JR. et al. (1995)⁹⁷ que relatam um espessamento da cortical óssea remanescente voltada para o implante, estando este fato diretamente relacionado à proliferação do endóstio e perióstio próximos a área. Assim sendo, foi nosso objetivo, determinar a área (mm²) e altura (mm)

Assim sendo, foi nosso objetivo, determinar a área (mm^2) e altura (mm) do osso endosteal néo-formado (OE) e também, do osso periosteal néo-formado (OP) para ambos os grupos. Para a avaliação do OE, utilizamos como referências, a linha de reversão (limite entre o osso néo-formado e a cortical remanescente) e o ponto mais apical do OE óssea ao implante (ilustração I). Para o OP, as referências foram a linha de reversão e o ponto mais coronário do OP ao implante (ilustração I).

Também foi avaliada, a altura total da cortical, que teve como referências, o ponto mais coronário e o ponto mais apical ao implante de osso néo-formado (ilustração I).

Ilustração I: Representação Esquemática dos Parâmetros para as Análises Histométricas



- A - Comprimento Total da Cortical
- B - Comprimento do Osso Endosteal Néo-formado
- C - Comprimento do Osso Periosteal Néo-formado
- D - Área do Osso Endosteal Néo-formado
- E - Área do Osso periosteal Néo-formado
- F - Comprimento da Cortical Pré-existente

Na avaliação histométrica foram utilizadas 5 secções para as leituras, onde se podia observar a imagem negativa de toda a extensão do implante e, que foram selecionadas em intervalos de 30 μ m. Em cada uma das secções, os parâmetros eram analisados em ambas as corticais voltadas para o implante independentemente, ou seja, em cada secção para o mesmo parâmetro analisado obtinha-se 10 leituras. Obteve-se as médias entre as 10 leituras e, estas foram comparadas estatisticamente entre o grupo teste e o controle.

V. ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os dados obtidos, histometricamente apartir dos animais do grupo teste e controle, foram submetidos a análise estatística pelo teste-t permitindo a comparação entre os grupos e a avaliação dos efeitos da calcitonina de salmão no processo de reparo ósseo dos animais, frente a colocação de um implante de titânio.

RESULTADOS

RESULTADOS:

I - Resultados Histológicos -

GRUPO CONTROLE:

- Período de 7 dias -

Na região do periósteo próxima ao implante observa-se fragmentos ósseos deslocados e, infiltração de mononucleares (principalmente macrófagos). A face interna da cortical óssea voltada para o implante apresenta sinais de necrose, caracterizada por lacunas acelulares e aspecto de fratura em galho. Na região do endósteo próxima ao implante, observa-se uma moderada atividade celular, o que resulta na presença de trabéculas de tecido ósseo imaturo rico em células (osteócitos) e circundados por uma camada de osteoblastos (fig. 1).

A porção medular próxima ao implante apresenta-se mais organizada que nas demais regiões da medula, sendo esta organização caracterizada pelo condensamento das fibras colágenas, infiltradas por fibroblastos, macrófagos e angioblastos. Alguns fragmentos ósseos, deslocados durante a trepanação óssea, podem ser vistos no compartimento medular.

A região medular não tão próxima ao implante, apresenta-se com um moderado infiltrado inflamatório.

- Período de 14 dias -

Neste período, observa-se que as superfícies corticais voltadas para o implante continuam a exibir sinais de necrose (lacunas acelulares), na região do endósteo e o periósteo próximas ao implante observa-se uma atividade de néo-formação óssea, o que resulta no espessamento da cortical óssea remanescente próxima ao implante (fig.

3). Destaca-se o fato de que tal tecido ósseo néo-formado assume uma morfologia complementar às roscas do implante.

A região medular, neste período, apresenta-se com quase total ausência de células inflamatórias.

- Período de 21 dias -

Nas regiões do endóstio e perióstio próximas ao implante, ainda se observa atividade proliferativa e néo-formação óssea.

Como consequência deste processo, à este período, ocorre a aposição de osso néo-formado imaturo, oriundo do endóstio e perióstio, sobre a cortical óssea necrótica, interfaciando a superfície do implante (fig. 6).

Na região medular, observa-se características de normalidade.

O que na realidade parece ocorrer, é a diminuição na massa de tecido ósseo imaturo néo-formado e a maturação do tecido ósseo imaturo remanescente.

- Período de 28 dias -

Neste período observa-se que quase toda a cortical óssea voltada para o implante e inicialmente necrótica, apresenta-se recoberta por osso néo-formado com origem no endóstio e perióstio próximos ao implante (fig. 7), sendo que o tecido ósseo endosteal mostra-se num grau de maturação mais avançado do que aquele observado para o tecido ósseo de origem periosteal. Este fato é caracterizado pelo menor número de espaços medulares, menor número de osteócitos aprisionados no interior da matriz óssea e a presença de sistemas de Havers (osteons primários) já devidamente estruturados.

Verifica-se o aumento na atividade remodeladora não só restrita ao tecido ósseo necrótico mas também vista no tecido ósseo néo-formado para sua substituição por um tecido ósseo maduro ou lamelar.

- Período de 42 dias -

A este tempo, observa-se uma quase total organização do tecido ósseo néo-formado (oriundos do endóstio e perióstio), este apresentando um aspecto histológico bastante semelhante ao da cortical óssea pré existente, sendo esta distinção possível apenas através da observação da chamada linha de reversão, que é o limite entre o osso néo-formado e a cortical pré existente (fig. 8).

As principais consequências da proliferação óssea dos tecidos endosteais e periosteais próximos ao implante são: 1. o evidente espessamento da cortical óssea pré existente e 2. o recobrimento total da cortical óssea necrótica voltada para o implante com tecido ósseo osso néo-formado.

A porção medular mantém seu aspecto de normalidade. Em alguns espécimes se observa uma alternância de tecido fibroso e osso néo-formado, próximos ao implante.

GRUPO TESTE:

Para os animais do grupo teste (figs. 2 - 4 - 5 - 9), a sequência de eventos que ocorreram após a colocação do implante visando o reparo dos tecidos, aconteceu de maneira semelhante a observada para o grupo controle, e que já fora descrita.

FIGURA 1. GRUPO CONTROLE: No período de 7 dias após a colocação do implante, a cortical óssea é caracterizada por lacunas acelulares (➡) e aspecto de fratura em galho (*). Observa-se trabéculas de tecido ósseo néo-formado (T) a partir do endósteo próximo ao implante (I).

H & E (125 x).

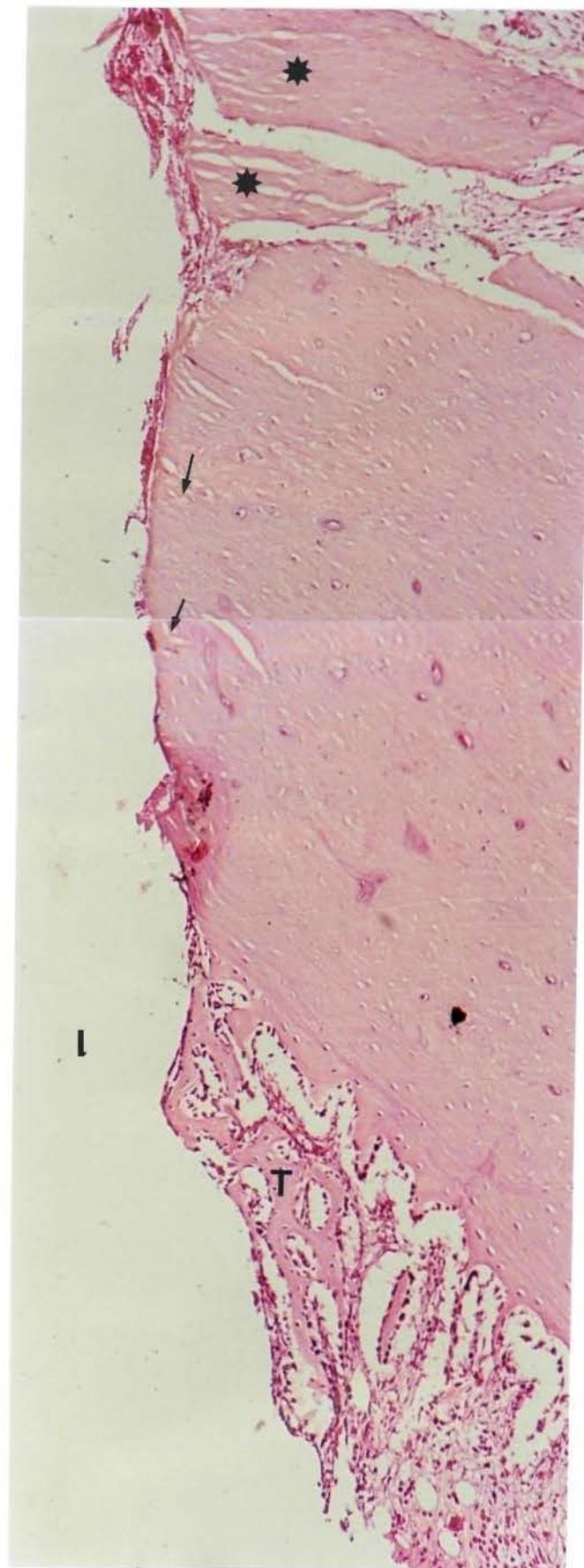


FIGURA 2. GRUPO TESTE: No período de 7 dias a cortical óssea ilustra a presença de lacunas acelulares (➡) e aspecto de fratura em galho (*). Ainda se observa néo-formação óssea a partir de endóstio próximo ao implante (I).

H & E (125 x).



FIGURA 3. GRUPO CONTROLE: No período de 14 dias, néo formação óssea endosteal (*) promovendo um espessamento da cortical óssea pré existente (■).

H & E (50 x).

FIGURA 4. GRUPO TESTE: No período de 14 dias observa-se trabéculas de tecido ósseo imaturo (*) oriundas do endósteo próximo ao implante (I), o que resulta no espessamento da cortical óssea (■).

H & E (50 x).

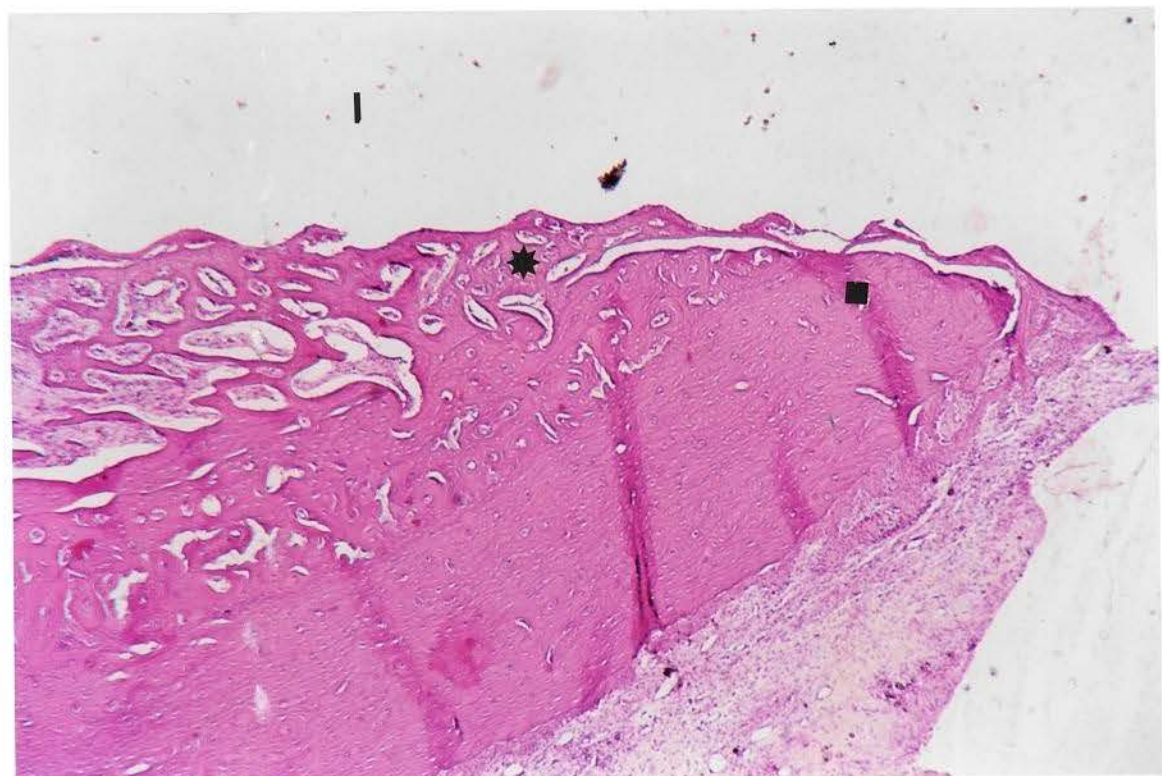
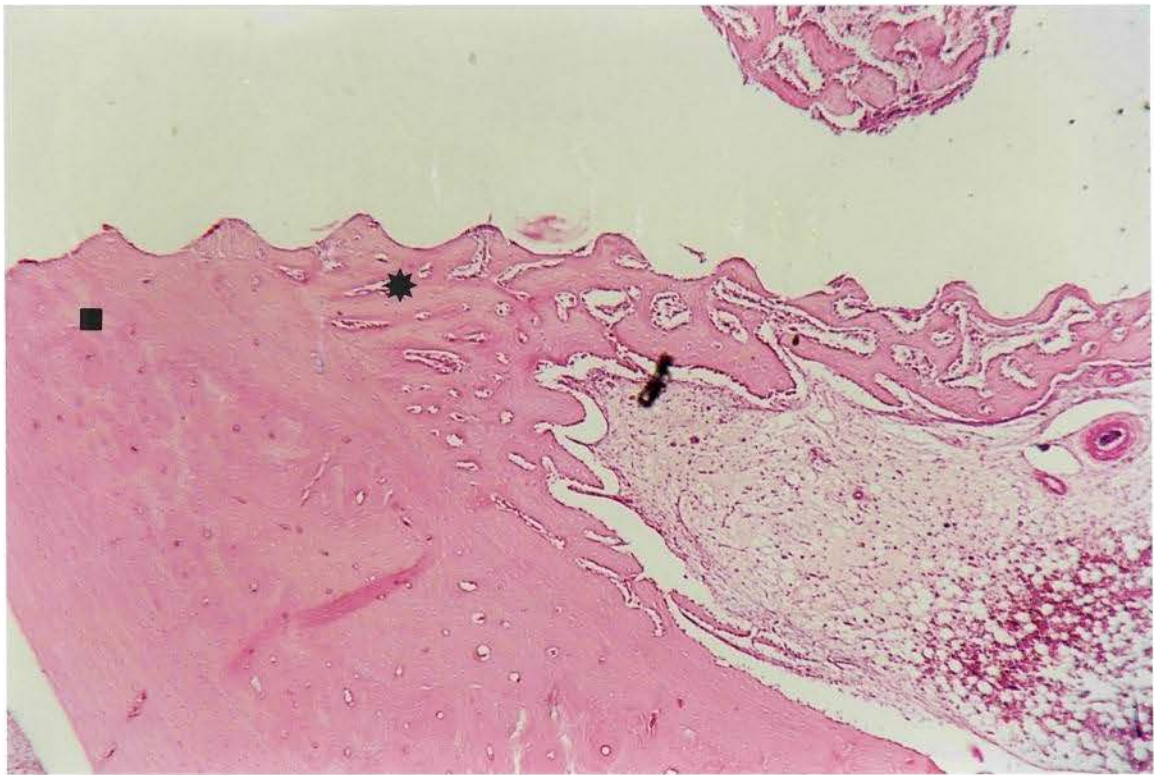


FIGURA 5. GRUPO TESTE: No período de 21 dias observa-se proliferação do osso de origem endosteal (*) e consequente recobrimento da cortical óssea superficialmente necrótica (■).

H & E (125 x).

FIGURA 6. GRUPO CONTROLE: No período de 21 dias observa-se a cortical óssea necrótica (■) sendo recoberta por tecido ósseo osso neo-formado (*) oriundo do endóstio próximo ao implante (I).

H & E (125 x).



FIGURA 7. GRUPO CONTROLE: Período de 28 dias, ilustrando o recobrimento da cortical óssea necrótica (■) com tecido ósseo osso neo-formado oriundo do perióstio (*) e do endóstio (●) próximos ao implante (I).

H & E (125 x).

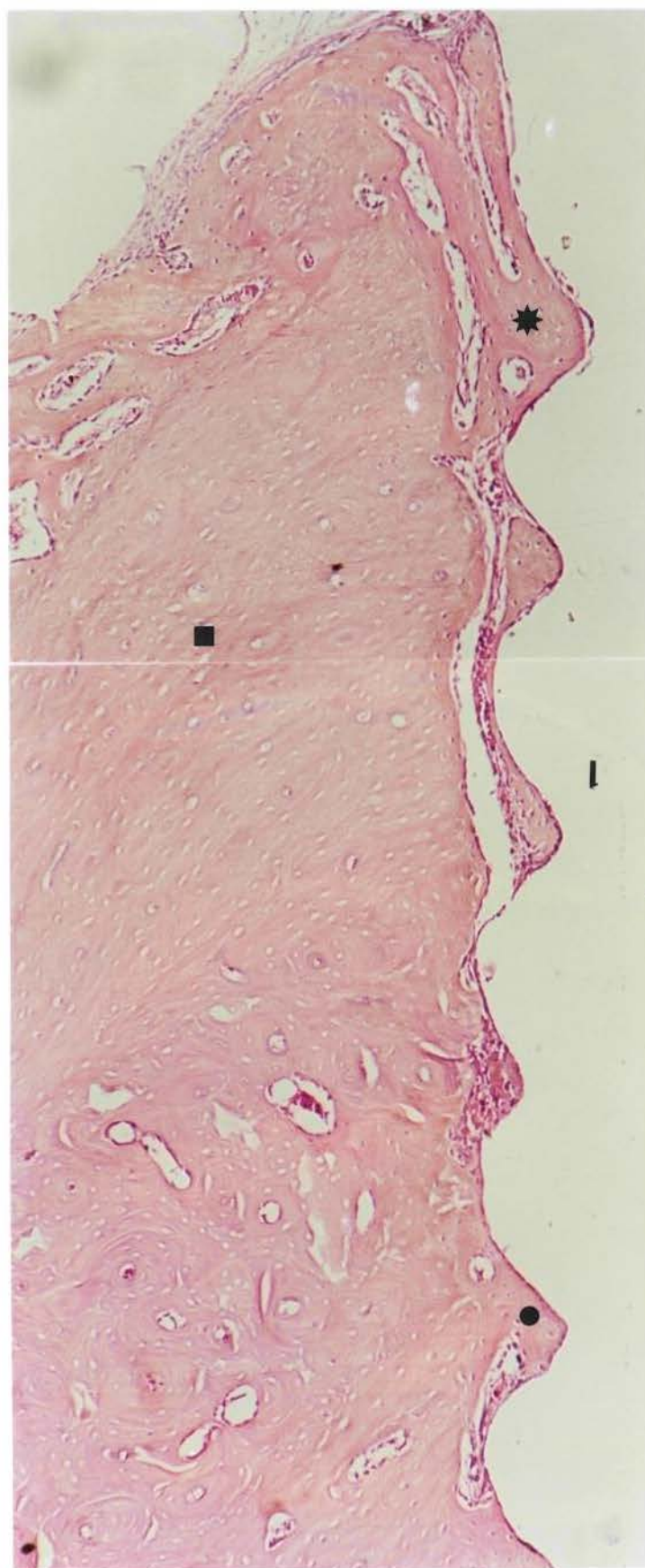


FIGURA 8. GRUPO CONTROLE: *Período de 42 dias ilustrando a cortical óssea pré existente (■) recoberta por osso néo-formado (*), observa-se o limite entre o osso pré-existente e o osso néo-formado através da presença da linha de reversão (➡).*

H & E (125 x).

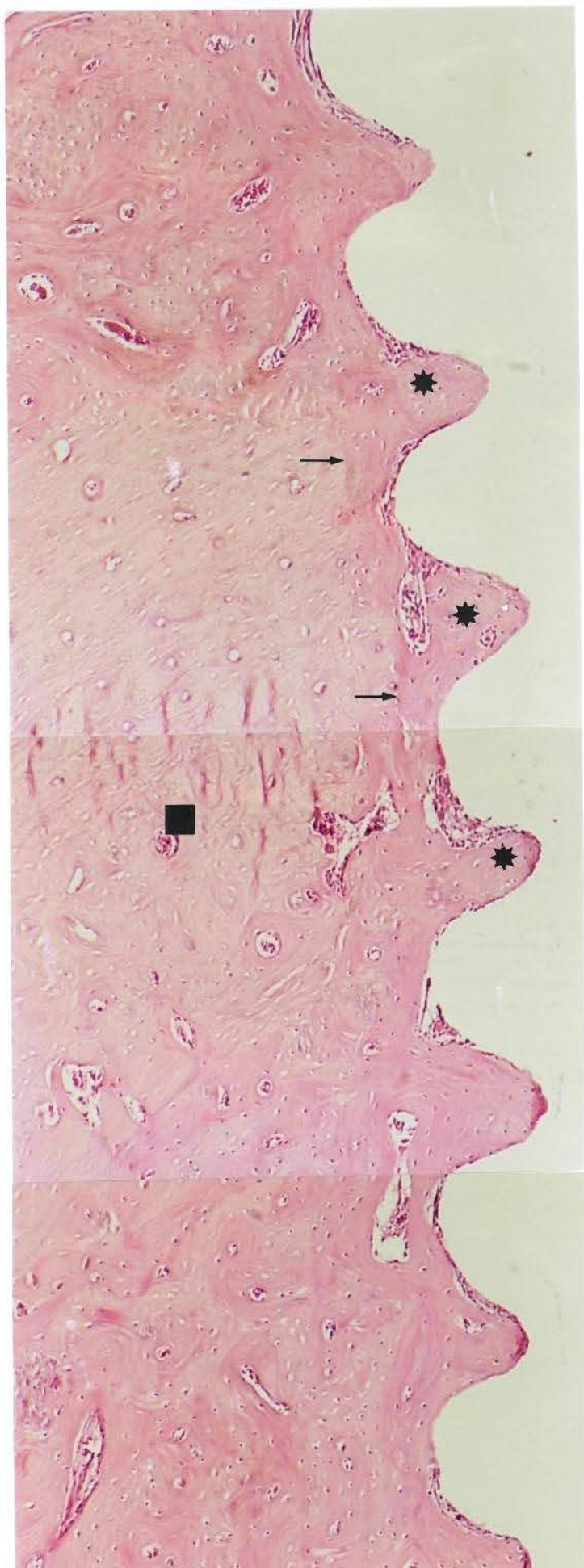
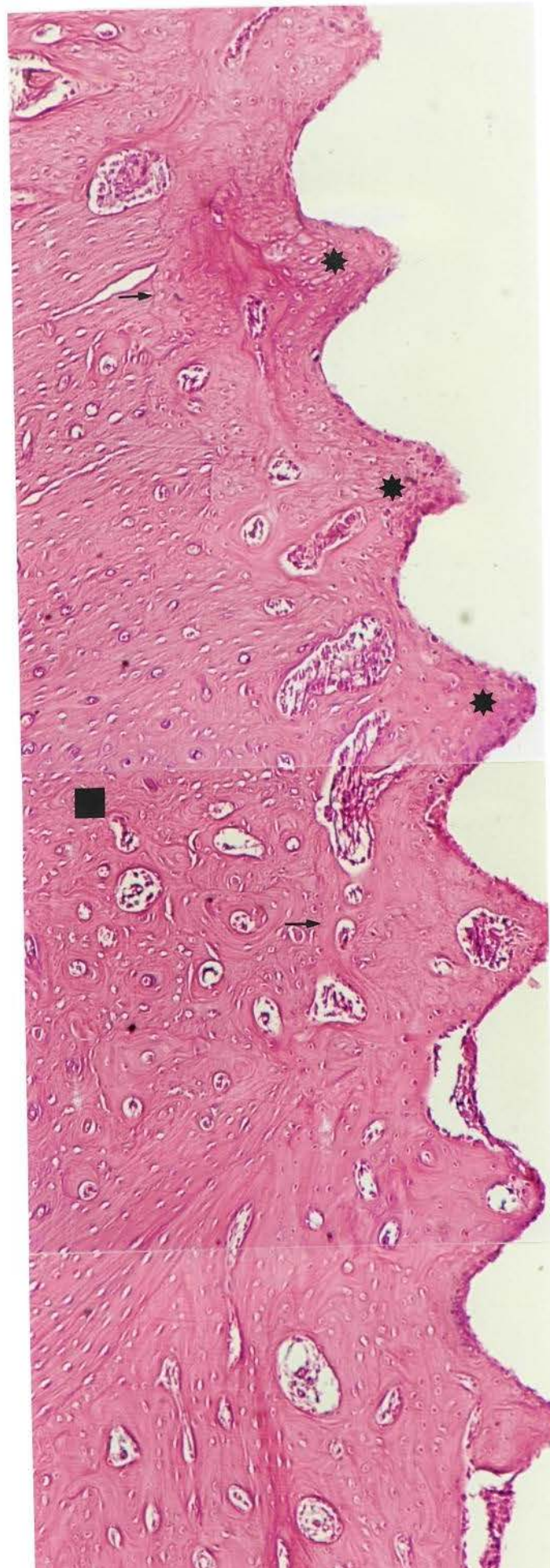


FIGURA 9. GRUPO TESTE: No período de 42 dias, observa-se o tecido ósseo osso néo-formado (*) recobrindo a superfície da cortical parcialmente necrótica (■), sendo esta delimitação possível pela observação da chamada linha de reversão (➡).

H & E (125 x).



III - Resultados Histométricos -

As avaliações histométricas revelaram para o grupo controle, no período de 7 dias, uma AOENF significativamente maior ($P < 0.01$) do que a observada para o grupo teste, sendo os demais parâmetros (COENF, COPNF, AOPNF e CCT) estatisticamente semelhantes.

Com relação ao período de 14 dias, para o grupo controle observa-se a AOPNF e o COPNF significativamente maiores ($P < 0.01$) do que os valores observados para o grupo teste, havendo semelhança estatística entre os demais parâmetros.

Para o grupo controle no período de 21 dias, observa-se a AOPNF, o COPNF e o CCT significativamente maiores ($P < 0.01$) do que para o grupo teste, permanecendo os demais parâmetros estatisticamente semelhantes. Resultados semelhantes aos obtidos neste período (21 dias) são observados para o período de 28 dias.

Finalmente, para o período de 42 dias, nos animais do grupo teste se observa o COENF significativamente maior ($P < 0.01$) do que observado para os animais do grupo controle. Já os demais parâmetros apresentam-se estatisticamente semelhantes.

A Tabela 01 mostra as médias finais de cada parâmetro por período e os valores das leituras para cada espécime podem ser observados no apêndice.

Nos gráficos 01 e 02 é possível se observar o comportamento dos parâmetros avaliados no decorrer dos 42 dias.

Tab.01: Médias finais ($\pm$ DP) do Comprimento do Osso Endosteal Néo-formado (COENF), Comprimento do Osso Periosteal Néo-formado (COPNF), Comprimento da Cortical Remanescente (CCR) e Comprimento Total da Cortical (CCT) (mm) e da Área de Osso Endosteal Néo-formado (AOENF) e Área de Osso Periosteal Néo-formado (AOPNF) (mm²) para os animais dos grupos teste e controle.

CONTROLE							TESTE					
Período	COENF	AOENF	COPNF	AOPNF	CCR	CCT	COENF	AOENF	COPNF	AOPNF	CCR	CCT
7	0.68 $\pm$	0.23 $\pm$	0.00 $\pm$	0.00 $\pm$	1.49 $\pm$	2.18 $\pm$	0.44 $\pm$	0.06 $\pm$	0.00 $\pm$	0.00 $\pm$	1.15 $\pm$	1.59 $\pm$
	0.5722	0.2223*	0.00	0.00	0.5182	0.9947	0.7235	0.0537*	0.00	0.00	0.3240	0.9456
14	1.78 $\pm$	0.73 $\pm$	0.17 $\pm$	0.20 $\pm$	1.52 $\pm$	3.47 $\pm$	1.89 $\pm$	0.48 $\pm$	0.03 $\pm$	0.04 $\pm$	1.50 $\pm$	3.42 $\pm$
	0.8255	0.4071	0.1389*	0.1537*	0.4360	1.1375	0.6570	0.2412	0.0492*	0.0573*	0.1641	0.7774
21	1.71 $\pm$	0.75 $\pm$	0.49 $\pm$	0.57 $\pm$	1.33 $\pm$	3.54 $\pm$	1.66 $\pm$	0.49 $\pm$	0.06 $\pm$	0.06 $\pm$	1.13 $\pm$	2.86 $\pm$
	0.5005	0.3840	0.1359*	0.2046*	0.3449	0.5732*	0.5095	0.1503	0.1003*	0.0978*	0.1531	0.5830*
28	1.58 $\pm$	0.72 $\pm$	0.61 $\pm$	0.63 $\pm$	1.31 $\pm$	3.50 $\pm$	1.48 $\pm$	0.56 $\pm$	0.08 $\pm$	0.08 $\pm$	1.25 $\pm$	2.82 $\pm$
	0.2453	0.2693	0.1610*	0.1974*	0.2814	0.3522*	0.1950	0.1432	0.1022*	0.0803*	0.1924	0.2253*
42	1.15 $\pm$	0.63 $\pm$	1.05 $\pm$	0.84 $\pm$	1.20 $\pm$	3.41 $\pm$	1.84 $\pm$	0.75 $\pm$	0.73 $\pm$	0.77 $\pm$	1.36 $\pm$	3.95 $\pm$
	0.1858*	0.2921	0.3550	0.3591	0.2499	0.5035	0.6373*	0.3016	0.4648	0.5098	0.1851	1.0294

* $P < 0.01$

Gráfico 01: Representação gráfica da evolução dos parâmetros de neoformação óssea lineares (mm) avaliados para o grupo teste (°) e controle (*) para os períodos de 7 - 14 - 21 - 28 e 42 dias.

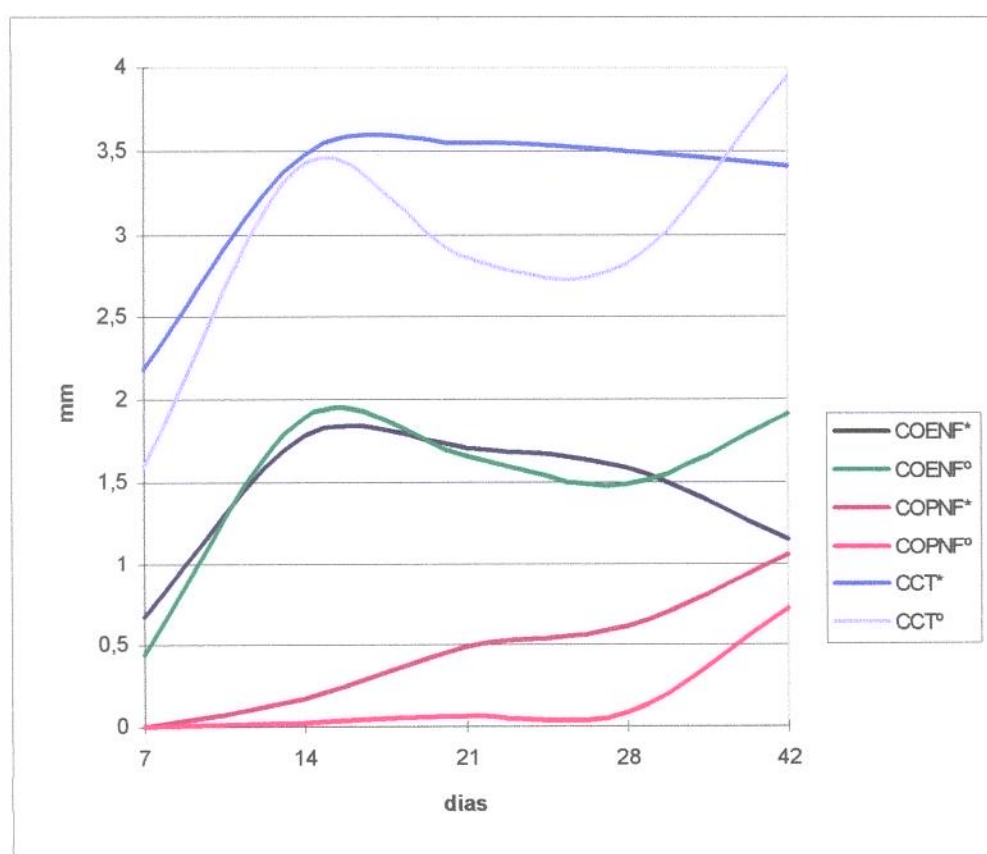
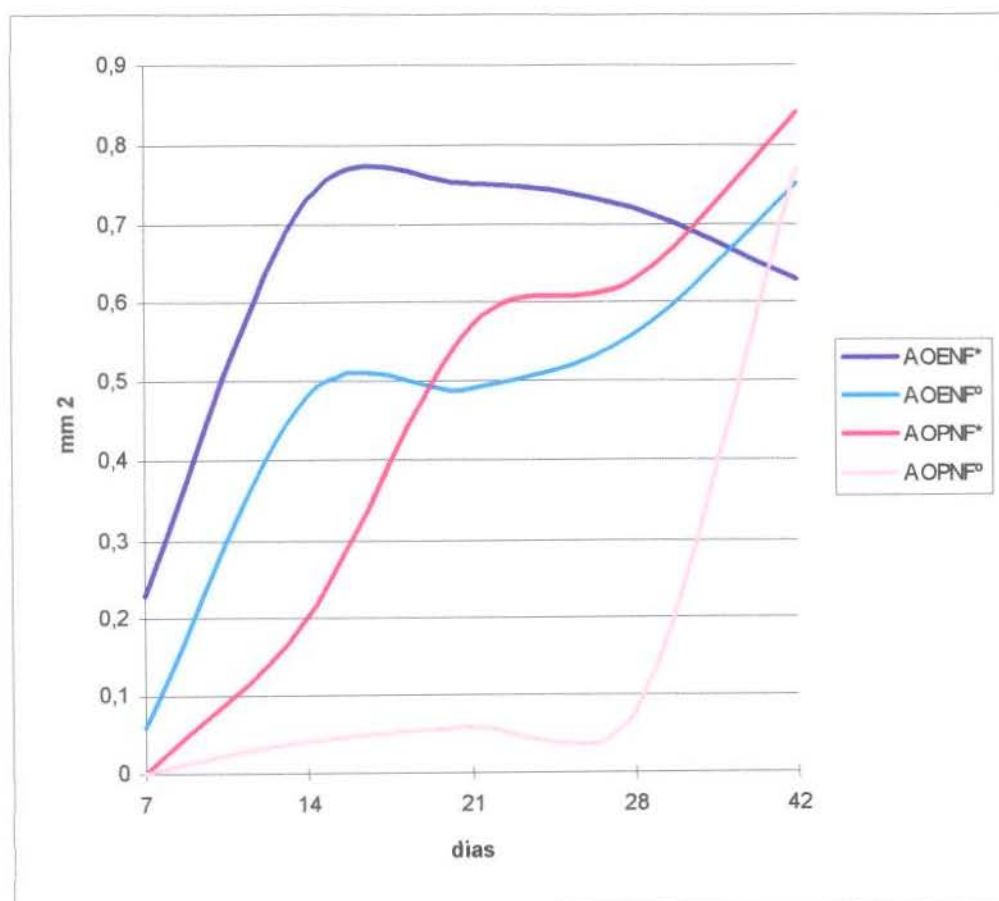


Gráfico 02: Representação gráfica da evolução dos parâmetros de neoformação óssea em área (mm^2) avaliados para o grupo teste (°) e controle (*) para os períodos de 7 - 14 - 21 - 28 e 42 dias.



DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

O sucesso clínico na colocação de implantes dentais é definido pela permanência do implante em função por longos períodos, isto é, os implantes não devem apresentar qualquer comprometimento na sua ancoragem óssea quando submetidos a atividade mastigatória funcional.

Neste trabalho, foram seguidos todos os requisitos básicos definidos como necessários para se assegurar o sucesso clínico dos implantes (BRÄNEMARK et al., 1969²²; BRÄNEMARK et al., 1977²¹; ALBREKTSSON et al., 1981⁸; ALBREKTSSON et al., 1983⁶; BLOCK & KENT, 1990²⁰; WEINLAENDER, 1991¹³¹).

De início, pode parecer contraditória a metodologia utilizada para a obtenção das secções histológicas. Alguns autores (ALBREKTSSON & JACOBSSON, 1987⁴; BARZILAY, 1991¹⁷) acreditam que a separação entre o osso e o implante poderia promover prejuízo na análise final. No presente trabalho, o objetivo foi avaliar a resposta do tecido ósseo frente a colocação de um IDO associado ou não da administração da CT, para o que, o método empregado mostrou-se eficiente, o que é afirmado por SATOMI et al. (1988)¹¹² e SCHWEIGER (1989)¹¹⁴.

Ainda com relação a metodologia empregada no desenvolvimento deste trabalho, outros aspectos a serem considerados são a via de administração e a concentração administrada da CT. Tendo em vista o fato de que CT deve ser administrada parenteralmente, por este hormônio sofrer hidrólise se administrado oralmente (PONTIROLI et al., 1985¹⁰¹; PATEL et al., 1993⁹⁹), são duas as principais vias de administração da droga: 1. Intra muscular (IM) e 2. Intra nasal (IN). Ambas as formas de administração se mostram eficientes (PONTIROLI et

al., 1985¹⁰¹; GONZÁLEZ et al., 1987⁵⁵; GAGEL et al., 1988⁵¹; PONTIROLI et al 1991¹⁰⁰; THAMSBORG et al., 1993¹²³). Neste estudo, optou-se pela via IM, como já citado, por facilitar a utilização da droga nos animais.

Considerando a concentração do hormônio administrada, REGINSTER et al. (1992)¹⁰⁴ utilizaram 1 UI/kg em coelhos, KARACHALIOS et al. (1990)⁷⁴ administraram 6 UI/kg em coelhos diariamente, CAINE et al. (1987)²⁸ também em coelhos, administraram 10 UI/kg diariamente; todos por via IM.

Neste trabalho, seguiu-se os relatos de BADURSKI et al. (1991)¹⁶ de que a concentração em coelhos que corresponderia à dosagem terapêutica em humanos seria de 2 UI/kg.

Histologicamente, o fato que mais se destaca, reside na intensa atividade proliferativa observada inicialmente no endósteo e, posteriormente no periósteo próximos ao implante. Nestas observações fica claro o papel destes tecidos no sentido de promover uma interface osso/implante composta 100% de tecido ósseo vital e maduro, tanto para o grupo controle quanto para o grupo teste.

Vários são os trabalhos que confirmam estas observações, ÄGREN & ARWILL (1968)² relatam que, em coelhos, antes de qualquer atividade remodeladora na porção necrosada da cortical óssea, ocorre proliferação e diferenciação celular, principalmente no endósteo, resultando em néo-formação óssea. Da mesma forma, ROBERTS et al. (1984)¹⁰⁹ e ROBERTS (1988)¹⁰⁸ relatam que em seguida à colocação do implante em coelhos (0 a 2 semanas), observa-se a formação de um calo de tecido imaturo proveniente do endósteo e do periósteo, que subsequentemente (2 a 6 semanas) será substituído por um tecido ósseo mais maduro (osso lamelar).

No presente trabalho, também se confirma os relatos de ROBERTS (1988)¹⁰⁸ de que a completa substituição da porção necrótica da cortical óssea remanescente ocorre em torno de 18 semanas após a colocação do IDO, visto que 42 dias (6 semanas) após a colocação do IDO, ainda se observou focos necróticos remanescentes na cortical óssea.

BRÄNEMARK et al. (1983)²³ foram outros a observar o espessamento cortical resultante da proliferação endosteal e periosteal e, define este processo como “corticalização”. Deve-se destacar o fato que para aquele autor, o fenômeno da corticalização ocorreria como consequência da entrada do implante em função. Neste trabalho entretanto, parece claro que tal processo ocorre simplesmente como uma tentativa de reparo, tendo em vista que nenhum dos implantes aqui observados esteve em função e todos, seja para o grupo controle ou teste, apresentaram histologicamente o citado processo proliferativo.

É unânime o fato que haverá remodelação óssea, principalmente da porção necrótica da cortical óssea, segundo os trabalhos (FROST, 1964⁵⁰; VAN et al., 1982¹²⁹; IZUCA et al., 1992⁷⁰) a sequência de eventos celulares que envolveriam o processo de remodelação seria: uma fase de ativação, uma outra de reabsorção osteoclástica e finalmente, uma fase de proliferação osteoblástica. Para CRUESS (1986)³⁹, a substituição da porção cortical necrótica por osso néo-formado, seria um processo que necessitaria a remoção da referida porção cortical por osteoclastos e a formação osteoblástica de osso novo.

Portanto, células como osteoclastos e osteoblastos teriam fundamental participação na sequência dos eventos observados histologicamente quando da colocação de IDO.

Com relação ao envolvimento de tais células no processo de remodelação óssea, um fato parece merecer destaque. No presente

trabalho, histologicamente não se observou diferenças entre o grupo controle e o grupo teste, ou seja, tanto os animais que receberam CT quanto os animais que não receberam apresentam uma sequência de eventos com as mesmas características.

Assim sendo, baseado nos relatos de que CT é um potente inibidor da atividade osteoclástica (KUMAR et al., 1963⁸¹; HIRSCH et al., 1964⁶⁴; ALIAPOULIOS et al., 1966¹¹; COPP et al., 1967³⁵; GONZÁLEZ et al., 1986⁵⁶), além de algumas contraditórias informações que a CT também agiria no mecanismo de néo-formação óssea (KRANE et al., 1973⁷⁶; REGINSTER, 1991¹⁰³; THAMSBORG et al., 1991 b¹²⁵), o fato de não se observar diferenças histológicas entre o grupo de animais tratados e o grupo de animais não tratados parece intrigante.

Histometricamente, nos períodos de 7 - 14 - 21 e 28 dias, o grupo teste se mostrou estatisticamente inferior ao grupo controle considerando alguns parâmetros de néo-formação óssea. No período de 42 dias, quando já havia sido interrompida a administração da CT, o grupo teste mostrou uma recuperação com relação ao grupo controle, sugerindo a idéia que a CT pode ter interferido negativamente no processo de reparo do tecido ósseo frente a colocação do IDO.

Sabe-se que o principal mecanismo de ação da CT reside na sua propriedade de inibir a reabsorção óssea através de modificações estruturais nos osteoclastos. Os estudos (KALLIO et al., 1972⁷³; HOLTROP et al., 1974⁶⁸; NODA & KUWAHARA, 1993⁹⁸) relatam a atuação da CT no sentido de inibir a formação da bordadura em escova nos osteoclastos e também alterações nas mitocôndrias, ambas diretamente envolvidas no processo de reabsorção óssea. Outros (FELDMAN et al., 1980⁴³; Mc DONALD et al., 1987⁸⁷) relatam que a CT

além de promover mudanças estruturais nos osteoclastos, também diminui o número destas células.

Neste trabalho não foi objetivo avaliar se verdadeiramente tais alterações ocorrem, mas sim avaliar comparativamente se a administração da CT traria alguma contribuição ao mecanismo de reparo do tecido ósseo global frente a colocação de IDO em animais saudáveis.

Diante dos resultados obtidos, se realmente tais alterações ocorrem nos osteoclastos, estas não significaram um aspecto positivo no quadro final de reparo do tecido.

GLAJCHEN et al. (1990)⁵⁴ avaliaram o efeito de altas doses de CT no metabolismo mineral em animais saudáveis e concluíram que tais doses poderiam promover uma inibição no processo de néo-formação óssea. KRANE et al. (1973)⁷⁶ avaliaram o efeito da CT no processo de néo-formação óssea e, concluíram que a queda no mecanismo de reabsorção óssea pode ser acompanhada pela queda na síntese de colágeno.

THAMSBORG et al. (1991 a)¹²⁴ e REGINSTER (1991)¹⁰³ relatam uma influência positiva da CT sobre a massa óssea. ZIEGLER & DELLING (1972)¹⁴² observaram que a CT produziu uma aceleração no processo de reparo de defeitos ósseos. WEISS et al. (1981)¹³⁴ relatam que se a CT for administrada antes do início da osteogênese, esta promoveria um estímulo para a néo-formação óssea.

FRIEDMAN & RAISZ (1965)⁴⁹ e FRIEDMAN et al. (1968)⁴⁸ não relatam qualquer participação da CT na proliferação de osteoblastos e consequentemente, aumento na formação óssea.

No presente estudo, através das avaliações histométricas, não se observa a participação da CT no sentido de incrementar o mecanismo de

néo-formação óssea, pelo contrário, se observa que em alguns momentos, o grupo teste apresenta um menor componente de osso néo-formado do que o grupo controle.

FRIEDMAN et al. (1968)⁴⁸ relatam a possível ocorrência de um fenômeno denominado “escape” quando da utilização da CT por um prolongado período de tempo. Este seria explicado pelo fato de que mesmo com a contínua utilização da CT, após um determinado momento, esta não seria capaz de produzir seus efeitos com a mesma eficiência inicial.

PATEL et al. (1993)⁹⁹ também relatam que a capacidade de inibir a reabsorção óssea da CT possa ser perdida, e que isto talvez ocorra como consequência do saturamento (down regulation) dos recptores celulares para a CT.

HAMILTON (1974)⁶¹ relata o surgimento de uma aparente resistência com o uso prolongado da CT em alguns casos, e que a causa da resistência não era conhecida.

GRAUER et al. (1993)⁵⁷ descrevem o aparecimento de anticorpos no caso da utilização de CT heterólogas em mais de 70% dos casos, para a utilização de CT homólogas o fato é raro.

LEVY et al. (1988)⁸³ também relatam a ocorrência de anticorpos e resistência clínica para a utilização de CT heteróloga.

REGINSTER et al (1990a)¹⁰⁵ e REGINSTER et al. (1990b)¹⁰⁶ relatam que a presença de anticorpos, mesmo com alta especificidade, não foi capaz de neutralizar a ação de uma CT heteróloga.

No presente trabalho, a neutralização da CT não parece ter ocorrido. Durante o período em que os animais do grupo teste receberam CT estes apresentaram parâmetros de néo-formação óssea inferiores aos

do grupo controle, o que sugere a participação da CT no processo, pois esta era a única variável entre os grupos.

REGINSTER et al (1992)¹⁰⁴ relatam que anticorpos específicos anti-CT não bloquearam ou reduziram a atuação da CT em coelhos, talvez justificando os resultados encontrados no presente trabalho.

Com relação ao modelo animal utilizado, uma observação pertinente seria a da reprodutibilidade das propriedades atribuídas a CT e nesse estudo avaliadas em coelhos. WARREN et al. (1989)¹³⁰, relatam que a concentração de Ca iônico em coelhos é, semelhante ao que ocorre em humanos, reduzida com a presença “in vivo” da CT e, que por isso a CT apresenta em coelhos exatamente as mesmas propriedades observadas em humanos.

Como na utilização de qualquer medicamento, um aspecto a ser considerado é a possível presença de efeitos colaterais. Neste experimento, por razões óbvias, encontrou-se limitações na real avaliação deste tópico. De uma maneira objetiva, o aspecto clínico que mais chamou a atenção foi a redução de peso observada nos animais do grupo teste (tabela 12).

FOSTER et al. (1966)⁴⁵ avaliando o efeito da CT sobre o tecido ósseo, relatam uma média de peso menor para os animais que receberam CT.

ISHII et al. (1991)⁶⁹ relatam que uma das consequências da utilização de CT seria a redução no peso, o que ocorreria em função de um quadro de anorexia (GLAJCHEN et al., 1990)⁵⁴.

Além dos relatos de perda de peso (que também foram observados neste trabalho), outros inconvenientes são relatados (GENNARI et al., 1983⁵³):

- *Sintomas Gastrointestinais: vômito, náuseas, dor abdominal e diarreia.*

- *Sintomas Vasculares: rubor e formigamento das mãos.*

- *Dor no local da administração.*

- *Gosto metálico, Frequência urinária.*

Além da sua já discutida atuação no tecido ósseo, outro órgão no qual a CT promove alterações se constitui nos rins.

COCHRAN et al. (1970)³³ relatam a atuação da CT no sentido de inibir a reabsorção tubular de cálcio.

GALANTE et al. (1972)⁵² relatam que a administração da CT realça a produção de 1.25 dihidroxicolicalciferol, o que resultaria no aumento da reabsorção intestinal de cálcio.

KRANE et al. (1973)⁷⁶ descrevem a interferência da CT no metabolismo renal, porém segundo Krane et al., a CT teria sua ação primária no tecido ósseo. No presente trabalho, não foi objetivo investigar a atuação da CT nos rins e no intestino.

Para o desenvolvimento deste trabalho, utilizou-se animais saudáveis, isto é, sem alterações clínicas que representassem qualquer distúrbio no metabolismo ósseo dos animais. Por exemplo, no ato da confecção dos leitões ósseos que receberiam os implantes, em todos os animais o tecido ósseo encontrava-se clinicamente com as mesmas características em relação a textura, resistência à broca, coloração, entre outros.

Na literatura os trabalhos são relativamente contraditórios. Alguns estudos descrevem que a CT apenas apresentaria seus efeitos desejados quando administrada à indivíduos que apresentassem um alto metabolismo ósseo, como por exemplo, indivíduos com Doença de Paget, Osteoporose e Hiperparatireoidismo primário.

Com este objetivo, AUSTIN & HEATH (1981)¹⁴ e CANTRILL & ANDERSON (1990)²⁹ descrevem a utilização da CT no tratamento de pacientes portadores da Doença de Paget.

AVIOLI (1991)¹⁵ e CIVITELLI et al. (1988)³² discutem a participação da CT em pacientes osteoporóticos diminuindo a incidência de fraturas nestes pacientes, principalmente por se tratar de indivíduos com alto metabolismo ósseo.

SCHAIFF et al. (1989)¹¹³ e Lo CASCIO et al. (1993)⁸⁵ relatam que o tratamento de escolha para o hiperparatireoidismo primário é a remoção do tumor, porém a utilização de farmacos que interferem com o metabolismo ósseo poderia ser indicada, entre eles a CT.

Já FRIEDMAN & RAISZ (1965)⁴⁹, PONTIROLI et al. (1985)¹⁰¹, KUROSE et al. (1987)⁸² e BUCLIN et al. (1987)²⁶ relatam que também em indivíduos normais se observa a manifestação dos efeitos biologicamente esperados para a CT, ou seja, queda nas concentrações de Ca no plasma em consequência principalmente da inibição da reabsorção óssea.

Desta maneira, não parece provável que neste trabalho, por utilizar-se de animais saudáveis, a CT não teria tido sua ação. Além do mais, não se deve ignorar o fato que o local de colocação do implante encontra-se histologicamente caracterizado por um intenso processo proliferativo, ou seja, presença de alto metabolismo ósseo.

Em contraste aos inúmeros relatos que avaliam isoladamente CT e IDO, a associação destas variáveis é pouco explorada na literatura, o que dificulta a comparação dos resultados obtidos neste trabalho avaliando a associação de CT e IDO, ou seja, se houve alguma interferência da presença do implante com relação à atuação da CT no tecido ósseo ou vice-versa.

CONCLUSÃO

CONCLUSÃO

1. Histologicamente, não se observa variação entre o grupo teste e o controle com relação à cinética dos eventos que ocorrem após a colocação de um Implante Dental de Titânio.

2. Histometricamente, a administração diária de CT interfere negativamente no processo de reparo ósseo.

3. Através dos resultados histométricos obtidos, a administração da CT, para animais saudáveis, não produziu qualquer efeito benéfico com relação ao aspecto de néo-formação óssea após a colocação de um Implante Dental de Titânio.

APÊNDICE

[illegible]

TAB. 03. *Histometria linear (mm) do comprimento do osso néo-formado a partir do endóstio (C.O.E.N.F.), do comprimento do osso néo-formado a partir do perióstio (C.O.P.N.F.) e do comprimento da cortical remanescente (C.C.R.); histometria da área (mm²) de osso néo-formado na região do endóstio (A.O.E.N.F.) e da área (mm²) de osso néo-formado na região do perióstio (A.O.P.N.F.), medidas obtidas nos animais do grupo controle e período de 14 dias.*

ANIMAL	CCT		COENF		AOENF		COPNF		AOPNF		CCR	
4												
	2,10	2,13	0,99	1,11	0,47	0,22	0,00	0,00	0,00	0,00	1,11	1,02
	1,56	1,95	0,56	0,99	0,41	0,25	0,00	0,00	0,00	0,00	1,00	0,96
	2,00	2,03	0,91	1,05	0,43	0,28	0,00	0,00	0,00	0,00	1,08	0,98
	2,02	2,10	0,95	1,11	0,45	0,27	0,00	0,00	0,00	0,00	1,07	0,99
	1,94	2,05	0,90	1,00	0,41	0,24	0,00	0,00	0,00	0,00	1,04	1,05
5												
	3,25	4,23	1,24	1,46	0,58	0,32	0,00	0,32	0,00	0,52	2,02	2,44
	3,70	3,30	1,33	1,22	0,42	0,28	0,00	0,30	0,00	0,48	2,37	1,77
	4,46	4,04	2,42	1,39	0,81	0,76	0,31	0,38	0,37	0,27	1,73	2,27
	3,97	3,83	1,85	1,35	0,74	0,79	0,39	0,35	0,30	0,38	1,73	2,14
	3,98	3,97	1,86	1,36	0,72	0,53	0,39	0,34	0,29	0,35	1,73	2,27
6												
	4,87	3,89	2,64	2,62	1,21	1,40	0,22	0,25	0,29	0,37	2,00	1,01
	4,62	4,61	2,56	3,12	1,16	1,30	0,23	0,22	0,27	0,34	1,84	1,27
	5,07	4,27	3,29	2,67	1,41	1,13	0,21	0,25	0,29	0,39	1,57	1,35
	4,73	4,23	2,97	2,63	1,36	1,09	0,21	0,25	0,26	0,38	1,55	1,36
	4,90	4,34	3,11	2,72	1,32	1,13	0,22	0,24	0,29	0,37	1,57	1,37

TAB. 04. *Histometria linear (mm) do comprimento do osso néo-formado a partir do endósteo (C.O.E.N.F.), do comprimento do osso néo-formado a partir do periósteo (C.O.P.N.F.) e do comprimento da cortical remanescente (C.C.R.); histometria da área (mm²) de osso néo-formado na região do endósteo (A.O.E.N.F.) e da área (mm²) de osso néo-formado na região do periósteo (A.O.P.N.F.), medidas obtidas nos animais do grupo controle e período de 21 dias.*

ANIMAL	CCT		COENF		AOENF		COPNF		AOPNF		CCR	
7												
	4,70	4,62	2,70	2,56	1,70	1,73	0,24	0,90	0,25	0,91	1,76	1,16
	3,17	4,70	1,68	2,45	0,54	1,17	0,34	0,49	0,27	0,98	1,15	1,77
	4,65	3,85	2,61	2,36	1,19	0,57	0,32	0,30	0,25	1,03	1,73	1,18
	3,20	4,56	1,68	2,42	0,49	1,22	0,30	0,38	0,21	0,83	1,23	1,75
	3,96	4,78	2,53	2,33	1,41	1,61	0,33	0,75	0,26	0,88	1,11	1,70
8												
	3,12	3,83	1,34	0,90	0,59	0,29	0,58	0,90	0,62	1,12	1,20	2,04
	4,15	3,28	1,36	1,28	0,34	0,52	0,78	0,30	0,62	1,01	2,00	1,70
	3,17	3,51	1,27	1,05	0,60	0,36	0,16	0,59	0,57	1,03	1,73	1,87
	3,46	2,90	1,26	1,28	0,37	0,52	0,74	0,15	0,94	0,56	1,46	1,46
	3,20	3,09	1,29	1,32	0,37	0,55	0,50	0,32	0,99	0,60	1,41	1,45
9												
	3,64	2,33	1,95	1,31	0,72	0,48	0,51	0,25	0,31	0,16	1,19	0,76
	2,80	3,24	1,21	1,94	0,87	0,52	0,65	0,64	0,43	0,35	0,93	0,66
	2,43	4,04	1,31	1,84	0,52	0,80	0,53	0,95	0,26	0,42	0,58	1,25
	2,35	2,98	1,32	1,51	0,45	0,79	0,55	0,53	0,34	0,41	0,49	0,94
	3,36	3,16	1,49	1,75	0,49	0,67	0,33	0,57	0,40	0,26	1,54	0,84

TAB. 05. *Histometria linear (mm) do comprimento do osso néo-formado a partir do endósteo (C.O.E.N.F.), do comprimento do osso néo-formado a partir do periósteo (C.O.P.N.F.) e do comprimento da cortical remanescente (C.C.R.); histometria da área (mm²) de osso néo-formado na região do endósteo (A.O.E.N.F.) e da área (mm²) de osso néo-formado na região do periósteo (A.O.P.N.F.), medidas obtidas nos animais do grupo controle e período de 28 dias.*

ANIMAL	CCT		COENF		AOENF		COPNF		AOPNF		CCR	
10	3,71	2,58	1,45	1,02	0,55	0,64	0,31	0,59	0,33	0,48	1,96	0,97
	3,57	2,80	1,34	1,07	0,50	0,62	0,32	0,59	0,35	0,47	1,91	1,14
	3,65	3,10	1,35	1,27	0,46	0,59	0,33	0,60	0,30	0,45	1,96	1,23
	3,63	3,06	1,43	1,17	0,44	0,62	0,31	0,58	0,31	0,46	1,89	1,31
	3,46	2,88	1,34	1,26	0,47	0,63	0,31	0,55	0,33	0,43	1,81	1,07
11	3,16	3,06	1,71	1,60	1,10	1,26	0,52	0,42	0,41	0,68	0,93	1,04
	3,30	3,81	1,47	1,90	1,14	0,72	1,01	0,89	0,95	0,97	0,81	1,02
	3,25	3,65	1,52	1,89	1,12	0,99	0,91	0,84	0,80	0,76	0,82	0,93
	3,40	3,18	1,58	1,49	1,14	1,02	0,90	0,43	0,78	0,73	0,92	1,26
	3,37	2,96	1,86	1,52	1,11	1,22	0,85	0,43	0,81	0,89	0,66	1,00
12	3,87	4,11	1,59	2,09	0,63	0,45	0,69	0,69	0,94	0,53	1,59	1,33
	3,95	4,06	1,69	1,99	0,64	0,43	0,68	0,72	0,88	0,59	1,58	1,35
	4,01	3,96	1,74	1,93	0,64	0,46	0,67	0,67	0,91	0,54	1,60	1,36
	3,77	4,05	1,57	2,09	0,64	0,41	0,60	0,59	0,91	0,58	1,60	1,37
	3,94	3,85	1,68	1,91	0,60	0,41	0,69	0,61	0,91	0,61	1,56	1,32

TAB. 06. *Histometria linear (mm) do comprimento do osso néo-formado a partir do endóstio (C.O.E.N.F.), do comprimento do osso néo-formado a partir do perióstio (C.O.P.N.F.) e do comprimento da cortical remanescente (C.C.R.); histometria da área (mm²) de osso néo-formado na região do endóstio (A.O.E.N.F.) e da área (mm²) de osso néo-formado na região do perióstio (A.O.P.N.F.), medidas obtidas nos animais do grupo controle e período de 42 dias.*

ANIMAL	CCT		COENF		AOENF		COPNF		AOPNF		CCR	
13												
	5,50	3,75	2,43	0,74	1,63	1,19	1,39	1,30	0,98	1,68	1,67	1,71
	3,22	3,10	1,31	0,68	0,60	0,57	0,85	0,99	0,78	0,86	1,06	1,43
	2,83	2,90	1,31	1,43	0,45	0,48	0,54	0,55	0,55	0,75	0,98	0,93
	3,25	3,24	0,68	1,24	0,43	0,61	1,14	0,91	0,87	0,69	1,43	1,09
	2,97	2,85	1,34	1,31	0,53	0,52	0,70	0,70	0,84	0,69	0,93	0,84
14												
	4,21	3,70	1,43	0,65	0,41	0,20	1,55	1,62	1,44	1,00	1,23	1,43
	4,08	3,87	1,19	0,92	0,29	0,22	1,54	1,65	1,24	1,50	1,35	1,30
	4,30	3,55	1,42	0,55	0,27	0,18	1,61	1,63	1,18	1,53	1,27	1,38
	3,29	3,34	1,15	1,05	0,77	0,69	1,08	1,10	1,03	0,99	1,05	1,19
	3,25	3,45	1,44	1,12	0,80	0,60	1,05	1,25	1,06	0,76	0,76	1,08
15												
	2,96	2,71	0,86	0,96	0,74	0,66	1,25	0,69	0,79	0,34	0,85	1,06
	3,22	2,83	1,07	1,27	0,58	0,79	1,45	0,59	0,94	0,30	0,70	0,97
	4,19	3,02	1,85	0,75	0,78	0,57	0,40	1,40	0,81	0,52	1,93	0,87
	3,21	3,25	1,21	1,14	0,45	1,15	0,92	0,39	0,19	0,32	1,08	1,73
	3,24	3,23	1,14	1,14	0,51	1,29	0,94	0,35	0,23	0,38	1,16	1,74

TAB. 07. *Histometria linear (mm) do comprimento do osso néo-formado a partir do endósteo (C.O.E.N.F.), do comprimento do osso néo-formado a partir do periósteo (C.O.P.N.F.) e do comprimento da cortical remanescente (C.C.R.); histometria da área (mm²) de osso néo-formado na região do endósteo (A.O.E.N.F.) e da área (mm²) de osso néo-formado na região do periósteo (A.O.P.N.F.), medidas obtidas nos animais do grupo teste e período de 07 dias.*

[illegible]

TAB. 08. *Histometria linear (mm) do comprimento do osso néo-formado a partir do endóstio (C.O.E.N.F.), do comprimento do osso néo-formado a partir do perióstio (C.O.P.N.F.) e do comprimento da cortical remanescente (C.C.R.); histometria da área (mm²) de osso néo-formado na região do endóstio (A.O.E.N.F.) e da área (mm²) de osso néo-formado na região do perióstio (A.O.P.N.F.), medidas obtidas nos animais do grupo teste e período de 14 dias.*

ANIMAL	CCT		COENF		AOENF		COPNF		AOPNF		CCR	
4	3,03	2,32	0,95	1,24	0,10	0,28	0,00	0,00	0,00	0,00	2,08	1,09
	3,37	1,99	1,51	0,93	0,12	0,25	0,00	0,00	0,00	0,00	1,86	1,06
	3,07	2,38	1,31	1,27	0,20	0,26	0,00	0,00	0,00	0,00	1,75	1,10
	3,36	1,91	1,98	0,72	0,46	0,39	0,00	0,00	0,00	0,00	1,38	1,20
	3,03	1,59	1,78	0,45	0,38	0,34	0,00	0,00	0,00	0,00	1,25	1,14
6	4,63	4,33	3,05	2,29	1,15	0,68	0,16	0,00	0,27	0,00	1,42	2,04
	4,76	4,61	2,73	3,20	0,89	0,70	0,16	0,00	0,24	0,00	1,87	1,41
	3,92	3,77	2,30	1,90	0,80	0,63	0,23	0,00	0,21	0,00	1,40	1,87
	4,40	4,30	2,94	2,43	0,91	0,66	0,19	0,00	0,21	0,00	1,27	1,88
	4,71	3,45	3,23	1,95	0,83	0,67	0,26	0,00	0,24	0,00	1,22	1,50
5	3,20	3,50	1,56	1,84	0,27	0,27	0,00	0,00	0,00	0,00	1,64	1,66
	3,34	2,80	1,68	1,16	0,34	0,35	0,00	0,00	0,00	0,00	1,65	1,64
	4,41	3,92	2,97	2,24	0,39	0,54	0,00	0,00	0,00	0,00	1,45	1,68
	3,87	2,59	2,42	1,05	0,37	0,39	0,00	0,00	0,00	0,00	1,45	1,53
	4,05	2,19	2,70	1,07	0,55	0,42	0,00	0,00	0,00	0,00	1,36	1,12

TAB. 09. *Histometria linear (mm) do comprimento do osso néo-formado a partir do endósteo (C.O.E.N.F.), do comprimento do osso néo-formado a partir do periósteo (C.O.P.N.F.) e do comprimento da cortical remanescente (C.C.R.); histometria da área (mm²) de osso néo-formado na região do endósteo (A.O.E.N.F.) e da área (mm²) de osso néo-formado na região do periósteo (A.O.P.N.F.), medidas obtidas nos animais do grupo teste e período de 21 dias.*

ANIMAL	CCT		COENF		AOENF		COPNF		AOPNF		CCR	
7												
	2,37	2,57	1,28	1,55	0,42	0,17	0,00	0,00	0,00	0,00	1,09	1,02
	3,44	2,73	2,23	1,50	0,70	0,18	0,00	0,00	0,00	0,00	1,21	1,23
	2,29	3,44	1,18	2,30	0,69	0,14	0,00	0,00	0,00	0,00	1,10	1,15
	3,28	2,71	2,08	1,60	0,70	0,33	0,00	0,00	0,00	0,00	1,20	1,11
	3,15	2,65	1,86	1,50	0,71	0,58	0,00	0,00	0,00	0,00	1,30	1,15
8												
	2,35	2,92	1,14	1,80	0,45	0,45	0,20	0,00	0,33	0,00	1,01	1,11
	2,63	2,30	1,15	1,11	0,45	0,73	0,47	0,00	0,49	0,00	1,01	1,19
	3,43	2,21	1,86	1,13	0,57	0,64	0,53	0,00	0,39	0,00	1,03	1,08
	3,08	1,84	1,57	0,94	0,44	0,32	0,21	0,00	0,30	0,00	1,30	0,90
	2,34	2,29	0,74	1,22	0,68	0,76	0,46	0,00	0,47	0,00	1,14	1,06
9												
	3,19	0,00	1,75	0,00	0,38	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	1,44	0,00
	3,15	3,94	1,89	2,50	0,59	0,21	0,00	0,00	0,00	0,00	1,25	1,44
	3,17	4,16	1,88	2,72	0,62	0,35	0,00	0,00	0,00	0,00	1,29	1,44
	3,36	3,02	2,02	1,79	0,64	0,37	0,00	0,00	0,00	0,00	1,34	1,24
	3,83	3,95	2,82	2,66	0,52	0,93	0,00	0,00	0,00	0,00	1,01	1,29

TAB. 10. Histometria linear (mm) do comprimento do osso néo-formado a partir do endóstio (C.O.E.N.F.), do comprimento do osso néo-formado a partir do perióstio (C.O.P.N.F.) e do comprimento da cortical remanescente (C.C.R.); histometria da área (mm²) de osso néo-formado na região do endóstio (A.O.E.N.F.) e da área (mm²) de osso néo-formado na região do perióstio (A.O.P.N.F.), medidas obtidas nos animais do grupo teste e período de 28 dias.

ANIMAL	CCT		COENF		AOENF		COPNF		AOPNF		CCR	
10												
	3,01	2,91	1,81	1,55	0,80	0,37	0,00	0,00	0,00	0,00	1,20	1,36
	3,15	2,23	1,80	1,06	0,91	0,42	0,00	0,00	0,00	0,00	1,35	1,17
	2,79	2,89	1,65	1,70	0,35	0,86	0,00	0,00	0,00	0,00	1,14	1,18
	3,17	2,87	1,91	1,54	0,61	0,43	0,00	0,00	0,00	0,00	1,25	1,33
	3,16	2,87	1,92	1,55	0,61	0,43	0,00	0,00	0,00	0,00	1,25	1,32
11												
	2,74	2,68	1,11	0,88	0,20	0,37	0,00	0,36	0,00	0,42	1,62	1,44
	3,21	2,93	1,57	0,93	0,43	0,48	0,16	0,23	0,34	0,10	1,48	1,77
	2,75	2,88	1,70	0,96	0,59	0,51	0,00	0,28	0,00	0,29	1,05	1,64
	3,10	3,19	1,71	1,36	0,88	0,75	0,35	0,30	0,17	0,18	1,04	1,52
	3,16	3,12	1,60	1,36	0,90	0,78	0,15	0,27	0,14	0,16	1,41	1,49
12												
	3,02	2,16	1,88	1,28	0,60	0,30	0,11	0,00	0,11	0,00	1,04	0,88
	3,03	2,10	1,79	1,12	0,57	0,37	0,15	0,00	0,11	0,00	1,09	0,98
	3,02	2,10	1,78	1,23	0,54	0,45	0,08	0,00	0,11	0,00	1,16	0,86
	3,04	2,13	1,79	1,17	0,72	0,45	0,05	0,00	0,12	0,00	1,20	0,95
	3,09	2,03	1,73	1,09	0,64	0,69	0,05	0,00	0,08	0,00	1,31	0,95

TAB. 11. Histometria linear (mm) do comprimento do osso néo-formado a partir do endóstio (C.O.E.N.F.), do comprimento do osso néo-formado a partir do perióstio (C.O.P.N.F.) e do comprimento da cortical remanescente (C.C.R.); histometria da área (mm²) de osso néo-formado na região do endóstio (A.O.E.N.F.) e da área (mm²) de osso néo-formado na região do perióstio (A.O.P.N.F.), medidas obtidas nos animais do grupo teste e período de 42 dias.

ANIMAL	CCT		COENF		AOENF		COPNF		AOPNF		CCR	
13	3,65	5,36	1,52	2,45	0,28	0,36	1,26	1,33	1,54	1,51	0,87	1,58
	5,85	4,86	2,80	2,07	0,48	0,44	1,45	1,37	1,54	1,53	1,60	1,42
	5,41	5,22	2,39	2,47	0,95	0,82	1,54	1,35	1,55	1,56	1,49	1,40
	5,57	5,03	2,51	2,27	0,80	0,73	1,60	1,38	1,53	1,53	1,46	1,39
	5,60	5,50	3,06	3,24	1,17	1,36	1,25	0,97	1,02	0,95	1,30	1,28
14	3,78	3,30	1,84	1,15	1,02	0,46	0,00	0,51	0,31	0,51	1,94	1,64
	3,85	3,38	2,15	1,27	1,28	0,61	0,00	0,66	0,34	0,56	1,70	1,45
	4,49	4,72	2,96	2,69	1,19	1,02	0,00	0,53	0,29	0,60	1,53	1,50
	3,05	3,54	1,18	1,60	0,87	0,96	0,22	0,72	0,25	0,67	1,65	1,22
	3,14	3,16	1,68	1,52	1,22	1,25	0,30	0,68	0,75	0,96	1,16	0,96
15	3,20	2,85	1,41	1,21	0,34	0,50	0,24	0,65	0,24	0,41	1,55	0,99
	2,89	2,88	1,44	0,99	0,43	0,45	0,23	0,77	0,25	0,43	1,23	1,12
	2,85	2,83	1,30	1,01	0,46	0,53	0,23	0,77	0,21	0,58	1,32	1,05
	3,24	3,01	1,54	1,04	0,63	0,61	0,26	0,77	0,24	0,52	1,44	1,20
	3,40	2,90	1,66	0,97	0,67	0,70	0,27	0,76	0,24	0,64	1,47	1,18

TAB. 12. *Peso dos animais do grupo controle e teste em gramas, no dia da cirurgia e no dia do sacrifício do animal.*

GRUPO CONTROLE			GRUPO TESTE		
Animal	Cirurgia	Sacrifici o	Animal	Cirurgia	Sacrifici o
1	3.400	3.400	1	2.900	2.700
2	3.600	3.600	2	2.000	1.900
3	3.260	3.100	3	2.700	2.500
4	3.400	3.100	4	2.700	2.500
5	3.200	3.100	5	2.500	2.300
6	2.500	2.350	6	3.200	2.800
7	3.000	3.100	7	3.500	2.900
8	3.400	3.600	8	2.700	2.500
9	3.000	3.000	9	3.000	2.900
10	3.450	3.800	10	2.800	2.400
11	3.400	3.650	11	3.500	3.200
12	3.000	3.100	12	3.100	3.100
13	3.800	4.200	13	2.900	3.000
14	3.200	3.350	14	3.200	2.800
15	3.200	3.950	15	3.300	3.200
<i>Média</i>	3.254	3.360		2.933	2.713

SUMMARY

SUMMARY

The purpose of this study was to evaluate, in healthy rabbits, the effects of Salmon Calcitonin (Miacalcic®) on the bone healing process following a dental implant surgery, using histological and histometric analysis.

Thirty (30) adult New Zealand rabbits were used, and one implant (HT®-Carbontec) was placed in each animal's femur. Fifteen (15) animals were randomized to be the test (Salmon Calcitonin - 2UI/kg) and the control (placebo - saline solution) groups.

The animals were sacrificed 7, 14, 21, 28 and 42 days after the surgical procedures. The histometric analysis was carried out using an image analysing system (MOCHA, Jadel Scientific, San Rafael, CA, USA).

The analysed parameters were New Endosteal and Periosteal Bone Length, New Endosteal and Periosteal Bone Area, Pre-existing Cortical Length and Total Cortical Length.

Histological analysis showed a endosteum/periosteum proliferation that promoted a thicker cortical next to the implant, which resulted in a vital bone interface.

Histometric analysis showed statistical differences ($P < 0.01$) favoring the control group, considering some parameters: New Endosteal

Bone Area in the 7 day-group, New Periosteal Bone Length and New Periosoteal Bone Area in the 14, 21 and 28 day-groups and Total Cortical Length in the 21 and 28 day-groups. The results showed statistical differences ($P<0.01$) favoring the test group in the 42 day-group considering New Endosteal Bone Length.

Thus, this study did not demonstrate a positive role of the Calcitonin, in healthy rabbits, considering the bone healing process following a implant surgery

Key Words: *Bone Healing, Calcitonin, Dental Implants.*

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., 10: 387-416, 1981.*
2. ÄGREN, 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., 26: 223-246, 1968.*
3. ALBREKTSSON T., JANSSON, J., LEKHOLM, U. *Osseointegrated dental implants. Dent. Clin. N. Am., 30: 151-174, 1986.*
4. _____, JACOBSSON, M. *Bone-metal interface in osseointegration. J. prosth. Dent., 57: 597-607, 1987.*
5. _____, LEKHOLM, U. *Osseointegration: current state of the art. Dent. Clin. N. Am., 33: 537-555, 1989.*
6. _____, et.al. *The interface zone of inorganic implants in vivo: Titanium implants in bone. Ann. Biomed. Engng, 11: 11-27, 1983.*

* De acordo com NB-66 da A.B.N.T. de 1978. Abreviaturas de periódicos conforme o "World List of Scientific Periodicals".

7. ALBREKTSSON, T., et.al. _____, et.al. *Osseointegrated oral implants. A Swedish multicenter study of 8139 consecutively inserted Nobelfarma implants. J. Periodont., 59: 287-296, 1988.*
8. _____, et.al. *Osseointegrated titanium implants. Requeriments for ensuring a long-lasting, direct bone to implant anchorage in man. Acta orthop. scand., 52: 155-170, 1981.*
9. _____, et.al. *The preformed autologous bone graft. An experimental study in the rabbits. Scand. J. Plast. reconstr. Surg., 12: 215-223, 1978.*
10. ALEXANDRE, C.; CHAPUY, M.C.; MEUNIER, P. *Le test d'hipocalcémie aux calcitonine synthétiques du saumon et humaine. Revue Rhum. Mal. ostéo-artic, 46: 335-342, 1979.*
Apud in: DEL RIO, A. et al. Calcitonin induced hipocalcemia as a possible index of osteoclastic activity in patients with chronic renal failure. Nephron, 47: 241-245, 1987.
11. ALIAPOULIOS, M.A.; GOLDHABER, P.; MUNSON, P.L. *Thyrocalcitonin inhibition of bone resorption induced by parathyroid hormone in tissue culture. Science, 151: 330-331, 1966.*

12. ANNEROTH, G., et.al. *Endosseus titanium implants in extraction sockets. An experimental study in monkeys. Int. J. oral Surg., 14: 50-54, 1985.*
13. ARMITAGE, J., et.al. *An evaluation of early bone changes after the insertion of metal endosseus implants into the jaws of rhesus monkeys. Oral Surg., 32: 558-568, 1971.*
14. AUSTIN, L.A.; HEATH, H. *Calcitonin. New Engl. J. Med., 304: 269-277, 1981.*
15. AVIOLI, L.V. *Heterogeneity of osteoporotic syndromes and the response to calcitonin therapy. Calcif. tissue int., 49 (suppl. 2): S16-S19, 1991.*
16. BADURSKY, J.E. et al. *Chondroprotective action of salmon calcitonin in experimental arthropaties. Calcif. tissue int., 49: 27-34, 1991.*
17. BARZILAY, I. et.al. *Immediate implantation of a pure titanium implant into on extraction socket: Report of a pilot procedure. Int. J. oral maxillofac. Surg., 6: 277-284, 1991.*
18. BERGMAN, B. *Evaluation of the results of treatment with osseo-integrated implants by the Swedish National Board of Healf and Welfare. J. prosth. Dent., 50: 114-115, 1983.*

19. BLANC, D.; CHAPUY, M.C.; MEUNIER, P. *Evaluation de l'activité ostéoclastique par la test d'hipocalcémie provoquée par la calcitonine de saumon. Nouv. Presse méd.*, 6: 2489-2494, 1977.
Apud in: DEL RIO, A. et al. Calcitonin induced hipocalcemia as a possible index of osteoclastic activity in patients with chronic renal failure. Nephron, 47: 241-245, 1987.
20. BLOCK, M.S., KENT, J.N. *Factors associated with soft and hard tissue compromise of endosseous implants. J. oral maxillofac. Surg.*, 48: 1153-1160, 1990.
21. BRÄNEMARK, P.I., et.al. *Osseointegrated implants in the treatment of the edentulous jaw. Experience from a 10 year period. Scand. J. Plast. reconstr. Surg., Suppl. 16*, 1977.
22. _____, et.al. *Intra osseous anchorage of dental protheses. I- Experimental studies. Scand. J. Plast. reconstr. Surg.*, 3: 81-100, 1969.
23. _____, et.al. *Osseointegrated titanium fixtures in the treatment of edentulousness. Biomaterials*, 4: 25-28, 1983.

24. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria Nacional de Saúde. Divisão Nacional de Saúde Bucal. Fundação Serviços de Saúde Pública. Levantamento epidemiológico em saúde bucal: Brasil, Zona Urbana, 1986. Brasília: 1988. p.109.
25. BREINE, U., BRANEMARK, P.I. Reconstruction of alveolar jaw bone. An experimental and clinical study of immediate and preformed autologous bone graft in combination with osseointegrated implants. *Scand. J. Plast. reconstr. Surg.*, 14: 23-48, 1980.
26. BUCLIN, T. et al. The effect of rectal and nasal administration of salmon calcitonin in normal subjects. *Calcif. tissue int.*, 41: 252-258, 1987.
27. BUSER, D., WARRER, K., KARRING, T. Formation of a periodontal ligament around titanium implants. *J. Periodont.*, 61: 597-601, 1990.
28. CAINE, S.; BOYLE, I.; BOYCE, B.F. The effect of continuous and pulsed calcitonin on bone loss following immobilization in the rabbit. *Bone*, 8: 48, 1987.
29. CANTRILL, J.A.; ANDERSON, D.C. Treatment of Paget's disease of bone. *Clin. Endocr.*, 32: 507-518, 1990.

- 30.CHARLES, P. et al. Estimation of bone turnover evaluated by ^{47}Ca -kinetics. *J. clin. Invest.*, 76: 2254-2258, 1985.
- 31.CHRISTENSEN, J.H.; KRISTIANSEN, J.H. Combination therapy with pamidronate and calcitonin in hypercalcemic crisis caused by primary hyperparathyroidism. *Ugeskr. Laeg.*, 154: 3341-3342, 1992.
- 32.CIVITELLI, R. et al. Bone turnover in post menopausal osteoporosis. *J. clin. Invest.*, 82: 1268-1274, 1988.
- 33.COCHRAN, M. et al. Renal effects of calcitonin. *Br. med. J.*, 1: 135-137, 1970.
- 34.COPP, D.H. et al. Evidence for calcitonin - a new hormone from the parathyroid that lowers blood calcium. *Endocrinology*, 70: 638-649, 1962.
35. _____, COCKCROFT, D.W.; KUEH, Y. Calcitonin from ultimobranchial glands of dogfish and chickens. *Science*, 158: 924-925, 1967.
- 36.CORMACK, D.H. Osso. In: _____. *Histologia*. 9. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1991a. cap.12, p. 216-251.
37. _____, Tecido Mielóide. In: _____. *Histologia*. 9.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1991b. cap.9, p.170-174.

38. CRANIN, A.N. *Endosteal implants in a patient with corticosteroid dependence. J. oral Implant., 17: 414-417, 1991.*
39. CRUESS, R.L. *Osteonecrosis of bone. Currents concepts as to etiology and pathogenesis. Clin. Orthop., 208: 30-39, 1986.*
40. DAO, T.T.T. et al. *Is osteoporosis a risk factor for osseointegration for dental implants? Int. J. maxillofac. Impl., 8: 137-144, 1993.*
41. DEL RIO, A. et al. *Calcitonin induced hypocalcemia as a possible index of osteoclastic activity in patients with chronic renal failure. Nephron, 47: 241-245, 1987.*
42. FANCONI, S. et al. *Cranio-metaphyseal dysplasia with increased bone turnover and secondary hyperparathyroidism: therapeutic effect of calcitonin. J. Pediat., 112: 587-591, 1988.*
43. FELDMAN, R.S.; KRIEGER, N.S.; TASHJIAN Jr., A.H. *Effects of parathyroid hormone and calcitonin on osteoclast formation in vitro. Endocrinology, 107: 1137-1143, 1980.*
44. FOLDES, J. et al. *Medical treatment of primary hyperparathyroidism: effects on parathormone and vitamine D metabolites. Israel J. med. Sci., 23: 1148-1151, 1987.*
45. FOSTER, G.V. et al. *Effect of thyrocalcitonin on bone. Lancet, Dec: 1428-1431, 1966.*

- 46.FOSTER, G.V. et al. *Thyroid origin of calcitonin. Nature, 202: 1303-1305, 1964.*
- 47.FRIBERG, B. *Treatment with dental implants in patient with severe osteoporosis: a case report. Int. J. Periodont. Rest. Dent., 14: 349-353, 1994.*
- 48.FRIEDMAN, J. et al. *Responses of fetal rat bone to thyrocalcitonin in tissue culture. Endocrinology, 82: 149-156, 1968.*
49. _____, RAISZ, L.G. *Thyrocalcitonin: inhibitor of bone resorption in tissue culture. Science, 150: 1465-1467, 1965.*
- 50.FROST, H.M. *Mathematical elements of bone remodelling. Apud VAN, T.P., VIGNERY, A., BARON, R. Cellular kinetics of the bone remodelling sequence in the rat. Anat. Rec., 202: 445-451, 1982.*
- 51.GAGEL, R.F.; LOGAN, C.; MALLETTE, L.E. *Treatment of Paget's disease of bone with salmon calcitonin nasal spray. J. Am. Geriat. Soc., 36: 1011-1014, 1988.*
- 52.GALANTE, L. et al. *Effect of calcitonin on vitamin D metabolism. Nature, 238: 271-273, 1972.*
- 53.GENNARI, C. et al. *Side effects of synthetic salmon and human calcitonin. Lancet, 594-595, 1983.*

54. GLAJCHEN, N. et al. *The effect of high-dose salmon calcitonin on bone mineral metabolism in the normal rats. Calcif. tissue int., 46: 28-32, 1990.*
55. GONZÁLEZ, D. et al. *Comparasion of the acute effect of the intra-nasal and intra-muscular administration of salmon calcitonin in Paget's disease. Calcif. tissue int., 41: 313-315, 1987.*
56. _____, GHIRINGHELL, G.; MAUTALEN, C. *Acute antiosteoclastic effect of salmon calcitonin in osteoporotic women. Calcif. tissue int., 38: 71-75, 1986.*
57. GRAUER, A.; LUNGHALL, S.; RAUE, F. *Formation of neutralizing antibodies after treatment with human calcitonin. Am. J. med., 95: 439-442, 1993.*
58. GRILL, V.; MARTIN, T.J. *Metabolic bone diseases. Med. J. Aust., 163: 38-41, 1995.*
59. GROSS, U.M. *Biocompatibility : the interaction of biomaterials and host response. J. dent. Educ., 52: 798-803, 1988.*
60. HAM, A.N. Osso. In: _____. *Histologia. 7. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan,. cap.15, p.318-376, 1977.*
61. HAMILTON, C.R. *Effects of synthetic salmon calcitonin in patients with Paget's disease of bone. Am. J. med., 56: 315-322, 1974.*

62. HANSON, H.A., ALBREKTSSON, T., BRANEMARK, P.I. *Structural aspects of the interface between tissue and titanium implants. J. prosth. Dent.*, 50: 108-113, 1983.
63. HERSCHFUS, L. *Histopathologic findings on vitallium implants in dogs. J. prosth. Dent.*, 4: 413-419, 1954 .
64. HIRSCH, P.F.; VOELKEL, E.F.; MUNSON, P.L. *Thyrocalcitonin: hypocalcemic, hypophosphatemic principle of the thyroid gland. Science*, 146: 412-413, 1964.
65. HODOSH, M., et.al. *Implants of acrylic teeth in human beings and experimental animals. Oral Surg.*, 18: 569-579, 1964.
66. _____, et.al. *Periodontal tissue acceptance of plastic tooth implants in primates J. Am. dent. Ass.* 70.: 362-371, 1965.
67. _____, et.al. *Plastic tooth implants with root channels and osseous bridges. Oral Surg.*, 24: 831-836, 1967.
68. 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.*, 60: 346-355, 1974.
69. ISHII, J. et al. *Salmon calcitonin induces pituitary tumor in rats. Endoc. Jap.*, 38: 705-709, 1991.

70. IZUCA, T., MILLER, S.C., MARKS JUNIOR, S.C. *Alveolar bone remodelling after tooth extraction in normal and osteopetrotics (ia) rats. J. oral Path. Med., 21: 150-155, 1992.*
71. JOHANSSON, C., et.al. *Ultrastructural differences of the interface zone between bone and Ti 6Al 4V or commercially pure titanium. J. Biomed. Engng, 11: 3-8, 1989.*
72. JUNQUEIRA, L.C., CARNEIRO, J. *Tecido Ósseo. In: _____, _____. Histologia básica. 3. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, cap.8, p.132-155, 1974.*
73. KALLIO, D.M.; GARANT, P.R.; MINKIN, C. *Ultrastructural effects of calcitonin on osteoclasts in tissue culture. J. Ultrastruct. Res., 39: 205-216, 1972.*
74. KARACHALIOS, T. et al. *Does calcitonin affect the secondary osteoporosis under the materials of internal fixation of fractures? In: CHRISTIANSEN, C.; OVERGAARD, K. Osteoporosis. 3rd International Symposium on Osteoporosis. Copenhagen: Osteopress ApS; 3: 1665-1666, 1990.*
75. KLEIN, L. et al. *Correlation of urinary hydroxyproline, serum alkaline phosphatase and skeletal calcium turnover. Metabolism, 13: 272-284, 1964.*

76. KRANE, S.M. et al. *Acute effects of calcitonin on bone formation in man. Metabolism*, 22: 51-58, 1973.
77. KRIBBS, P.J. *Comparasion of mandibular bone in normal and osteoporotic women. J. prosth. Dent.*, 63: 218-222, 1990.
78. _____., et al. *Relationships between mandibular and skeletal bone in a osteoporotic population. J. prosth. Dent.*, 62: 703-707, 1989.
79. KÜBLER, N. et al. *The effect of high parathyroid hormone concentrations on calcitonin in patients with primary hyperparathyroidism. Exp. clin. Endocr.*, 90: 324-330, 1987.
80. KUMAR, M.A. et al. *A biological assay for calcitonin. J. Endocr.*, 33: 469-475, 1965.
81. _____., et al. *Further evidence for calcitonin. a rapid-acting hormone wich lowers plasma calcium. Lancet*, 7: 480-482, 1963.
82. KUROSE, H. et al. *Intra-nasal absorption of salmon calcitonin. Calcif. tissue int.*, 41: 249-251, 1987.
83. LEVY, F. et al. *Formation of neutralizing antibodies during intranasal synthetic salmon calcitonin treatment of Paget's disease. J. clin. Endocr. Metab.*, 67: 541-545, 1988.

- 84.LINDSTROM, J, BRANEMARK, P.I., ALBREKTSSON, T.
Mandibular reconstruction using the preformed autologous bone graft. Scand. J. Plast. reconstr. Surg., 15: 29-38, 1981.
- 85.Lo CASCIO, V.; ROSSINI, M.; BERTOLDO, F. *The medical treatment of primary hyperparathyroidism. Recent Prog. Med., 84: 287-295, 1993.*
- 86.LYRITIS, G.P. et al. *Analgesic effect of salmon calcitonin on osteoporotic vertebral fractures: a double-blind placebo-controlled clinical study. Calcif. tissue int., 49: 369-372, 1991.*
- 87.Mc DONALD, B.R. et al. *Formation of multinucleated cells that respond to osteotropic hormones in long term human bone marrow cultures. Endocrinology, 120: 2326-2333, 1987.*
- 88.MALLUCHE, H.H. et al. *Endogenous calcitonin does not protect against hyperparathyroidism bone disease in renal failure. Miner. Electrolyte Metab., 12: 113-118, 1986.*
- 89.MARKS, S.C., POPOFF, S.N. *Bone cell biology: the regulation of development, structure, and function in the skeleton. Am. J. Anat., 183: 1-44, 1988.*
- 90.MASON, M.E. et al. *Mandibular fractures through endosseous cylinder implants. J. oral Maxillofac. Impl., 48: 311-317, 1990.*

91. MATUKAS, V.J. *Medical risks associated with dental implants. J. dent. Educ.*, **52**: 745-747, 1988.
92. MEGHJI, S. *Bone remodelling. Br. dent. J.*, **172**: 235-242, 1992.
93. MISCH, C. *Rationale for implants. In: _____ . Contemporary implant dentistry. St. Louis: Mosby, cap. 1 p. 03-17, 1993.*
94. MUFF, R. et al. *Efficacy of intra-nasal human calcitonin in patients with Paget's disease refractory to salmon calcitonin. Am. J. Med.* **89**: 181-184, 1990.
95. MULDER, H. et al. *Influence of pharmacological doses of calcitonin on β_2 microglobulin concentration. Calcif. tissue int. ; 37: 367-371, 1985.*
96. NAERT, I., et.al. *A six year prosthodontic study of 509 consecutively inserted implants for the treatment of partial edentulism. J. prosth. Dent.*, **67**: 236-245, 1992.
97. NOCITI JR., F.H.; BOZZO, L.; SALLUM, A.W. *Titanium implants in rabbit's femur: histological and radiographical evaluation. J. dent. Res.*, **74**: 786 [abst. 103], 1995.
98. NODA, K.; KUWARA, Y. *The occurrence of mitochondrial variations including large mitochondria in osteoclasts following calcitonin treatment. J. Electron Microsc.*, **42**: 218-226, 1993.

- 99.PATEL, S.; LYOOUS, A.R.; HOSKING, D.J. *Drugs used in the treatment of metabolic bone disease. **Drugs**, 46: 594-617, 1993.*
- 100.PONTIROLI, A.E. et al. *Intra-nasal and intra-muscular human calcitonin in female osteoporosis and in Paget's disease of bones. a pilot study. **J. Endocr. Invest.**, 14: 47-51, 1991.*
101. _____., ALBERETO, M; POZZA, G. *Intranasal calcitonin and plasma calcium concentrations in normal subjects. **Br. med. J.**, 290: 1390-1391, 1985.*
- 102.PROCKOP, D.J.; KIVIRIKKO, K.I. *Relationship of hydroxyproline excretion in urine to collagen metabolism. **Ann intern. Med.**, 66: 1243-1266, 1967.*
- 103.REGINSTER, J.Y. *Effect of calcitonin on bone mass and fracture rates. **Am. J. Med.**, 91 (suppl. 5B): 195-225, 1991.*
104. _____., et al. *Endogenous production of specific antibodies does not decrease hypocalcemic response to calcitonin in young rabbits. **Calcif. tissue int.**, 50: 518-520, 1992.*
105. _____., et al. *Influence of specific anti-salmon calcitonin antibodies on biological effectiveness of nasal salmon calcitonin in Paget's disease of bone. **Scand. J. Rheumatol.**, 19: 83-86, 1990a.*

106. REGINSTER, J.Y. et al. *The effect of salmon calcitonin on blood-ionized calcium in the presence of anti-salmon calcitonin antibodies in young rabbits. Curr. ther. Res., 47: 1063-1072, 1990b.*
107. RICHELSON, L.S. et al. *Relative contributions of aging and estrogen deficiency to post menopausal bone loss. New Engl. J. Med., 311: 1273-1275, 1984.*
108. ROBERTS, W.E. *Bone tissue interface. J. dent. Educ.; 52: 804-809, 1988.*
109. _____, et al. *Osseus adaptation to continous loading of rigid endosseous implants. Am. J. Orthod., 86: 95-111, 1984.*
110. _____; GARETO, L.P.; BREZNIAK, N. *Bone physiology and metabolism. In: MISCH, C. Contemporary implant dentistry. St. Louis: Mosby, cap. p. 327-353, 1993.*
111. SANDERSON, P.H.; MARSHALL, F.; WILSON, R.E. *J. Clin. Invest.; 39: 662, 1960. APUT in: COPP, D.H. et al. Evidence for calcitonin, a new hormone from parathyroid that lowers blood calcium. Endocrinology, 70: 638-649, 1962.*
112. SATOMI, K., et.al. *Bone-implant interface strutures after non-tapping and tapping insertion of screw type titanium alloy endosseous implants. J. prosth. Dent., 59: 339-342, 1988.*

- 113.SCHAIFF, R.A.B.; HALL, T.J.; BAR, R.S. *Medical treatment of hypercalcemia. Clin. Pharm., 08: 108-121, 1989.*
- 114.SCHWEIGER, J.M. *Titanium implants in irradiated dog mandibles. J. prosth. Dent., 62: 201-205, 1989.*
- 115.SELA, J., BAB, I. *The mechanism of "primary mineralization" in the reaction of bone to injury and administration of implant. J. Biomed Mater. Res., 19: 225-231, 1985.*
- 116.SHULMAN, L.B. *Surgical considerations in implant dentistry. J. dent. Educ., 52: 712-720, 1988.*
- 117.SMITH, R.A., et.al. *Placemnt of a endosseous implant in a growing child with ectodermal dysplasia. Oral Surg., 75: 669-673, 1993.*
- 118.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., 61: 217-223, 1989.*
- 119.STEINER, M.; RAMP, W.K. *Endosseous dental implants and the gluco-corticoid dependent patient. J. oral Impl., 16: 211-217, 1990.*

120. 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., 25: 467-472, 1939.*
121. SULLIVAN, E.J. *Fundamentals of the implant denture. J. prosth. Dent., 2: 49-50, 1952.*
122. TABOLLI, S. et al. *Basal and stimulated calcitonin secretion in primary hyperparathyroidism before and after parathyroidectomy. Hormone Res. 23: 142-146, 1986.*
123. THAMSBORG, G. et al. *Acute effects of salmon nasal calcitonin on calcium and bone metabolism. Calcif. tissue int., 53: 232-236, 1993.*
124. _____, et al. *Circulating levels of calciotropics hormones during treatment with nasal salmon calcitonin. Acta endocr., 125: 127-131, 1991a.*
125. _____, et al. *Effect of different doses of nasal salmon calcitonin on bone mass. Calcif. tissue int.; 48: 302-307, 1991b.*
126. TIEGS, R.D. et al. *Plasma calcitonin in primary hyperparathyroidism: failure of C-cell response to sustained hypercalcemia. J. clin. Endocr. Metab., 63: 785-788, 1986.*
127. TOMITA, T.; MILLARD, D.M. *C-cell hyperplasia in secondary hyperparathyroidism. Histopathology, 21: 469-474, 1992.*

128. TORRING, O.; BUCHT, E.; SJÖBERG, H.E. Decreased plasma calcitonin response to a calcium clamp in primary hyperparathyroidism. *Acta endocr.*, **108**: 372-376, 1985.
129. VAN, P.T., VIGNERY, A., BARON, R. Cellular kinetics of the bone remodelling sequence in the rat. *Anat. Rec.*, **202**: 445-451, 1982.
130. WARREN, H.B. et al. Regulation of calciotropic hormones "in vivo" in the New Zealand white rabbit. *Endocrinology*, **125**: 2683-2690, 1989.
131. WEINLAENDER, M. Bone growth around dental implants. *Dent. Clin. N. Am.*, **35**: 585-601, 1991.
132. 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.*, **13**: 467-487, 1987.
133. WEISS, C.M. Short- and long-term bone maintenance surrounding fibro-osteal and osteal integrated dental implants. *J. oral Impl.*, **16**: 12-19, 1990.
134. WEISS, R.E. et al. Calcitonin stimulates bone formation when administered prior to initiation of osteogenesis. *J. clin. Invest.*; **68**: 815-818, 1981.

135. WHITSON, S.M. Osso. In: TEN CATE, A.R. *Histologia bucal*. 2. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan,. cap.8, p.95-112, 1988.
136. WHYTE, M.P.; DANIELS, E.H.; MURPHY, W.A. Osteolytic Paget's bone disease in a young man. *Am. J. Med.* , 78: 326-332, 1985.
137. WIENS, J.P. The use of osseointegrated implants in the treatment of patients with trauma. *J. prosth. Dent.* , 67: 670-678, 1992.
138. WOODHOUSE, N.J.Y. et al. The Lancet; 1139, 1971. APUT in: GALANTE, L. et al. Effect of calcitonin on vitamin D metabolism. *Nature*, 238: 271-273, 1972.
139. WORTHINGTON, P. Current implant usage. *J. dent. Educ.*, 52: 692-695, 1988.
140. ZAIDI, M. et al. Osteoclast function and its control. *Exp. Physiol.*, 78: 721-739, 1993.
141. ZARB, G.A., SCHMITT, A. The longitudinal clinical effectiveness of osseointegrated dental implants: the Toronto study. Part I: Surgical results. *J. prosth. Dent.*, 63: 451-457, 1990.
142. ZIEGLER, R.; DELLING, G. Effect of calcitonin on the regeneration of a circumscribed bone defect. *Acta Endocrinologica*; 69: 497-506, 1972.