

**UNIVERSIDADE DE SANTO AMARO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM IMPLANTODONTIA**

MARIA APARECIDA CONSTANTINO NASCIMENTO PAGIORO

**ANÁLISE DA INFLUÊNCIA DA APLICAÇÃO TÓPICA DO CLORETO DE
ESTRÔNCIO, NA FORÇA DE REMOÇÃO DE IMPLANTES INSTALADOS
EM TÍBIAS DE COELHOS**

**SÃO PAULO
2007**

MARIA APARECIDA CONSTANTINO NASCIMENTO PAGIORO

**ANÁLISE DA INFLUÊNCIA DA APLICAÇÃO TÓPICA DO CLORETO DE
ESTRÔNCIO, NA FORÇA DE REMOÇÃO DE IMPLANTES INSTALADOS
EM TÍBIAS DE COELHOS.**

Dissertação apresentada para obtenção do
Título de Mestre em Implantodontia, pelo
Programa de Pós-Graduação em
Implantodontia, da Universidade de Santo
Amaro, sob a orientação do Prof. Dr. Wilson
Roberto Sendyk

SÃO PAULO
2007

**Ficha Catalográfica elaborada pela
Biblioteca Dr. Milton Soldani Afonso – Campus I**

M831a Pagioro, Maria Aparecida Constantino Nascimento
Análise da influência da aplicação tópica do cloreto de estrôncio, na
força de remoção de implantes instalados em tíbias de coelhos./
Maria Aparecida Constantino Nascimento Pagioro. Orientação: Prof.
Dr. Wilson Roberto Sendyk – São Paulo: 2007.
69p.

Dissertação (Mestrado). Área de Concentração em
Implantodontia. Faculdade de Odontologia da Universidade de
Santo Amaro.

1. Estrôncio 2. Implantes Dentários. 3. Força de Remoção.
4. Título.

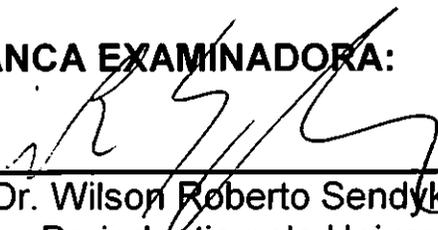
MARIA APARECIDA CONSTANTINO NASCIMENTO PAGIORO

ANÁLISE DA INFLUÊNCIA DA APLICAÇÃO TÓPICA DO CLORETO DE ESTRÔNCIO, NA FORÇA DE REMOÇÃO DE IMPLANTES INSTALADOS EM TÍBIAS DE COELHOS.

Dissertação apresentada para obtenção do Título de Mestre em Implantodontia, pelo Programa de Pós-Graduação em Implantodontia, da Universidade de Santo Amaro, sob a orientação do Prof. Dr. Wilson Roberto Sendyk

Data de Aprovação: ____/____/____

BANCA EXAMINADORA:



Prof. Dr. Wilson Roberto Sendyk
Professor Livre Docente em Periodontia pela Universidade de São Paulo

Profa. Dra. Marise Lazaretti Castro
Doutora em Endocrinologia e Docente pela Universidade Federal de São Paulo

Profa. Dra. Marina Clemente Conde
Doutora e Mestre em Periodontia pela Universidade de São Paulo

CONCEITO FINAL: _____

A Deus, pelo existir; pela oportunidade e o privilégio de poder aprender, evoluir e servir melhor ao próximo.

Ao meu marido Vitor, companheiro de todos os momentos, pelo exemplo de fortaleza, tenacidade e fé; grata pelo incentivo apoio e paciência ao longo desta jornada.

Aos meus filhos, Pedro e Valentina pela minha ausência, que tentei transformar em bom exemplo, pois só através do conhecimento que nos tornamos melhores e livres.

Aos meus pais, Nilson em meu coração para sempre, e Maria José; por terem me conduzido com amor e muita dedicação por todos estes anos, e que com seus exemplos na vida deixam-me a maior herança que um ser humano pode ter e levar consigo, que é o de Ser, pois o ter é efêmero.

AGRADECIMENTOS

À Faculdade de Odontologia da Universidade de Santo Amaro, instituição pela qual me graduei em 1982, e que me acolheu novamente para a conclusão de mais uma etapa importante da minha vida.

Ao Prof. Dr. Wilson Roberto Sendyk, coordenador deste conceituado curso de Mestrado em Implantodontia da Universidade de Santo Amaro, pela oportunidade de participação e também por sua brilhante orientação, conduzindo-me de forma magistral para que eu realizasse esta Dissertação de Mestrado.

Ao Prof. Dr. Alfredo Gromatzky por suas orientações e amizade. A todos os professores das disciplinas do curso de Mestrado em Implantodontia da Universidade de Santo Amaro, que com seus ensinamentos, contribuíram de forma imensurável para o meu crescimento profissional.

A Profa. Dra. Fátima Faraco Schwed que colaborou como co-orientadora desta Dissertação.

Aos profissionais da Faculdade de Veterinária da Universidade de Santo Amaro, em especial a Profa. Andréa Barbosa de Azevedo, pelo apoio constante na realização dos experimentos.

Aos amigos e colegas de turma, pela amizade, companheirismo e também pela oportunidade única de poder compartilhar momentos inesquecíveis durante a realização deste curso. Aos colegas Luiz Antonio Mazzucchelli Cosmo, André Antonio Pelegrine e Alexandre Alves Pinheiro Silva, pela colaboração decisiva na realização dos experimentos.

Ao Prof. Dr. Nelson Villa pelo apoio e incentivo.

A Profa. Dra. Maria Cristina Ferreira de Camargo, Camargo Miori e Dr. João Luiz Camargo França, pelo apoio incondicional, prova de grande amizade e apreço.

Ao Prof. Dr. Aziz Constantino da Intra-Lock, que com seu apoio e confiança, também tornou possível a realização deste trabalho.

À Biblioteca da Universidade de Santo Amaro, em especial à Luciana Cristina Costa Marangoni pelo profissionalismo e dedicação.

A Juliana de Oliveira, secretária da Pós-Graduação da Universidade de Santo Amaro, pela ajuda eficiência e amizade.

RESUMO

O objetivo deste trabalho foi avaliar, com o uso de um torquímetro calibrado (TOHNICHI®), a influência da aplicação tópica do cloreto de estrôncio 2M na força de remoção de implantes instalados em tíbias de coelhos. Doze coelhos fêmeas da raça *New Zealand*, com peso variando entre 3,0 e 3,5 kg, e idade entre 10 a 11 meses, receberam em suas tíbias dois implantes (3,75mm x 10,0mm). Os implantes foram instalados com o auxílio de um torquímetro, aplicando-se força de torque inicial de 20 N. Foram realizadas 12 cirurgias e instalados 24 implantes. O experimento ficou dividido em 2 grupos. Grupo A: 6 animais e 12 implantes removidos aos 28 dias. Grupo B: 6 animais e 12 implantes removidos aos 56 dias. Cada um dos coelhos recebeu 2 implantes, e em um dos alvéolos cirúrgicos foi aplicado cloreto de estrôncio a 2M (gel) antes da sua instalação, e no alvéolo adjacente apenas o implante. Aos 28 e 56 dias os coelhos foram sacrificados, seus implantes retirados, e com o auxílio do torquímetro, as forças de remoções foram registradas e analisadas estatisticamente. Os resultados obtidos foram: Grupo A controle 28 dias: $27,33 \pm 4,37$ N.cm; Grupo A1 estrôncio 28 dias: $30,17 \pm 6,18$ N.cm; Grupo B controle 56 dias: $26,17 \pm 1,72$ N.cm; Grupo B1 estrôncio 56 dias: $26,67 \pm 2,50$ N.cm. Os resultados estatísticos mostraram que no Grupo A (28 dias), os alvéolos que receberam cloreto de estrôncio apresentaram valores maiores de força de remoção dos implantes, comparados com os alvéolos controle; porém no Grupo B (56 dias) não houve diferença estatisticamente significativa entre os alvéolos controle e teste. Estes resultados nos levam a acreditar que o cloreto de estrôncio acelerou o processo inicial de regeneração óssea aos 28 dias, porém não houve ação do referido fármaco na interface implante-osso aos 56 dias.

Palavras-chave: Estrôncio, implantes dentários, força de remoção

ABSTRACT

The aim of the present study was to analyse the influence of the topical application of the strontium chloride (2M) in removal torque force of implants placed in rabbits's tibias with the use of calibrated torque gauge. Twelve *New Zealand* female rabbits, with weight of 3,0 to 3,5 Kg and ten to eleven months received in their tibias two dental implants (3,75mm x 10,0mm). The implants were applied with the aid of torque gauge, with an initial force of 20 N. A total of 12 surgeries were performed and 24 implants were placed. The experiment was divided in two groups. Group A: six animals and 12 implants removed after 28 days. Group B: six animals and 12 implants removed after 56 days. Each one of the 12 rabbits received 2 implants, and into the one surgical cavity were topically applied 2M gel chloride strontium (test) before your placement. Into the other surgical cavity there was the implant without the drug. After 28 and 56 days the rabbits were sacrificed, and the implants were removed with aid the torque gauge. The results were: Group A control 28 days: $27,33 \pm 4,37$ N.cm; Group A1 strontium 28 days: $30,17 \pm 6,18$ N.cm; Group B control 56 days: $26,17 \pm 1,72$ N.cm; Group B1 strontium 56 days: $26,67 \pm 2,50$ N.cm. The statistics results showed that in the Group A (28 days) the surgical cavities that received the strontium chloride (2M) presented higher values than the control surgical sites. Therefore in the Group B there were no significant differences statistically between test and control sites. These results suggest that strontium chloride 2M in topical application in implants sites, may stimulate bone healing time process.

Key words: Strontium; dental implants; removal torque force.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1: Anestesia local.....	44
Figura 2: Antissepsia.....	44
Figura 3: Incisão.....	45
Figura 4: Divulsão.....	45
Figura 5: Perfuração.....	46
Figura 6: Alvéolos cirúrgicos.....	46
Figura 7: Aplicação do estrôncio.....	47
Figura 8: Implantes instalados.....	470
Figuras 9 e 10: Suturas.....	48
Figura 11: Reabertura cirúrgica dos Implantes.....	49
Figura 12: Remoção da Tíbia.....	49
Figura 13: Medição da força de remoção dos implantes.....	50
Figura 14: Análise da força de remoção dos implantes, precedidos ou não da aplicação tópica do cloreto de estrôncio, aos 28 e 56 dias.....	56

LISTA DE QUADROS

Quadro 1: Resumo do Experimento.....	43
Quadro 2: Força de remoção dos implantes em N.cm, aos 28 dias.....	51
Quadro 3: Força de remoção dos implantes em N.cm, aos 56 dias.....	51

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Análise da força de remoção dos implantes nos Grupos A e B (Teste <i>t</i> duas amostras presumindo variâncias equivalentes).....	52
Tabela 2: Análise da força de remoção dos implantes nos Grupos A e A1 (Teste <i>t</i> , duas amostras presumindo variâncias equivalentes).....	53
Tabela 3: Análise da força de remoção dos implantes nos Grupos A e B1 (Teste <i>t</i> , duas amostras presumindo variâncias equivalentes).....	53
Tabela 4: Análise da força de remoção implantes nos Grupos A1 e B (Teste <i>t</i> duas amostras presumindo variâncias equivalentes).....	54
Tabela 5: Análise da força de remoção dos implantes nos Grupos B1 e B (Teste <i>t</i> duas amostras presumindo variâncias equivalentes).....	54
Tabela 6: Análise da força de remoção dos implantes nos Grupos B e B1 (Teste <i>t</i> duas amostras presumindo variâncias equivalentes).....	55

LISTA DE SIGLAS, ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

BMP:	proteína morfogenética óssea
Ca:	cálcio
CaR:	receptor celular para o cálcio
COBEA:	Colégio Brasileiro de Experimentação Animal
DNA:	ácido desoxi-ribonuclêico
μM:	micromolar
M:	molar
mM:	milimolar
MDGF:	fator de crescimento derivado de macrófagos
N.cm:	Newton vezes centímetro
PDGF:	fator de crescimento derivado de plaquetas
PTH:	paratormônio
Sr:	estrôncio
TGFβ:	fator de crescimento beta
UNISA:	Universidade de Santo Amaro
UNITOX:	Laboratório Universitário de Análises Toxicológicas

SUMÁRIO

RESUMO

ABSTRACT

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

LISTA DE QUADROS

LISTA DE TABELAS

LISTA DE ABREVIATURAS

1 INTRODUÇÃO.....	13
2 REVISÃO DA LITERATURA.....	16
2.1 Histofisiologia do tecido ósseo.....	16
2.2 Implantes dentais.....	22
2.3 Pesquisas com substâncias que estimulam a atividade dos osteoblastos.....	25
2.3.1 Alendronato.....	25
2.3.2 Estatinas	26
2.3.3 Hormônio Paratireoideano Humano Recombinante (Teriparatida)..	27
2.3.4 Estrôncio.....	28
3 PROPOSIÇÃO.....	38
4 MATERIAL E MÉTODO.....	39
4.1 Seleção de animais.....	39
4.2 Material.....	40
4.2.1 Material Permanente.....	40
4.2.2 Material de Consumo.....	40
4.2.3 Drogas Utilizadas.....	41
4.3 Método.....	41
4.3.1 Preparo dos Animais.....	41
4.3.2 Metodologia Cirúrgica.....	42
4.3.3 Dinâmica do experimento.....	43
4.3.4 Seqüência Fotográfica de Instalação dos Implantes.....	44

4.3.5 Seqüência Fotográfica da Reabertura dos Implantes.....	49
4.4 Método Estatístico.....	51
5 RESULTADOS.....	51
5.1 Análise estatística.....	52
6 DISCUSSÃO.....	57
7 CONCLUSÕES	60
REFERENCIAS.....	61
ANEXOS.....	68

**UNIVERSIDADE DE SANTO AMARO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM IMPLANTODONTIA**

MARIA APARECIDA CONSTANTINO NASCIMENTO PAGIORO

**ANÁLISE DA INFLUÊNCIA DA APLICAÇÃO TÓPICA DO CLORETO DE
ESTRÔNCIO, NA FORÇA DE REMOÇÃO DE IMPLANTES INSTALADOS
EM TÍBIAS DE COELHOS**

**SÃO PAULO
2007**

1 INTRODUÇÃO

O advento dos implantes osseointegráveis desenvolvido pelo professor Branemark há mais de 40 anos revolucionou o universo odontológico. As descobertas científicas de sua autoria mostraram que o tecido ósseo poderia aderir-se íntima e permanentemente à superfície de um implante em função, modificando a abordagem da reabilitação oral e otimizando, desta forma, os seus resultados, na medida que os consagrava através da osseointegração. Segundo registros, alguns anos após esse pioneirismo, os implantes osseointegráveis acumularam taxas de 99% de sucesso. (LINDQUIST; CARLSSON; JEMT, 1996).

O aumento da longevidade da população, o bem estar e a melhoria da qualidade de vida têm sido objeto de investigação nas duas últimas décadas, sendo a meta dos tratamentos médicos e odontológicos a curto e a longo prazos (INGLEHART; BAGRAMIAN, 2002). Diante disso, a procura dos pacientes idosos nas clínicas odontológicas vem aumentando nos últimos anos.

No entanto, o envelhecimento pode trazer alguns distúrbios do metabolismo ósseo, como por exemplo a osteoporose, que acomete quase um terço da população após os 60 anos, atingindo duas vezes mais o sexo feminino, e podendo apresentar comprometimento micro-estrutural do tecido ósseo e elevada taxa de susceptibilidade a fraturas e redução da massa óssea, caracterizando assim um osso de baixa qualidade, segundo a classificação de Lekholm e Zarb (1985).

Assim sendo, vários estudos vêm sendo realizados com substâncias farmacológicas que podem ajudar na formação, reabsorção e remodelação do tecido ósseo, tais como as Proteínas Ósseas Morfogenéticas (BMPs) (WIKESJO et al., 1999), o alendronato, que age como inibidor da reabsorção óssea (MERAW; REEVE, 1999), as estatinas que provocam um aumento da densidade óssea (MANGUEIRA, 2005) e mais recentemente o íon estrôncio, que à semelhança do íon cálcio favorece o aumento do volume ósseo trabecular, ao aumento da superfície osteoblástica, enquanto imprime uma redução no número de osteoclastos (FARIA, 2006; NIELSEN, 2004).

O estrôncio foi descoberto por Sir Humphry Davy, na Inglaterra, em 1808. É um dos metais alcalinos terrosos; sua coloração é amarelo-prateada, tem consistência macia e é maleável. Pertence aos elementos do grupo 2 da tabela periódica, junto com o cálcio e o magnésio, e forma cátions bivalentes nos fluidos biológicos (MENDELEYEV, 2006).

O sal de estrôncio, na forma de cloreto, parece agir como uma substância atrativa de osteoblastos e um bloqueador da replicação e função de osteoclastos, funções essas que podem ser explicadas pela ativação de receptores de Ca. O cloreto de estrôncio atua, também, obstruindo os túbulos dentinários, criando uma barreira impermeável. Devido à sua afinidade com tecidos calcificados, estimula a formação de dentina reparadora e diminui a hipersensibilidade dentinária (TAVARES, 2000).

Fuster et al. (2000) relataram as primeiras tentativas de uso de radioisótopos beta-emissores no tratamento de metástases ósseas, com cálcio e estrôncio. Atualmente o Cloreto de Estrôncio-89 ($^{89}\text{SrCl}$) é um dos principais radioisótopos utilizados com esta aplicação clínica, que está aprovado para comercialização internacional. O ^{89}Sr é quimicamente similar (análogo) ao cálcio e é biodistribuído para dentro do esqueleto, que normalmente metaboliza o cálcio para formar o novo osso.

Estudos vêm demonstrando que o cloreto de estrôncio pode também ser usado como agente ativador em procedimentos de clonagem bovina, e esta ativação está associada à enzima ionomicina. O seu uso aumenta a capacidade de desenvolvimento dos embriões (*in vitro*), pois segundo os pesquisadores, essa droga deixa a ativação mais próxima da fisiológica (YAMAZAKI et al., 2005).

O cloreto de estrôncio tem sido objeto de muitos estudos na endocrinologia médica, principalmente no que diz respeito à alteração do metabolismo ósseo, especificamente ligado a osteoporose. Na literatura odontológica, o cloreto de estrôncio vem sendo pesquisado e utilizado em tratamentos de sensibilidade dentinária, entretanto, no que se refere ao emprego desta substância em implantodontia, a literatura se mostra escassa (MARIE, 2005, 2006, 2007; MARIE et al., 2001).

Diante das constatações científicas, em que pudemos observar a eficácia terapêutica do cloreto de estrôncio em várias áreas biológicas, eficácia essa decorrente principalmente de sua afinidade ao tecido ósseo, motivou-nos e propusemo-nos a

realizar um estudo experimental, em modelo biológico, utilizando justamente implantes osseointegráveis, associados ao cloreto de estrôncio 2M, com a finalidade de avaliar a ação desta substância, na interface implante-osso, através da análise da força empregada, quando da remoção dos implantes instalados em tibia de coelhos.

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 HISTOFISIOLOGIA DO TECIDO ÓSSEO

Segundo Roberts et al. (1987) o esqueleto adulto funciona em um estado dinâmico e está constantemente sendo renovado pelas ações coordenadas dos osteoblastos e osteoclastos. Os ossos formam um tecido vivo que atende a duas funções básicas primárias: suporte estrutural e metabolismo do cálcio; e ainda, já que constituem o esqueleto, conferem a morfologia geral do corpo humano, protegendo e suportando órgãos viscerais e servindo de ancoradouro para as inserções de tendões musculares, o que proporciona flexibilidade ao corpo, além de serem importantes na manutenção da homeostase e reserva de minerais (CALVO; EYRE; GUNDBERG, 1996).

A matriz óssea é composta de uma complexa trama de fibras colágenas impregnadas de sais minerais que incluem o fosfato de cálcio (85%), carbonato de cálcio (10%), e uma pequena parte de cálcio fluoretado e magnésio fluoretado (5%). Os minerais no osso estão presentes primariamente sob a forma de hidroxiapatita; também contém pequenas quantidades de proteínas não colágenas envolvidas nesta matriz mineral, incluindo ainda toda a família de BMPs. Excursionando através deste tecido encontramos uma rica rede vascular que promove a perfusão celular, bem como a rede nervosa (DALEN; OLSSON, 1974).

Em humanos a massa óssea atinge o nível máximo aproximadamente dez anos após o final do crescimento linear. Este nível normalmente se mantém constante pela ação contínua do processo de deposição e reabsorção óssea do esqueleto. Por volta da quarta década de vida a massa óssea começa gradualmente a diminuir. Aos oitenta anos, ambos os sexos perdem metade de suas massas ósseas. Humanos alcançam o pico de mineralização óssea aos trinta anos, apesar deste fato ocorrer menos em mulheres do que em homens, e também menos em brancos do que em negros (MAZESS, 1982).

O tecido ósseo pode ser dividido histologicamente em primário (imaturo) ou secundário (maduro ou harvesiano). Em qualquer processo de ossificação o tecido ósseo primário é sempre o primeiro a se formar, sendo então substituído pelo tecido ósseo secundário, quando as condições assim o permitirem (CATE, 1998).

A arquitetura do tecido ósseo primário apresenta fibras colágenas dispostas em várias direções sem organização definida, menor quantidade de minerais e maior porcentagem de osteócitos do que no tecido ósseo secundário (JUNQUEIRA; CARNEIRO, 1999).

O osso maduro, seja compacto ou o esponjoso, é considerado idêntico, constituído de camadas ou lamelas microscópicas concêntricas, que, se vistas em três dimensões, se assemelham a cilindros que seguem o longo eixo dos ossos, os chamados sistemas de Harvers ou ósteons, e no centro de cada sistema há os canais de Harvers, por onde passam os vasos sanguíneos (CATE, 1998).

Os canais Haversianos são interligados por canais colaterais, denominados canais de Volkmann, que também abrigam vasos sanguíneos, estruturando, desta forma, uma rica rede vascular, através do osso compacto e esponjoso. Ao redor de cada osso compacto existe uma camada de tecido conjuntivo denso modelado, de função osteogênica, denominado perióstio, que apresenta dupla camada, sendo uma mais externa (essencialmente fibrosa) e outra mais interna (rica em células, principalmente, células osteoprogenitoras, ou precursoras de osteoblasto). O perióstio possui papel fundamental na manutenção e crescimento ósseo, pois é responsável pela irrigação das camadas superficiais do tecido, formação de células de síntese óssea e ainda desempenha papel importante na reparação (JUNQUEIRA; CARNEIRO, 1999).

São três os principais tipos de células que estão envolvidas no metabolismo e fisiologia óssea: os osteoblastos, os osteócitos e os osteoclastos.

Osteoblastos são células envolvidas na construção do tecido ósseo, os osteoblastos são células uninucleadas que sintetizam proteínas colagenosas e também não colagenosas. Derivam de células mesenquimais multipotentes, e são responsáveis

tanto pela formação da matriz orgânica óssea (osteóide) quanto pela sua mineralização (CATE, 1998). São células cubóides, ou ligeiramente alongadas, responsáveis pela síntese de matriz orgânica do osso. Formam uma camada celular sobre a superfície óssea e parecem controlar a entrada e saída de íons no osso (SODEK; MCKEE, 2000).

Osteoblastos maduros são responsáveis pela produção de proteínas da matriz óssea. Seu citoplasma é intensamente basófilo, sugerindo a presença de ribo-nucleoproteínas. A deposição do tecido ósseo permanece em atividade crescente por vários meses com os osteoblastos assentando osso novo em sucessivas camadas concêntricas circulares na superfície receptora da cavidade onde eles estão trabalhando. Esta atividade continuará, até que o túnel se preencha com “novo osso”, dando vez, então, ao processo de formação de vasos sanguíneos. Além de promover o mineralização do “novo osso” os osteoblastos também produzem outros elementos da matriz óssea tais como, fosfolipídeos, e proteoglicanas, que provavelmente também possam ter papel importante no processo de mineralização. Durante a osteogênese, os osteoblastos secretam os fatores de crescimento incluindo o fator de crescimento beta (TGF- β), BMPs, fatores de crescimento derivados de plaquetas (PDGF) e fatores de crescimento derivados de insulina (IGFs), que são armazenados na matriz óssea. (MUNDY, 1999)

Ao finalizar a formação da matriz óssea os osteoblastos ficam aprisionados nesta matriz e se transformam em osteócitos. Os osteócitos têm um citoplasma ligeiramente basófilo; apresentam morfologia diferente dos osteoblastos, tem citoplasma elíptico, menor número de organelas, um baixo metabolismo e sua função é produzir matriz óssea com finalidade de manutenção da matriz pré-existente. Os prolongamentos dos osteócito se estendem através da rede de canaliculos que emergem das lacunas durante a formação óssea, e estes prolongamentos se estendem além dos seus limites criando uma comunicação direta com os osteócitos adjacentes das lacunas e também com o espaço tecidual cujos fluídos se misturam com os fluídos dos canaliculos, permitindo trocas metabólica e bioquímica entre a irrigação sanguínea e os osteócitos. Não há a presença destas extensões de prolongamentos citoplasmáticos de osteócitos no osso maduro, mas os canaliculos mantêm a função de permitir as trocas metabólicas permitindo que o osteócito se mantenha nutrido e vivo. Os osteócitos também parecem

expressar o fator de crescimento TGF- β e possivelmente outros fatores de crescimento (MUNDY, 1999). Outras pesquisas sugerem que os osteócitos tenham um papel importante no transporte de cálcio nos ossos (DE BARNARD, 1990).

Os osteoclastos são células responsáveis pela reabsorção óssea, e esta atividade é controlada pelo hormônio paratireoideano. Os osteoclastos têm origens diferentes dos osteoblastos e osteócitos, que derivam de células mesenquimais, enquanto que os osteoclastos derivam de monócitos, que se fundem em grande número, constituindo uma célula gigante e multinucleada. O citoplasma dos osteoclastos apresenta-se rico em lisossomos, permitindo desta forma a produção de enzimas digestivas, principalmente a collagenase, que promoverá a desorganização do colágeno tipo I, constituinte principal da porção orgânica da matriz óssea. Os osteoclastos produzem também através do seu metabolismo ácidos orgânicos que promoverão a dissolução da parte mineral da matriz óssea, ou sejam, os cristais de hidroxiapatita (MUNDY, 1999).

O tecido ósseo é o reservatório primário de cálcio do organismo possuindo uma capacidade fantástica de homeostase, ou seja, o organismo responde às necessidades metabólicas do corpo mantendo-se estável aos níveis de cálcio no plasma (DALEN; OLSSON, 1974; ROBERTS et al., 1987).

Segundo Junqueira e Carneiro (1999), há dois mecanismos básicos de transferência do cálcio dos ossos para o sangue; o primeiro se deve pela passagem dos íons dos cristais de hidroxiapatita para o líquido intersticial e daí para o sangue; o segundo, mais complexo, deve-se à ação do hormônio paratireoideano, denominado paratormônio, com liberação de fosfato de cálcio e aumento da calcemia. Ainda segundo o citado autor, a calcitonina, um outro hormônio, inibe a reabsorção da matriz óssea, e conseqüentemente, a mobilização do cálcio. Os hormônios sexuais, tanto masculinos como femininos, têm efeito complexo sobre os ossos, sendo de um modo geral são estimuladores de formação de tecido ósseo (JUNQUEIRA; CARNEIRO, 1999).

O cálcio tem uma função essencial no funcionamento do organismo e trabalha em conjunto com os pulmões e fígados para ajudar manter o pH do corpo, produzindo fosfatases e carbonatos adicionais; ele também participa na condução de estímulos nervosos aos músculos inclusive o do coração. Toda estrutura óssea incluindo os ossos

da face, como a mandíbula e a maxila, são diretamente afetados pelo estado metabólico do corpo; portanto doenças ligadas a mobilização do cálcio podem alterar ou mesmo comprometer a integridade estrutural do tecido ósseo (GARG, 2004).

As alterações hormonais em mulheres pós-menopausa, ou seja, diminuição da taxa de estrógeno, também pode afetar as interligações entre as trabéculas ósseas, podendo levar a um possível comprometimento da qualidade óssea quanto a sua biomecânica. Este é um fator muito importante na implantodontia, pois segundo August et al. (2001), níveis de estrógeno em declínio aumentam significativamente os riscos de falhas em implantes osseointegráveis.

Segundo Junqueira e Carneiro (1999), a falta de proteínas na dieta alimentar carrega uma deficiência dos aminoácidos necessários à síntese do colágeno pelos osteoblastos, enquanto que uma deficiência de cálcio pode levar a uma calcificação incompleta da matriz orgânica produzida. A deficiência de cálcio pode ser devido a falta deste íon na alimentação ou a falta de vitamina D, que promove a absorção intestinal do mesmo; a deficiência de vitamina C também tem influência direta no tecido ósseo, pois a sua falta dificulta a síntese de colágeno pelas células secretoras desta proteína, inclusive os osteoblastos, podendo causar um distúrbio no crescimento ósseo.

O esqueleto humano é composto de dois diferentes tipos de osso, baseando-se na porosidade: tecido ósseo cortical denso e o medular esponjoso (MUNDY, 1999). O osso cortical ou compacto ocupa 85% do corpo, sendo localizado nos ossos longos, ao redor da coluna vertebral e envolvendo também outros ossos esponjosos.

O osso trabecular ou medular compõe cerca de 15% do osso total do corpo, e o encontramos em ossos cubóides, e no final de ossos longos, seus poros são interconectados e preenchidos por medula e estas cavidades medulares tornam-se vermelhas quando estão produzindo células sanguíneas, ou então, quando da produção e reserva de células mesenquimais indiferenciadas adquirem a coloração amarela, quando tornam-se cavidade de depósito de gordura causado pelo envelhecimento (GARG, 2004).

Segundo Davies (2000), a diferença entre remodelação e reparo ósseo está na presença de sangue extravascular. Na remodelação, as células osteogênicas são derivadas das células perivasculares que atingem a superfície a ser remodelada, ao

passo que numa fratura e no espaço periimplantar a reparação se dá através de células osteogênicas advindas da medula óssea, incluindo células mesenquimais indiferenciadas, osteócitos e osteoblastos que migram direto do arcabouço formado pelo coágulo. Em mamíferos as reconstituições ósseas em estados de pré-injúria é total, característica única do tecido ósseo, e por esta afirmação, Perri et al. (2002), sugerem que a terminologia correta para designar o referido efeito biológico seja regeneração óssea, ao invés de reparação óssea.

Roberts et al. (1987) definem remodelação óssea como sendo uma reestruturação interna da estrutura óssea pré-existente. É um fenômeno que ocorre em nível tecidual com a ativação (A) de células precursoras ósseas, resultando em uma seqüência de atividades: (1) reabsorção (R); (2) quietude (Q); (3) formação (F). A duração do ciclo de remodelação A-R-Q-F, referida por Roberts (1987) é de cerca de 6 semanas em coelhos, 12 semanas em cachorros e 17 semanas em seres humanos (MARX, GARG, 1998). A fase de Quietude (Q) é um período de reversão, onde osteoclastos são substituídos por osteoblastos. O resultado da fase de formação (F) é o que tem maior variação entre espécies. A cavidade é preenchida em 4, 5, 10, ou 13 semanas para coelhos, cachorros e para o homem, respectivamente. A média de duração do ciclo de remodelação A-R-Q-F é diretamente proporcional ao tamanho do animal. Usando-se coelho (X) como base, os fatores de para eventos fisiologicamente similares em cachorros e humanos é de 2X, e 3X, respectivamente. A remodelação da interface osso-implante, em osso cortical de um coelho com 6 a 18 meses de idade, assumindo a proporção do tempo de remodelação (fator 3X), o equivalente em humano é de 17 semanas.

Frame (1980) cita que animais de grande porte para serem usados como modelo animal são caros e necessitam de amplos espaços para serem mantidos. Para superar esta dificuldade têm-se utilizado animais de pequeno porte, tais como ratos e coelhos, em pesquisas com biomateriais em tecido ósseo.

2.2 Implantes Dentários

O implante intra-ósseo é um material aloplástico inserido em rebordo ósseo residual, através de um ato cirúrgico, cujo objetivo principal é servir de base protética. (MISCH, 2000).

Na década de 50, durante estudos de microcirculação no tecido ósseo em animais, o professor Brånemark, constatou uma forte adesão entre o osso e o titânio. Atualmente é fato constatado pela comunidade científica que uma prótese ancorada sobre implantes pode devolver as funções estéticas e funcionais mastigatórias ao paciente (GARG, 2004).

Lindquist; Carlsson e Jemt (1996) em estudo realizado com 47 pacientes desdentados e implantes osseointegráveis, constataram que num total de 273 implantes, obtiveram êxito em 99,3% no primeiro ano e 98,9% para os períodos de 10 e 15 anos respectivamente.

O mecanismo que integra o osso ao implante ao osso pode ser explicado por três fenômenos, que resultam na osteogênese de contato: (1) osteocondução, que consiste na migração de células osteogênicas diferenciadas para a superfície do implante; (2) formação óssea “de novo”, que é o produto da mineralização da matriz da interface; (3) remodelações ósseas, caracterizadas pelo dinamismo do tecido ósseo, remodelando os osteons constantemente por meio de formação óssea “de novo” (DOUGLAS et al., 2000).

Segundo Perri et al. (2002), a presença de um implante no tecido ósseo pode ter profundos efeitos nas repostas celulares iniciais, que segundo os autores, os substratos rugosos poderiam influenciar o número e o índice de ativação de plaquetas.

A reparação e cicatrização dos tecidos que circundam o implante envolvem uma série de eventos complexos. No caso da osseointegração, refere-se ao osso ancorado direto no corpo do implante, que poderá promover uma fundação que suporte uma prótese, e que também possa receber e transmitir diretamente as cargas oclusais, conceito desenvolvido por Per-Ingvar Brånemark (GARG, 2004).

O processo de cicatrização ao redor dos implantes osteointegráveis ocorre da mesma forma que ocorre em um osso primário normal. Pesquisas com implantes dentais em titânio sugerem que o processo ocorre em três estágios: fase osteolítica; fase osteocondutiva; fase osteoadaptativa, segundo Marx; Ehler e Peleg (1996).

Os componentes biológicos iniciais que interagem com o material implantados são proteínas e outras macromoléculas, além de células que interagirão subsequentemente com a camada de proteínas que estão aderidas à superfície do implante, além das que ficam na superfície diretamente. A liberação de citocinas e fatores de crescimento das plaquetas degranuladas em coágulo sanguíneo têm um efeito estimulador na regeneração de fraturas (GRAVES; COCHRAN, 1994).

A circulação na borda lesada da ferida fraturada causa uma isquemia local levando a uma necrose, que é causada pela falta de oxigênio nos osteócitos que em osso vivo não fica a mais de 0,1mm do capilar intacto (DAVIES, 2000). Ocorre diapedese de leucócitos no coágulo, causada por fatores que aumentam a adesão de células inflamatórias endoteliais e quimiotaxia para o PDGF e TGF- β . Inicialmente os neutrófilos são os mais numerosos, mas os macrófagos rapidamente começam a predominar. Ambos os tipos de células estão envolvidas na absorção do coágulo e tecido necrótico, por meio de digestão fagocitária intra e extracelulares. A associação de fatores de crescimento derivados de macrófagos (MDGF) com PDGF inicia o processo de angiogênese e mitogênese de células osteocompetentes

A densidade óssea é definida como sendo a relação entre a massa e o volume ósseos. Um osso denso é aquele que apresenta muita massa e peso em relação ao volume, apresentando-se espesso e compacto. A densidade óssea está diretamente relacionada com a estabilidade primária de um implante durante a cicatrização inicial. Jaffin e Berman (1991) demonstraram, através de estudos, que altos índices de insucessos em implantes osseointegrados ocorrem pela baixa qualidade óssea.

Caúla; Machado; Barbosa (2000) baseados em características macroscópicas da cortical e do osso trabeculado, descreveram cinco grupos de densidade óssea: (D1) osso mais denso e contém pouco trabeculado, apresentando pouca vascularização; (D2)

é a combinação do osso compacto denso na porção externa e trabecular grosso na parte interna, apresentando uma interface inicial rígida; (D3) é a terceira densidade óssea, composta de uma cortical fina na crista, e osso trabecular fino interiormente; (D4) é o osso de menor densidade, apresentando um osso trabecular fino cuja cortical é mínima ou inexistente e (D5) que é um osso não mineralizado, imaturo e não oferece condições mecânicas para fixação de implantes dentários.

Atualmente acredita-se que as técnicas de texturização superficial dos implantes possam influenciar várias etapas no processo do desenvolvimento e estabelecimento da osseointegração, tanto na diferenciação celular presente na interface metal-osso imediatamente após a inserção cirúrgica do implante, como na quantidade de matriz óssea calcificada e depositada na superfície do implante (DAVIES, 1998; MASUDA et al., 1998; SCHWARTS et al., 1997).

Avaliações histomorfométricas publicadas na literatura sugerem o efeito positivo da texturização de superfície na osseointegração, como o estudo desenvolvido no Departamento de Prótese Dentária da Universidade de Hiroshima, Japão por Carr; Gerard e Larsen (1997). Os autores analisaram a quantidade de superfície de contato osso-implante alcançada com uso de vários tipos de implantes: de superfícies lisas, rosqueados, com superfícies texturizadas; de superfícies lisas, rosqueados, com superfícies texturizadas. Os autores utilizaram implantes de spray de hidroxiapatita e de plasma de titânio, em macacos. Os percentuais médios de cobertura óssea da superfície dos implantes cobertos com hidroxiapatita foram de 78%, seguidos pelos implantes de plasma spray de titânio com 59%, e por fim os implantes rosqueados, com 47% (CARR; GERARD; LARSEN, 1997).

Visando a análise do percentual de contato osso-implante, além de testes histomorfométricos, encontramos na literatura avaliações biomecânicas, que incluem três tipos de testes: os testes de resistência à tração, de resistência à compressão e de resistência ao torque. Em geral estes testes são realizados em máquinas de ensaio computadorizadas, com corpos de prova contendo o implante osseointegrado e a base óssea adjacente, através de aplicação de forças específicas, em quantidade suficiente para a ruptura da interface osso-implante. Como regra para análise de resultados, um percentual maior de contato osso-implante gera necessidade de aplicação maior de

força para provocar ruptura. A literatura indica a maioria destes testes aponta resultados mais expressivos de resistência à força aplicada em implantes com texturização de superfície, comparados aos resultados de implantes lisos (COOK et al., 1993; HETHERINGTON; LORD; BROWN, 1995; KLOKKEVOLD et al., 1997; KRAUT; DOOTSON; MCCULLEN, 1991).

Henry et al. (2000) avaliaram a resistência mecânica através de teste de torque para a remoção de implantes realizados em cães. Comparou os implantes do sistema Branemark com superfície rugosa com os tradicionais de superfície lisa. Esta avaliação biomecânica demonstrou claramente que os implantes com superfície rugosa mostraram maior força de remoção, implicando em uma ancoragem mais estável.

Os autores acima citados, no entanto, foram unânimes em afirmar que, há a necessidade de estudos clínicos controlados e realizados em humanos, porém, não se encontra disponível um método acurado que possibilite a avaliação clínica da osseointegração em humanos, visando quantificar o conteúdo ósseo direto com a superfície do implante.

2.3 Pesquisas com substâncias que estimulam a atividade dos osteoblastos

2.3.1 Alendronato

O alendronato é um bifosfonato (PCP), que possui uma estrutura química similar ao pirofosfato (regulador endógeno de mineralização óssea) e é composto por um átomo de carbono ligado a dois grupos fosfato e dois radicais (R1 e R2) (RODAN, 1998). Esta droga tem como princípio básico reduzir a absorção óssea ativa, sem contudo interferir na formação óssea. O alendronato é usado na área médica, mais especificamente na endocrinologia, como terapêutica na osteopenia e osteoporose. Apresenta bons resultados em pesquisas com animais. Tokugawa et al. (2003), estudaram o efeito do alendronato no torque de remoção de implantes em ratos com

osteoporose induzida. No grupo com osteoporose associado com alendronato houve aumento significativo na força de torque de remoção em comparação com o grupo osteoporótico sem a associação. Por outro lado, o grupo saudável comparado ao osteoporótico, associado ao alendronato, não teve variação significativa. O estudo concluiu que implantes osseointegrados são passíveis de associação com alendronato em ratas ovariectomizadas, com osteoporose induzida.

Mateus (2004) estudou o efeito da aplicação tópica do alendronato no torque de remoção de implantes com superfície tratada em tíbias de coelhos. O autor concluiu que o alendronato aumentou a força do torque de remoção dos implantes colocados nas tíbias dos coelhos.

2.3.2 Estatinas

Estatinas são substâncias com propriedade comum de inibir a síntese de colesterol endocelular, por competição com a enzima 3-hidroxi3-metilglutaril-coenzima A (HMG-CoA) redutase, impedindo a transformação da HMG-CoA redutase em ácido mevalônico. Promovem também o aumento da densidade óssea, e reduzem o risco de osteoporose e de fraturas. Resultados dos estudos realizados por Mundy (1999) mostraram que a levostatina e a sinvastatina promoveram a ativação especificamente da proteína morfogenética BMP-2. Os autores observaram que a estatina causa um considerável aumento no número de osteoblastos e na quantidade de novo osso formado, ao cultivarem estatina e células ósseas de crânio de rato (MUNDY, 1999).

Mangueira (2005) estudou a influência da aplicação tópica do gel de estatina (30 mg/ml) em alvéolos cirúrgicos de tíbias de coelhos que iriam receber implantes osseointegráveis. Dezesesseis coelhos receberam em suas tíbias 2 implantes de 3,25x 8,5 mm. Em um dos alvéolos cirúrgicos foi aplicado o gel de estatina (30 mg/ml) antes da instalação do implante e no alvéolo adjacente nada foi aplicado, deixando-o preenchido apenas com o sangue da cirurgia. Após 28 e 56 dias os coelhos foram sacrificados, seus implantes foram removidos, e as forças de remoções foram

analisadas estatisticamente. O autor concluiu que a estatina (sinvastatina) foi efetiva no aumento da força de remoção de implantes instalados em tíbias de coelhos aos 28 e 56 dias.

2.3.3 Hormônio Paratireoideano Humano Recombinante (Teriparatida)

O Hormônio Paratireoideano Humano Recombinante, (PTH [1-34]rh), ou teriparatida, é um polipeptídeo sintético, obtido por técnica de DNA recombinante, com os primeiros 34 aminoácidos da molécula completa de 84 aminoácidos do PTH endógeno. Diferentemente dos outros medicamentos disponíveis para o tratamento da osteoporose que atuam como anti-reabsortivos (estrógenos, raloxifeno, alendronatos, calcitonina), a teriparatida é a primeira de uma classe de agentes que vai atuar nos osteoblastos, estimulando a formação de osso novo.

Estudos pré-clínicos, em modelos animais, com a administração sistêmica intermitente da teriparatida, demonstraram um aumento significativo da massa óssea cortical e trabecular em ratos (HOCK et al., 1988), macacos (BURR et al., 2001) e coelhos (HIRANO et al., 2000). Estudos clínicos, em mulheres na pós-menopausa e em homens avaliaram a eficácia do Hormônio Paratireoideano Humano Recombinante no aumento da densidade mineral óssea e na redução de fraturas vertebrais e não-vertebrais (NEER et al., 2001).

Corsini (2005) avaliou o efeito da administração intermitente do PTH[1-34]rh na força de remoção de implantes instalados em tíbias de coelhos. Cinco coelhos que receberam administração subcutânea de 6µg/Kg do hormônio paratireoideano humano na região dorsal, 3 dias por semana, e foram avaliados aos 28 dias, cinco coelhos que receberam a administração subcutânea de 6µg/Kg do hormônio paratireoideano humano na região dorsal, 3 dias por semana e foram avaliados aos 56 dias. Após 28 e 56 dias os animais foram sacrificados, suas tíbias foram removidas e as forças de remoções analisadas estatisticamente. As médias dos valores dos torques de remoção foram as seguintes: Grupo Controle 28 dias ($37,0 \pm 4,36$ N.cm); Grupo Controle 56 dias ($45,8 \pm 3,96$ N.cm); Grupo Teste 28 dias ($47,4 \pm 6,77$ N.cm); Grupo Teste 56 dias ($55,8 \pm 2,86$ N.cm). A análise estatística (Teste *t* Student) mostrou que o torque de remoção

foi significativamente maior nos grupos teste aos 28 e 56 dias ($p < 0,05$). Os resultados demonstraram que o tratamento intermitente com (PTH[1-34]rh) aumentou a força de remoção dos implantes colocados em tíbias de coelhos.

2.3.4 Estrôncio

O estrôncio foi descoberto em 1790 por Sir Humphry Davy, em uma mina próxima a um vilarejo escocês chamado Strontian, porém só foi isolado em 1808. É um dos metais alcalinos terrosos pertencente ao grupo 2 da tabela periódica, número atômico 38. Sua aparência é de um metal amarelo-prateado, macio e maleável. Combustível ao ar, reage com a água liberando hidrogênio. O estrôncio é uma mistura de 4 isótopos estáveis: Sr 86 (0,56%), Sr (9,86%), Sr 88 (7,02 %) e Sr 88 (82,56%). Os elementos do grupo 2 da tabela periódica, ao qual o estrôncio pertence, junto com o cálcio e o magnésio, formam cátions bivalentes nos fluidos biológicos, formando também vários graus de ligações protéicas no soro e no plasma, sendo que esta ligação protéica do estrôncio no plasma é da ordem de magnitude do cálcio. O estrôncio é um traço de metal no organismo humano (0.00044% da massa corporal). O Sr tem sido usado também em estudos como elemento cinético substituto do Ca, pois os dois íons se comportam de maneira parecida no organismo humano. Ambos têm propriedades similares quanto à afinidade por tecido ósseo, entretanto existem algumas diferenças quanto ao tamanho das moléculas, sendo a do Sr de dimensões grandes. Há competição do Sr com o Ca na absorção intestinal, na reabsorção tubular renal e outros íons (NIELSEN, 2004).

A osteoporose pós-menopausa resulta de um desequilíbrio entre a formação óssea e sua reabsorção, com excessiva reabsorção relacionada à queda de nível de estrógeno. A inibição da reabsorção óssea é mediada pelo efeito terapêutico da maioria das drogas usadas corriqueiramente em pacientes com osteoporose pós-menopausa, tais como estrógeno, moduladores seletivos de receptores de estrógeno (SERMs) e bifosfonatos. Na interrelação direta entre formação óssea e sua reabsorção, estes fármacos terminam por reduzir a taxa de formação óssea. Os efeitos terapêuticos destes medicamentos estão bem documentados. A terapêutica da osteoporose é

descrita principalmente por aumentar a mineralização do osso trabecular pré-existente, sendo que não há aumento substancial da massa óssea. Até recentemente o flúor era a única medicação conhecida com capacidade de estimular a formação óssea; entretanto a mineralização deste “novo osso” formado era inadequado, aumentando as taxas de risco de fraturas. Dois componentes novos promovem o aumento de formação óssea: (1) O hormônio paratireoideo injetado subcutaneamente, que aumenta a massa óssea por estimular a produção de osso trabecular mineralizado. Parece ser efetivo na osteoporose; (2) O estrôncio, um mineral similar ao cálcio que é encontrado em vários alimentos e na água potável. Pode ser administrado em doses farmacológicas como ranelato de estrôncio. O estrôncio parece promover simultaneamente a formação óssea e diminuir a sua reabsorção. Portanto, este mecanismo de ação lhe confere uma forma eficaz no tratamento da osteoporose, notadamente na forma pós-menopausa. (LESUEUR, 2004).

Rasmussen et al. (1970) relataram que o processo de mineralização óssea tem demonstrado íntima relação entre o conteúdo mineral do plasma e os fluidos extracelulares, com habilidade em induzir calcificação. Ainda, segundo os autores, evidências recentes mostram que as células ósseas, tais como os osteoblastos e células osteoprogenitoras constituem uma membrana efetiva que separa os fluidos extracelulares dos fluidos ósseos. Estas células não somente controlam a síntese da matriz orgânica óssea como também regulam o intercâmbio de íons extracelulares e colágeno ósseo. Um sistema de membranas parece regular o intercâmbio dos íons entre compartimentos especializados, conferindo-lhes papel importante na regulação do metabolismo ósseo.

O uso de radioisótopos como terapia sistêmica em câncer de próstata tornou-se uma idéia atrativa pela possibilidade real de tratar todas as lesões simultaneamente. Fuster et al. (2000) relataram as primeiras tentativas de uso dos radioisótopos beta-emissores no tratamento de metástase ósseas com Ca e Sr. Atualmente o Estrôncio-89 ($^{89}\text{SrCl}$) [Metastron O] e ^{153}Sr (Samário) são os dois principais radioisótopos utilizados, com aplicação clínica e aprovados para comercialização em nível internacional.

O cloreto de estrôncio é também usado no tratamento de hipersensibilidade dentinária, que segundo Tavares (2000) atua obstruindo os túbulos dentinários, criando

uma barreira impermeável, devido à sua afinidade com tecidos calcificados. O estrôncio estimula a formação de dentina reparativa, e conseqüentemente, diminui a sensibilidade. O autor ainda concluiu que não há contra indicação para o uso dessa substância nos dentífricos, uma vez que não foi observada nenhuma reação adversa ao produto.

O estrôncio é um constituinte natural de alimentos como carne, vegetais, frutas, cereais, grãos, e até em alimentos derivados do mar; sendo que a quantidade de estrôncio ingerido na dieta humana diariamente varia de acordo com a área geográfica e o tipo de alimento consumido. Cabrera et al. (1999) discutiram o metabolismo do estrôncio, citando o trato gastrointestinal como a principal via de acesso no organismo. A absorção do estrôncio pela mucosa gastrointestinal depende da idade, variando de 90% de absorção nas crianças até 10% em adultos.

Nielsen (2004) propôs duas rotas de entrada para este elemento químico: os carreadores ativos e a difusão passiva. Estudos experimentais têm demonstrado que a absorção intestinal do Sr é gradualmente aumentada durante a gravidez e a lactação, com um máximo de absorção no final do período da lactação. Além da via intestinal de absorção, este elemento pode ser também absorvido pelo pulmão e pele. O Sr e Ca partilham características comuns quanto à cinética e aos aspectos químicos, e também exibem envolvimento similares em grande número de processos biológicos. Depois do osso o sangue é o segundo tecido do corpo com maior concentração de estrôncio. Dados na literatura indicam que em condições renais normais o nível de estrôncio no sangue varia entre 10 µg/l e 217 µ/l, variando de acordo com o método de análise utilizado. Quanto a excreção é eliminado pela urina e em menor quantidade pelas fezes e suor. Quando administrado em altas doses (na alimentação ou na água $\geq 4g/l$) causa distúrbio na mineralização óssea. O mecanismo pelo qual o estrôncio exerce efeitos sobre o tecido ósseo ainda é desconhecido. Sob o aspecto químico, uma hipótese provável seja que o tamanho grande do íon estrôncio frente ao do cálcio, faz com que os cristais de hidroxiapatita preferencialmente se liguem aos íons de cálcio. Porém, em grandes concentrações, o estrôncio pode deslocar o cálcio. Isto aconteceria por um mecanismo físico-químico (difusão passiva), independente da ação dos osteoblastos, e resultaria numa diminuição na quantidade de osso. Além disso, a incorporação dos grandes íons de estrôncio nos cristais causaria uma distorção nos mesmos,

prejudicando o seu crescimento e aumentando a dissolução da parte mineral do osso, com conseqüente diminuição da densidade óssea.

Ferraro; Carr e Zimmerman (1983) estudaram o efeito do estrôncio e do cálcio sobre o osso alveolar de 32 ratos Sprague-Dawley. Os animais receberam uma esponja de Gelfoam e foram divididos em 4 grupos: Grupo I (esponjas de Gelfoam não tratadas, supraperiosteia) Grupo II (esponja de Gelfoam embebida em estrôncio, supraperiosteia); Grupo III (esponja de Gelfoam não tratadas, subperiosteia); Grupo IV (esponja de Gelfoam mais estrôncio, subperiosteia). As esponjas de Gelfoam foram tratadas com cloreto de estrôncio a 2M. Os resultados mostraram que a osteogênese pode ser estimulada pela presença local do estrôncio. Os autores sugerem que o Sr, adicionalmente ao efeito celular, pode indiretamente inibir a reabsorção da matriz calcificada pela estabilização dos cristais de hidroxiapatita.

Brandi (1993) relatou em revisão de literatura que, embora o estrôncio seja quimicamente análogo ao cálcio e interaja com este, a sua absorção intestinal e atividade biológica parecem não interagir adversamente com o metabolismo do cálcio. Porém, segundo ainda o autor, em doses maciças, o estrôncio apresentou resultados adversos, podendo levar ao raquitismo. Enquanto que, se administrado em baixas doses, para pacientes com osteoporose, resultou em aumento da massa óssea vertebral. Além disto, na administração de baixas doses de estrôncio, observou-se uma estimulação na formação óssea e inibição de sua reabsorção, em estudos de curto prazo em modelo animal.

Segundo Cabrera et al. (1999) o estrôncio apresenta a habilidade de entrar nas células via canais do cálcio e subsequêntemente se ligar aos sítios de ligações intracelulares, como retículo endoplasmático, afetando desta forma a homeostasia intracelular do cálcio e, portanto, o processo de mineralização óssea ligados ao metabolismo do cálcio. Em baixas doses o estrôncio estimula a formação óssea e a densidade trabecular. Supõe-se que esta ação ocorre devido à estimulação dos osteoblastos em razão do notável aumento na produção de células osteóides.

Dahl et al. (2001) descreveram a incorporação e distribuição de estrôncio nos ossos de ratos, macacos e humanos após a administração oral do estrôncio (cloreto de estrôncio e/ou ranelato de estrôncio). Após repetidas administrações de estrôncio em

ratos, pelo período de 4 semanas, a sua incorporação no osso atingiu um platô. O nível máximo de estrôncio foi atingido dentro de um período de 10 dias em ratos. Os níveis de Sr variaram de acordo com a estrutura óssea, sendo maiores nos ossos esponjosos que nos ossos corticais. Além disso, as maiores concentrações de Sr, quanto aos cristais formados, foram observadas nos ossos formados recentemente. Em estudos *in vitro*, os autores demonstraram que o estrôncio aumenta a replicação de células pré-osteoblásticas e estimula a formação óssea em culturas de células. Os tratamentos com administração de baixas doses de estrôncio (316 a 634 mg/kg/dia), na forma de cloreto ou ranelato, durante 9 a 26 semanas, estimularam a formação óssea e diminuíram a reabsorção óssea em roedores e em humanos, resultando num aumento de volume ósseo esponjoso, com processo de mineralização normal. Para os autores o tratamento com estrôncio está associado a um aumento do número de osteoblastos, e a uma diminuição do número e da atividade dos osteoclastos, quando em doses baixas.

Marie et al. (2001) em um estudo de revisão da literatura, relataram que os processos de reabsorção e formação óssea são dirigidos por uma variedade de agentes reguladores sistêmicos e locais. Além disso, os minerais e outros elementos afetam direta ou indiretamente a formação óssea através de efeitos celulares. Alguns elementos quimicamente relacionados ao cálcio, como o estrôncio, têm efeitos farmacológicos no osso quando presentes em níveis maiores do que aqueles requeridos pela fisiologia normal das células. Os autores relatam ainda que o estrôncio exerce diversos efeitos nas células ósseas, além de sua propriedade antirreabsortiva, parece exercer função anabolizante no osso. Reiteraram ainda os autores que o estrôncio é dose-dependente, e que em altas dosagens causam efeitos deletérios no tecido ósseo, tais como o raquitismo. Para os autores o estrôncio estimula a síntese de DNA e de colágeno por células em cultura de calvária de ratos.

Brown (2003) em um trabalho de revisão, sugere que o estrôncio possa agir no metabolismo ósseo através de um mecanismo via receptores de membrana para cálcio (CaR). Os receptores extracelulares sensíveis para cálcio agem mantendo a homeostasia do cálcio extracelular, ativando várias células e tecidos envolvidos neste processo, que promovem pequenas mudanças no cálcio extracelular. No entanto os mecanismos pelos quais poderia ocorrer tal processo ainda são controversos. A

identificação destes receptores moleculares pode ter significativa importância no tratamento dos distúrbios ósseos.

Liu e Chen (2004) estudando biomateriais, utilizaram cultura de células provenientes de medula óssea de coelhos. Estas células foram estimuladas a diferenciarem em osteoblastos em meio constituído de hidroxiapatita porosa adicionada ao estrôncio. Após análise microscópica, concluíram os autores que, a hidroxiapatita adicionada ao estrôncio afeta positivamente a proliferação e a diferenciação dos osteoblastos. Os autores sugeriram que este composto poderia ser utilizado como enxertos em técnicas de engenharia tecidual óssea e reparo de defeitos ósseos.

Marie (2005), em um estudo de revisão de literatura, relatou os efeitos do estrôncio na otimização da formação óssea e sua reabsorção. Segundo o autor, o estrôncio na forma de ranelato tem a propriedade de diminuir os riscos de fraturas em mulheres pós-menopausa. A eficácia desta droga em estudos clínicos resulta do seu modo de ação único na reabsorção e na deposição óssea. Estudos farmacológicos em animais têm demonstrado que o ranelato de estrôncio diminui a reabsorção óssea e estimula a sua formação, resultando num aumento de massa óssea. O autor ainda cita um trabalho realizado com um modelo convencional de cultura de células de calvária de ratos, com ranelato de estrôncio a 0,5 $\mu\text{mol/l}$, onde ocorreu a estimulação das células pré-osteoblastos e secundariamente ocorreu a estimulação da atividade das células funcionais da síntese da matriz óssea, sendo estes resultados conferidos especificamente ao ranelato de estrôncio. Entretanto os mecanismos de ação intracelulares do estrôncio nas células de síntese óssea ainda permanecem imprecisos.

Rizzoli (2005) relatou que, atualmente, tem-se utilizado duas drogas que podem alterar para melhor a micro arquitetura óssea, aumentando a densidade deste tecido e, desta forma, prevenindo o risco de fraturas em pacientes com osteoporose; a teriparatida (hormônio paratireodeano humano recombinante) e do ranelato de estrôncio. Em estudos realizados em períodos que variam entre 18 meses e 3 anos, os autores apresentaram como resultados o aumento da densidade óssea dos pacientes, demonstrando o efeito anabolizante das drogas no tecido ósseo. Ambos os fármacos segundo o autor, mostraram significativa redução do risco de fraturas nos pacientes,

sugerindo que seria interessante a associação dos efeitos anabolizantes do ranelato de estrôncio e da teriparatida.

Ni et al. (2006) realizaram um trabalho, com o objetivo de avaliar o uso do cimento de hidroxiapatita associado ao estrôncio, comparado com o cimento polimetacrilato, em quadril de coelhos. As substituições foram realizadas com cimento de hidroxiapatita mais estrôncio e cimento de polimetacrilato e observadas por seis meses. Os autores observaram uma boa fixação entre os implantes e o cimento de hidroxiapatita/estrôncio com formação de osso esponjoso na sua superfície, apresentado melhores resultados comparando-se com o metacrilato. Concluíram os autores que, a hidroxiapatita associada ao estrôncio pode ser usado como material de união em tecido ósseo, em coelhos.

Marie (2006) relatou em mais um novo trabalho de revisão, que pacientes pós-menopausa apresentam aumento de remodelação óssea e um desequilíbrio no balanço entre deposição e reabsorção óssea. Segundo o autor, o ranelato de estrôncio (Protelos®) age na prevenção e regressão do processo osteoporótico, pois reduz a reabsorção e promove a formação do osso. O autor observou que em culturas de células de ratos, o estrôncio estimula a replicação de células pré-osteoblásticas. Em contrapartida, gera em decréscimo na atividade de reabsorção dos osteoclastos em roedores e de sua diferenciação em humanos, além do aumento da taxa de apoptose dos osteoclastos, em coelhos.

Burlet e Reginster (2006) relatou que muitos medicamentos têm sido usados com o intuito de reduzir a perda óssea e prevenir fraturas em pacientes osteoporóticos, como por exemplo, os bisfosfonados, moduladores seletivos dos receptores de estrógeno e as teriparatidas. Citou que se questionam, atualmente, se estes medicamentos seriam inócuos em longo prazo, questionam também a sua eficácia. O autor alerta para a urgente e necessária comprovação da efetividade destes fármacos utilizados para o tratamento de pacientes-pós-menopausa. Revisando a literatura mundial sobre o estrôncio, o autor afirma que a sua utilização é segura e bem tolerada, podendo ser uma alternativa de tratamento em pacientes com osteoporose pós-menopausa.

Manette et al. (2006) relataram que o ranelato de estrôncio estimula a síntese de proteínas colagenosas e não colagenosas pelos osteoblastos. Os autores afirmam que o estrôncio estimula a replicação de células pré-osteoblásticas e inibe a atividade dos osteoclastos, em células isoladas de ratos tratados com 200mg/dia de estrôncio. Após dois anos de estudo, concluíram que sob a administração de estrôncio, houve um aumento de 7,4% na densidade óssea, um significativo aumento nas taxas de fosfatase alcalina, redução de 44% nas deformidades ósseas dos pacientes e 41% de redução do risco de fraturas. Segundo os autores, estes dados sugerem que o ranelato de estrôncio é uma nova, efetiva e segura droga para o tratamento de osteoporose.

Adami (2006) realizou um trabalho com humanos, mulheres, administrando ranelato de estrôncio (Protelos®Servier) pelo período de 3 anos, numa dosagem de 2g/dia oralmente. Participaram deste estudo 5091 mulheres, sendo que 2479 receberam estrôncio e 2453 receberam placebo. Os resultados mostraram que houve uma redução no risco de fratura vertebral na ordem de 16%, redução de 19% nas fraturas maiores (quadril, pélvis, sacro, costelas), aumento da densidade óssea em torno de 8,2% para fêmur e de 9,8% para o quadril e efeitos adversos comparáveis entre o grupo teste e o controle. O autor sugeriu que o tratamento com ranelato de estrôncio é seguro e efetivo para pacientes que necessitam de melhoria na estrutura óssea.

Faria (2006) realizou um trabalho de análise histológica do efeito da aplicação do cloreto de estrôncio em defeitos ósseos provocados em mandíbulas de coelhos. Utilizaram 12 coelhos da raça *New Zealand*, fêmeas para a criação de defeitos ósseos na região lateral da mandíbula, bilateralmente. Ao todo foram realizadas 24 cirurgias. No lado direito das mandíbulas dos coelhos foram implantadas esponjas de colágeno reabsorvíveis embebidas em soro fisiológico (grupo controle) e no lado esquerdo foram implantadas esponjas de colágeno embebidas em cloreto de estrôncio a 2M (grupo teste). Todos os defeitos foram cobertos com membranas reabsorvíveis de colágeno fixadas com parafusos de titânio. Aos 28 e 56 dias os animais foram sacrificados, suas mandíbulas retiradas e as amostras analisadas em microscopia de luz. Os animais foram divididos em 4 Grupos com 6 animais cada, conforme a data de sacrifício. Grupo A (controle 28 dias), Grupo A1 (teste 28 dias), Grupo B (controle 56 dias), Grupo B1

(teste 56 dias). Os resultados encontrados na análise de 28 dias demonstraram que houve um maior crescimento ósseo no Grupo A1 (teste) em relação ao Grupo A (controle). No Grupo A (controle 28 dias) predominou a presença de tecido conjuntivo denso, com infiltrado inflamatório crônico. Nas amostras de 56 dias os autores observaram uma taxa maior de formação óssea no Grupo B1 (teste 56 dias) em relação ao Grupo B (controle 56 dias). O autor concluiu que a reparação óssea estimulada pelo cloreto de estrôncio foi mais evidente nas amostras de 28 dias; sendo que nas amostras de 56 dias a diferença no crescimento ósseo entre as amostras e teste não foi tão significativa.

Zhu et al. (2007) em seu estudo observaram que a nova droga usada para tratamento de osteoporose, o ranelato de estrôncio, tem se mostrado como estimulante na formação óssea em vários modelos experimentais. O seu estudo se propôs a examinar o efeito do ranelato de estrôncio na expressão gênica nos osteoblastos, bem como a formação da mineralização e de colônia única de osteoblastos. Células indiferenciadas derivadas da medula foram cultivadas durante 21 dias, em condições de diferenciação. Quando eram expostas ao ranelato de estrôncio, disparava-se significativamente a relação tempo e concentração, dose-dependente, da expressão gênica, assim como as sialoproteínas ósseas (BSP). Os autores concluíram que o ranelato de estrôncio estimula a diferenciação de osteoblastos, mas a indução do programa da expressão gênica parece ser especificamente celular. O aumento da diferenciação dos osteoblastos é a base da terapêutica nas ações do ranelato de estrôncio sobre a formação óssea.

Reginster et al. (2007) em análise de dois grupos de estudos, confirmaram uma diminuição na reabsorção óssea e no risco de fraturas, como resultados obtidos no tratamento de osteoporose com o ranelato de estrôncio. Fraturas de coluna e costelas são as maiores causas de morbidade e mortalidade na população mais idosa. Com o aumento da expectativa de vida da população mundial, a prevenção precoce de perdas ósseas torna-se essencial para um controle adequado desta condição. O ranelato de estrôncio PROTELOS[®], droga de uso oral em tratamento de osteoporose pós-menopausa, tem sido reportado como uma droga que diminui a reabsorção e estimula a formação do tecido ósseo. A eficiência desta medicação tem sido medida pela redução

no número de fraturas vertebrais, e não vertebrais, incluindo fratura de costelas. A segurança desta droga tem sido demonstrada em estudos de 3 anos, junto a Intervenção Terapêutica em Osteoporose Espinhal (SOTI) e de 5 anos de estudos do Tratamento Periférico em Osteoporose (TROPOS). Uma análise pré-planejada de um subgrupo de pacientes com 80 anos ou mais, mostrou que o ranelato de estrôncio é o único agente anti-osteoporótico que reduz fraturas vertebrais e não vertebrais neste grupo de idade.

Chattopadhyay et al. (2007) investigaram se o íon estrôncio $Sr(2+)$ realmente atua na superfície do receptor sensível do cálcio (CaR). Os autores concluíram que o íon $Sr(2+)$ atua favoravelmente ao receptor sensível do cálcio em marcadores celulares (HEK-CaR) e em osteoblastos primários de ratos (POB). Afirmam ainda que o efeito anabólico do íon $Sr(2+)$ em osso vivo pode ser mediado em parte pelos receptores sensíveis do cálcio.

Marie (2007) em artigo de revisão de literatura, reitera a ação efetiva do ranelato de estrôncio como uma nova droga desenvolvida como terapia antiosteoporótica em mulheres pós-menopausa e com osteoporose. Estudos pré-clínicos demonstraram o efeito duplo do estrôncio; aumentando a massa óssea e melhorando a microarquitetura do tecido, e ainda prevenindo a perda óssea em animais com osteopenia. Análises histomorfométricas foram realizadas através de biópsia de íliaco, em pacientes pós-menopausa tratadas com ranelato de estrôncio, comparadas com grupo que não ingeriu a droga. Após 3 anos, o grupo que tomou a medicação observou-se uma neo-formação da massa óssea com evidente aumento do número de osteoblastos e diminuição do número de osteoclastos, comparado com o grupo placebo.

3 PROPOSIÇÃO

Este trabalho tem como finalidade avaliar a influência da aplicação tópica do cloreto de estrôncio 2M (gel); na interface implante-osso, quanto a força de remoção de implantes instalados em tibia de coelhos, aos 28 e 56 dias. Ou seja, qual a ação do referido fármaco, como agente ativador de osteoblastos e inibidor de osteoclastos e/ou acelerador do processo de osseointegração dos implantes instalados em alvéolos realizados em tíbias de coelhos, quanto a sua força de resistência de remoção nos períodos acima citados.

4 MATERIAL E MÉTODO

4.1 Seleção de Animais

Foram utilizados 12 coelhos fêmeas da raça *New Zealand*, com peso variando entre 3,0 e 3,5 kg, e idade variando entre 10 a 11 meses, provenientes de criadouro autorizado e todos identificados por marcações numéricas na face interna da orelha. Os coelhos foram mantidos sob os cuidados do biotério do Laboratório Universitário de Análises Toxicológicas (UNITOX) da Universidade de Santo Amaro (UNISA).

Os animais foram mantidos inicialmente em quarentena por um período de 15 dias após a chegada, em local apropriado com ventilação e temperatura adequadas. Os animais foram alimentados com ração Nutriara®¹ e água administrada *ad libitum*.

Este trabalho foi realizado de acordo com os "Princípios Éticos de Experimentação Animal, elaborado pelo Colégio Brasileiro de Experimentação Animal (COBEA), entidade filiada ao International Council of Laboratory Animal Science (ICLAS), com base nas "Normas Internacionais para Utilização de Animais em Pesquisa", que se apresentam com base na tríade "Sensibilidade, Bom Senso e Boa Ciência". A pesquisa foi registrada e aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisas da UNISA de acordo com o Parecer número: 038/2006, em 07/06/06, registro Cep UNISA número 092/06. (ANEXO A)

¹ Paulínea, SP, Brasil.

4.2 Material

4.2.1 Material Permanente

Para a realização do experimento foram utilizados 08 caixas cirúrgicas²; 2 contra-ângulos redutores 16:1³; 01 chave de alta precisão²; 01 torquímetro analógico⁴; 1 morsa; 06 jogos de instrumental cirúrgico⁵, contendo: 01 seringa carpule, 01 descolador de Molt; 01 pinça dente de rato; 01 pinça hemostática; 01 afastador Sammler; 01 porta-agulha Maio Hegar; 01 tesoura reta; 01 pinça Allis; 01 pinças Backaus; 03 cubetas de inox; 02 motores cirúrgicos para implantes⁶.

4.2.2 Material de Consumo

Foram utilizados 24 implantes² (3.5mm x 10 mm) superfície tratada, hexágono externo; 24 embalagens de soro fisiológico⁷ estéril de 250ml; 12 jogos cirúrgicos estéreis e descartáveis⁸; 24 pares de luvas estéreis^{®9}; solução de iodo povidine a 1%¹⁰; 12 fios de sutura reabsorvíveis¹¹; 12 fios de sutura 5.0 de seda trançada¹²; 24 lâminas para bisturi 15c¹²; 12 sugadores cirúrgicos estéreis¹³; 24 agulhas descartáveis para Carpule^{®14}; 60 pacotes de gaze estéril¹⁵.

² Intra-Lock Int., Inc., Boca Raton, Flórida EUA.

³ Kavo do Brasil. São Paulo, SP, Brasil.

⁴ Tohnich[®] Tóquio, Japão.

⁵ Duflex do Brasil, São Paulo, SP, Brasil.

⁶ Driller, SP, Brasil.

⁷ Áster Prod. Méd. Ltda, Sorocaba, SP, Brasil.

⁸ Alva Doctor's[®] São Paulo, SP, Brasil.

⁹ Mucambo - São Paulo, SP, Brasil.

¹⁰ DGL. São Paulo -SP, Brasil.

¹¹ Ethicon, Johnson & Johnson Prod. Ltda, São José dos Campos, Brasil.

¹² SurgBlade[®] Miami, Flórida, USA.

¹³ Indusbello, Londrina, Pr - Brasil.

¹⁴ DFL- Rio de Janeiro, Brasil.

¹⁵ Polar Fix. Mat. Hosp. Ltda., Ribeirão Pires, SP, Brasil.

4.2.3 Drogas Utilizadas

Foram utilizadas as seguintes drogas:

- a. Anestésico geral – Cloridrato de Quetamina¹⁶
- b. Antibiótico Penicilina G Benzatina¹⁷
- c. Paracetamol na dose de 10mg/kg¹⁸
- d. Antiinflamatório – Banamine 20 mg¹⁹
- e. Gel de Cloreto de Estrôncio a 2M²⁰
- f. 48 tubetes de anestésico local cloridrato de lidocaina a 2% mais epinefrina 1:100.000²¹
- g. Midazolam injetável¹⁹
- h. Meperidina injetável¹⁹

4.3 Método

4.3.1 Preparo dos Animais

Os coelhos foram pesados no pré-operatório para que fosse estabelecida a dose ideal do anestésico e da medicação pós-operatória.

A medicação pré-anestésica consistiu de 0,6 mL de cloridrato de quetamina, 0,3 mL de midazolam e 0,5 mL de meperidina intramuscular. Para a indução anestésica foi utilizado 1,0 mL de cloridrato de quetamina, injetada intra-muscular 10 minutos após a medicação pré-anestésica. Como manutenção foi aplicado 0,4 mL de cloridrato de quetamina, a cada 15 minutos, até o término da cirurgia. A partir da indução o animal recebia oxigênio por máscara inalatória adaptada ao focinho. Após a verificação da indução anestésica, pela ausência de dor, estimulada pela pressão bidigital na pata dianteira, o animal recebia a anestesia local na região medial da tíbia, com o auxílio de uma seringa carpule contendo 1,8 mL de cloridrato de lidocaina a 2% mais epinefrina 1:100.000 (Figura 1).

¹⁶ Vetanarcol – Laboratório Konig, S. A., Alvallaneda, Argentina.

¹⁷ Podotti, Campinas, SP, Brasil

¹⁸ EMS, Hortolândia, SP, Brasil

¹⁹ Schering – São Paulo, SP, Brasil.

²⁰ Farmácia Prática de Manipulações e Fórmulas, Ribeirão Preto, SP, Brasil.

²¹ DFL- Rio de Janeiro, Brasil

4.3.2 Metodologia Cirúrgica

Após a administração do anestésico local, foi realizada antissepsia do local a ser operado, com iodo-povidine 1% (Figura 2).

Optou-se por uma incisão retilínea até o perióstio (Figura 3), da tíbia do animal, com a finalidade de facilitar a divulsão dos tecidos localizados logo abaixo. Posteriormente foram incisadas as fâscias musculares. Com o auxílio de uma tesoura de Matszembraum foi divulsionada a musculatura (Figura 4) até a exposição do perióstio. Este por sua vez era incisado com uma leve pressão da lâmina do bisturi contra o osso. Em seguida o perióstio era deslocado com a ajuda de uma cureta de Molt, permitindo a exposição completa da superfície óssea, com o menor trauma possível, e total visualização da área a ser implantada.

Após a exposição do tecido ósseo, iniciaram-se as perfurações (Figura 5) com a seqüência habitual de brocas para colocação de implantes. Com isto; fez-se 2 alvéolos cirúrgicos (Figura 6), sempre na mesma tíbia de cada coelho. A escolha da pata a ser operada foi aleatória. Na colocação dos implantes, um dos alvéolos, também escolhido aleatoriamente, recebeu o cloreto de estrôncio a 2M (gel), enquanto o segundo alvéolo era preenchido apenas com o próprio sangue cavidade (Figura 7). Toda esta dinâmica foi rigorosamente registrada por um observador, em formulário desenvolvido para este fim. (ANEXO B)

Os implantes foram instalados manualmente utilizando-se chave de catraca, e o travamento final foi realizado em 20 N.cm (Newtons vezes centímetros).

A sutura foi realizada por planos, utilizando-se fio reabsorvível no plano mais profundo do músculo (Figura 9), e na pele foi utilizado fio de seda trançada (Figura 10). A sutura foi removida após um período de sete dias.

4.3.3 Dinâmica do Experimento

Após um período de 28 e 56 dias os animais foram sacrificados, suas tíbias foram removidas e dissecadas (Figura 12), e imediatamente imobilizadas em um morsa, com o objetivo de se evitar qualquer tipo de movimentação durante a leitura da força de remoção dos implantes. A força exigida para se desparafusar o implante do osso foi medida por um torquímetro (Figura 13) de alta precisão. Os dados obtidos foram compilados em uma tabela, de tal forma que o experimento ficou dividido em dois grupos. O grupo A com 6 animais com remoção dos implantes aos 28 dias, e o grupo B também com 6 animais e remoção dos implantes aos 56 dias.

GRUPO A	GRUPO A1	GRUPO B	GRUPO B1
controle	estrôncio	controle	estrôncio
28 dias	28 dias	56 dias	56 dias

Quadro 1: Resumo do Experimento

4.3.4 Seqüência Fotográfica de Instalação dos Implantes

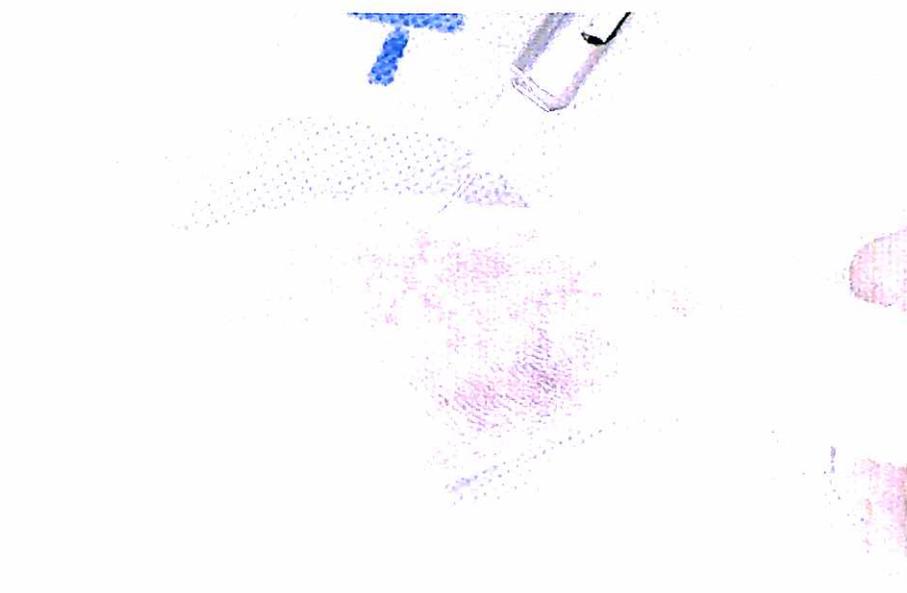


Figura 1: Anestesia local



Figura 2: Antissepsia

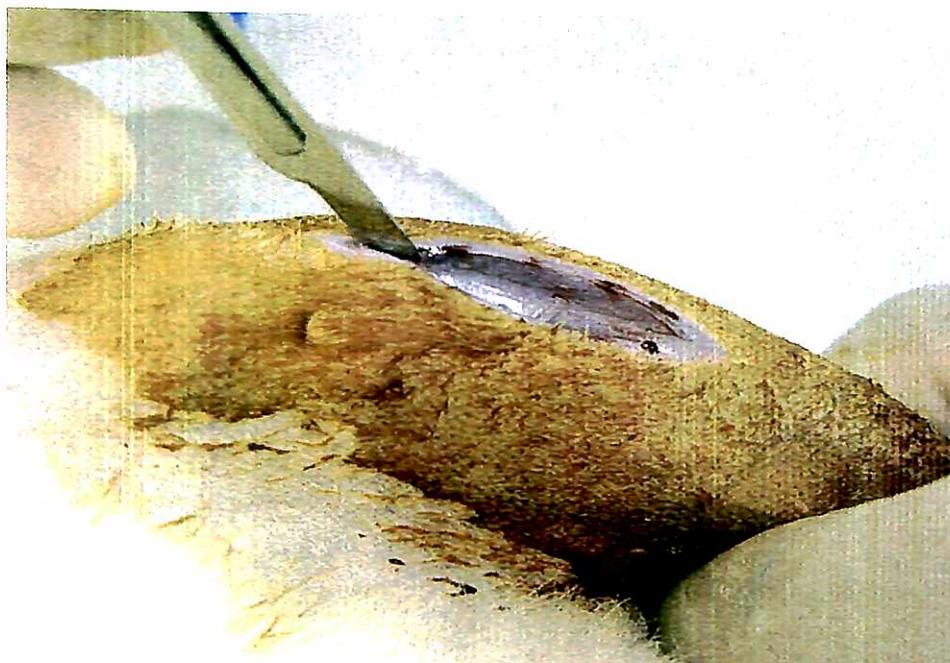


Figura 3: Incisão

Figura 4: Divulsão





Figura 5: Perfuração

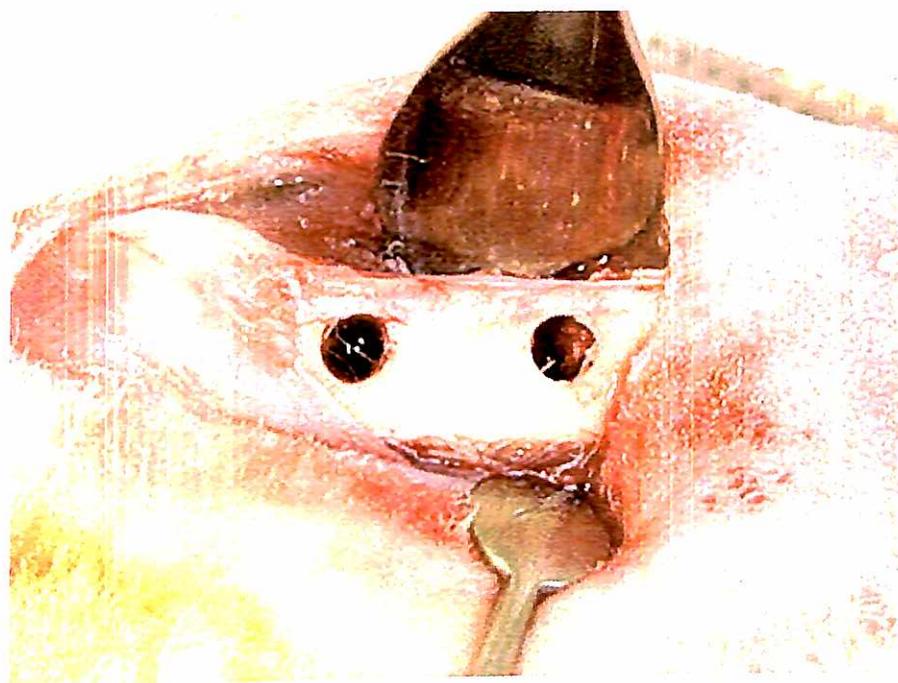


Figura 6: Alvéolos cirúrgicos

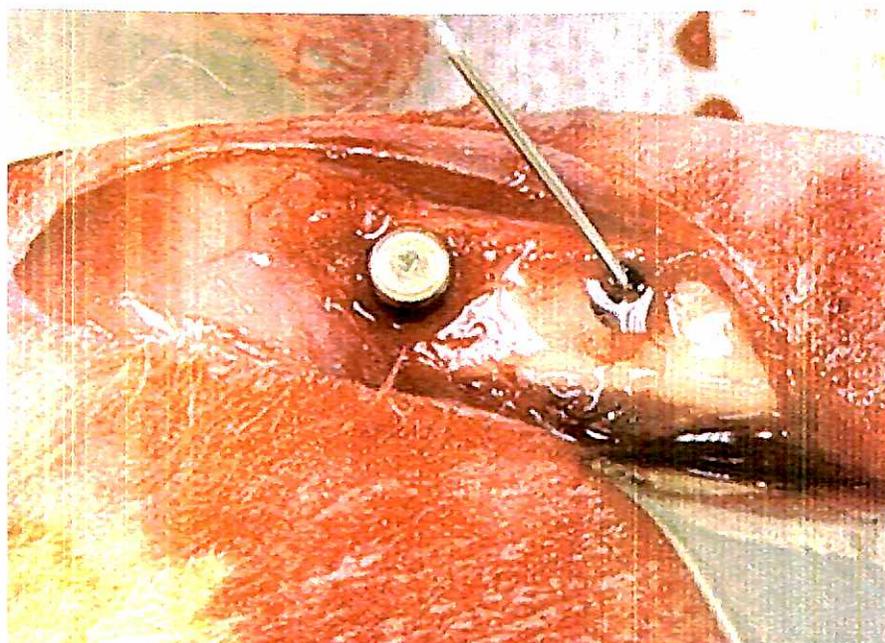


Figura 7: Aplicação do estrôncio

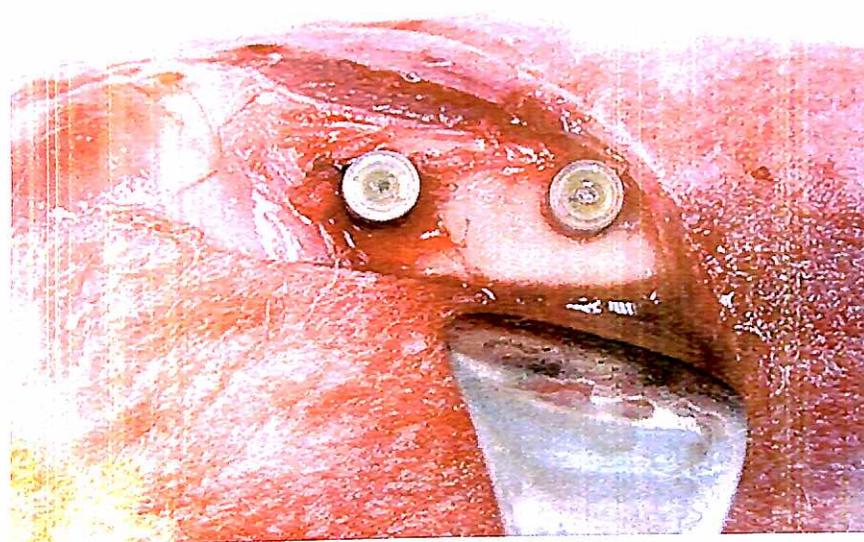
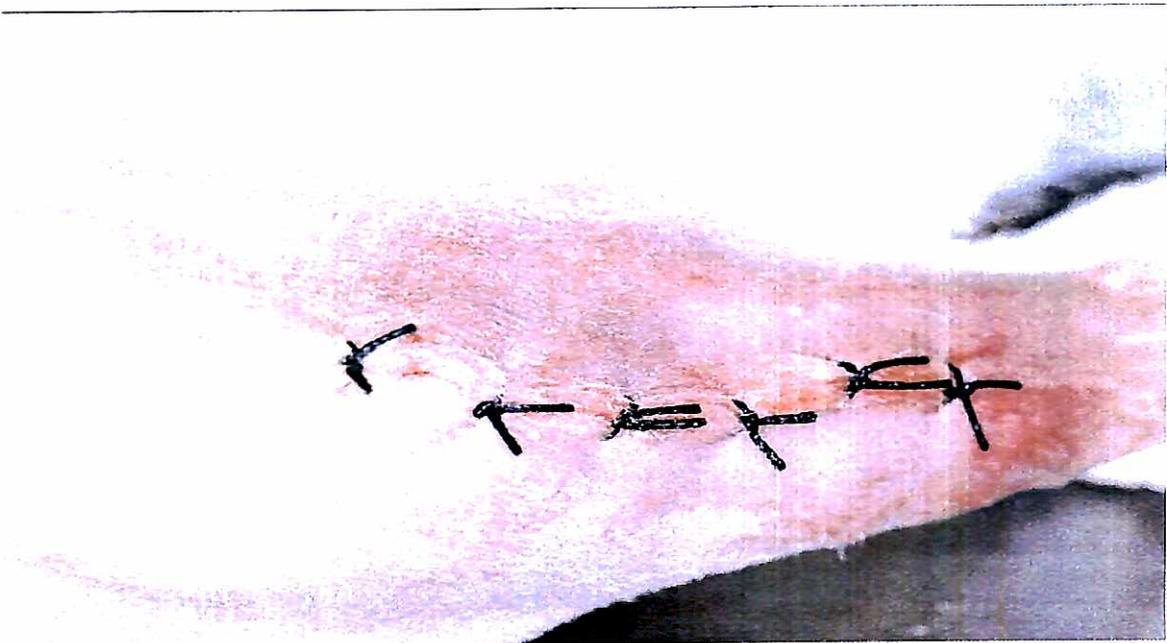
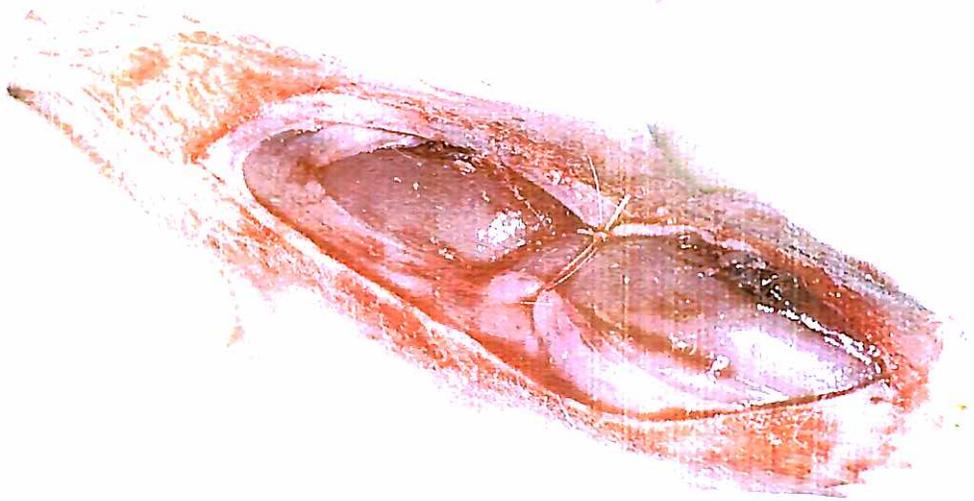


Figura 8: Implantes instalados



Figuras 9 e 10: Suturas

4.3.5. Seqüência Fotográfica da Reabertura dos Implantes

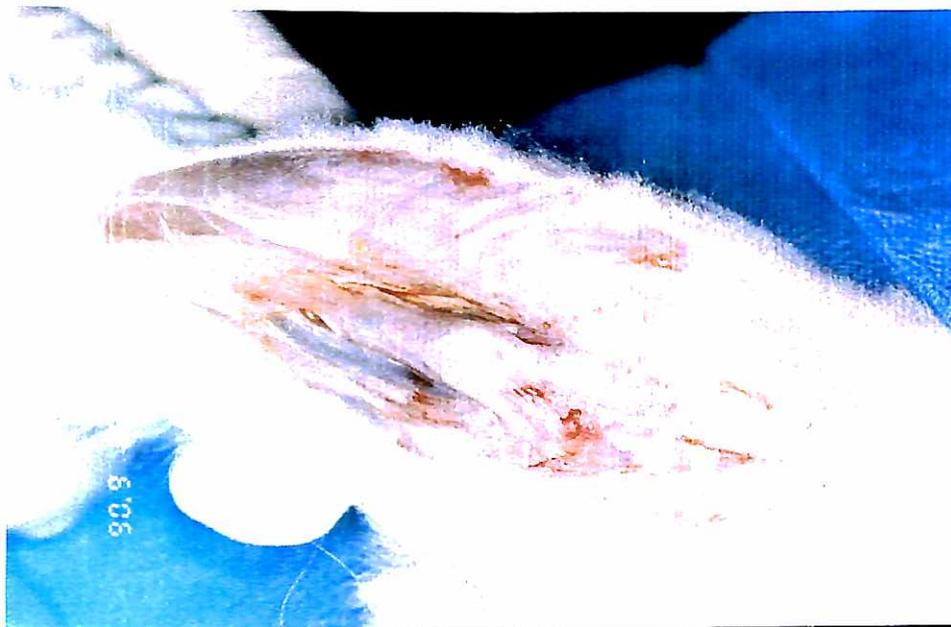


Figura 11: Reabertura cirúrgica dos Implantes



Figura 12: Remoção da Tíbia

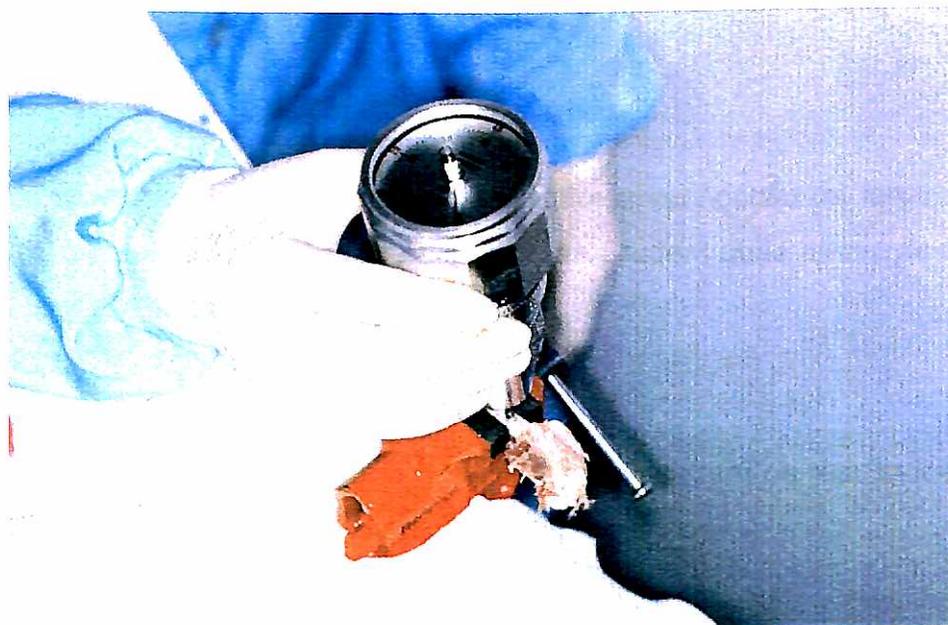


Figura 13: Medição da força de remoção dos implantes

4.4 Método Estatístico

A análise estatística dos dados obtidos para a verificação da força de remoção dos implantes foi realizada aplicando-se o test *t* de Student duas amostras em par para média, com nível de significância de 0,05.

5 RESULTADOS

A seguir apresentamos os Quadros 2 e 3 que mostram os resultados das forças de remoções dos implantes, obtidos aos 28 e 56 dias.

Animais (n=6)	Grupo A –controle	Grupo A1- estrôncio
	28 dias Força (N. cm)	28 dias Força (N.cm)
Animal 1	25	30
Animal 2	35	40
Animal 3	26	25
Animal 4	30	35
Animal 5	24	25
Animal 6	24	26
Média	27,33	30,17

Quadro 2: Força de remoção dos implantes em N.cm, aos 28 dias.

Animais (n=6)	Grupo B –controle	Grupo B1-estrôncio
	56 dias Força (N. cm)	56 dias Força (N.cm)
Animal 7	26	28
Animal 8	27	26
Animal 9	29	23
Animal 10	24	30
Animal 11	25	25
Animal 12	26	28
Média	26,17	26,67

Quadro 3: Força de remoção dos implantes em N.cm, aos 56 dias.

5.1 Análise Estatística

As tabelas 1 a 5 que mostram a análise estatística teste *t* de Student, duas amostras em par para as médias, entre os Grupos A, A1, B, e B1. Em todos os testes fixou-se o nível de significância em 0,05 ou 5%, assinalando-se com um asterístico os valores significantes.

Tabela 1: Análise da força de remoção dos implantes nos Grupos A e B (Teste *t* duas amostras presumindo variâncias equivalentes).

<i>Grupos</i>	<i>A (controle - 28 dias)</i>	<i>B (controle - 56 dias)</i>
Média	27,33	26,17
Variância	19,07	2,97
Desvio Padrão	4,37	1,72
Observações	6,00	6,00
Correlação de Person	0,04	
Stat <i>t</i>	0,62	
Valor <i>p</i> ($T \leq t$) uni-caudal	0,28	
<i>t</i> crítico uni-caudal	2,02	

NS (Não significativo, pois $p > 0,05$)

Pela análise da tabela 1 podemos concluir que não existem diferenças significativas entre as médias do Grupo A (Controle 28 dias) e do Grupo B (Controle 56 dias), para um nível de significância de 5 % (0,05), pois o valor de *p* foi 0,28 que é maior que o nível de significância estabelecido.

Tabela 2: Análise da força de remoção dos implantes nos Grupos A e A1 (Teste t, duas amostras presumindo variâncias equivalentes).

<i>Grupos</i>	<i>A (controle - 28 dias)</i>	<i>A1 (estrôncio- 28 dias)</i>
Média	27,33	30,17
Variância	19,07	38,17
Desvio Padrão	4,37	6,18
Observações	6,00	6,00
Correlação de Person	0,94	
Stat t	-2,71	
Valor p ($T \leq t$) bi-caudal	0,04 *	
t crítico bi-caudal	2,57	

S (Significante, pois $p < 0,05$) *

Pela análise da tabela 24 podemos concluir que existem diferenças significativas entre as médias do Grupo A (controle 28 dias) e do Grupo A1 (estrôncio 28 dias), para um nível de significância de 5 % (0,05), pois o valor de p é igual a 0,04, que é menor do que o nível de significância estabelecido.

Tabela 3: Análise da força de remoção dos implantes nos Grupos A e B1 (Teste t, duas amostras presumindo variâncias equivalentes).

<i>Grupos</i>	<i>A (controle - 28 dias)</i>	<i>B1 (estrôncio- 56 dias)</i>
Média	27,33	26,67
Variância	19,07	6,27
Desvio Padrão	4,37	2,50
Observações	6,00	6,00
Correlação de Person	0,12	
Stat t	0,34	
Valor p ($T \leq t$) bi-caudal	0,75	
t crítico bi-caudal	2,57	

NS (Não significante, pois $p > 0,05$)

A análise da tabela 3 nos leva a concluir que não existem diferenças significativas entre as médias do Grupo A (controle 28 dias) e do Grupo B1 (estrôncio 56 dias), para um nível de significância de 5 % (0,05), pois o valor de p é igual a 0,75, que é maior do que o nível de significância estabelecido.

Tabela 4: Análise da força de remoção implantes nos Grupos A1 e B (Teste t duas amostras presumindo variâncias equivalentes).

<i>Grupos</i>	<i>A1 (estrôncio - 28 dias)</i>	<i>B (controle - 56 dias)</i>
Média	30,17	26,17
Variância	38,17	2,97
Desvio Padrão	6,18	1,72
Observações	6,00	6,00
Correlação de Person	-0,19	
Stat t	1,46	
Valor p ($T \leq t$) bi-caudal	0,20	
t crítico bi-caudal	2,57	

NS (Não Significante, pois $p > 0,05$)

A tabela 4 nos mostra que não existem diferenças significativas entre as médias do Grupo A1 (estrôncio - 28 dias) e do Grupo B (controle - 56 dias) pois o valor de p é igual a 0,20, maior que o nível de significância estabelecido (0,05).

Tabela 5. Análise da força de remoção dos implantes nos Grupos B1 e B (Teste t duas amostras presumindo variâncias equivalentes).

<i>Grupos</i>	<i>B1 (estrôncio - 56 dias)</i>	<i>B (controle - 56 dias)</i>
Média	26,67	26,17
Variância	6,27	2,97
Desvio Padrão	2,50	1,72
Observações	6,00	6,00
Correlação de Person	-0,77	
Stat t	0,31	
Valor p ($T \leq t$) bi-caudal	0,77	
t crítico bi-caudal	2,57	

NS (Não significante, pois $p > 0,05$)

Pela análise da tabela 6 podemos concluir que não existem diferenças significativas entre as médias do Grupo B1 (estrôncio 56 dias) e do Grupo B (controle 56 dias), para um nível de significância de 5 % (0,05), pois o valor de p é igual a 0,77, que é maior que o nível de significância estabelecido.

Tabela 6. Análise da força de remoção dos implantes nos Grupos B e B1 (Teste t duas amostras presumindo variâncias equivalentes)

<i>Grupos</i>	<i>B1 (estrôncio - 56 dias)</i>	<i>A (estrôncio - 28 dias)</i>
Média	26,67	27,33
Variância	6,27	19,07
Desvio padrão	2,50	4,37
Observações	6,00	6,00
Correlação de Person	0,12	
Stat t	- 3,4	
Valor p ($T \leq t$) bi-caudal	0,75	
t crítico bi-caudal	2,57	

NS (Não significativa, pois $p \geq 0,05$)

Pela análise da Tabela 6, podemos concluir que não existem diferenças estatisticamente significantes entre as médias do Grupo B1 (estrôncio - 56 dias) e do Grupo A (estrôncio - 28 dias), pois o valor de p é igual a 0,75, maior do que o nível de significância estabelecido (0,05).

A seguir apresentamos a figura 14, no Gráfico mostra, comparativamente, a força de remoção dos implantes instalados em tíbias dos coelhos nos Grupos A (sangue 28 dias), A1 (estrôncio 28 dias), B (sangue 56 dias) e B1 (estrôncio 56 dias).

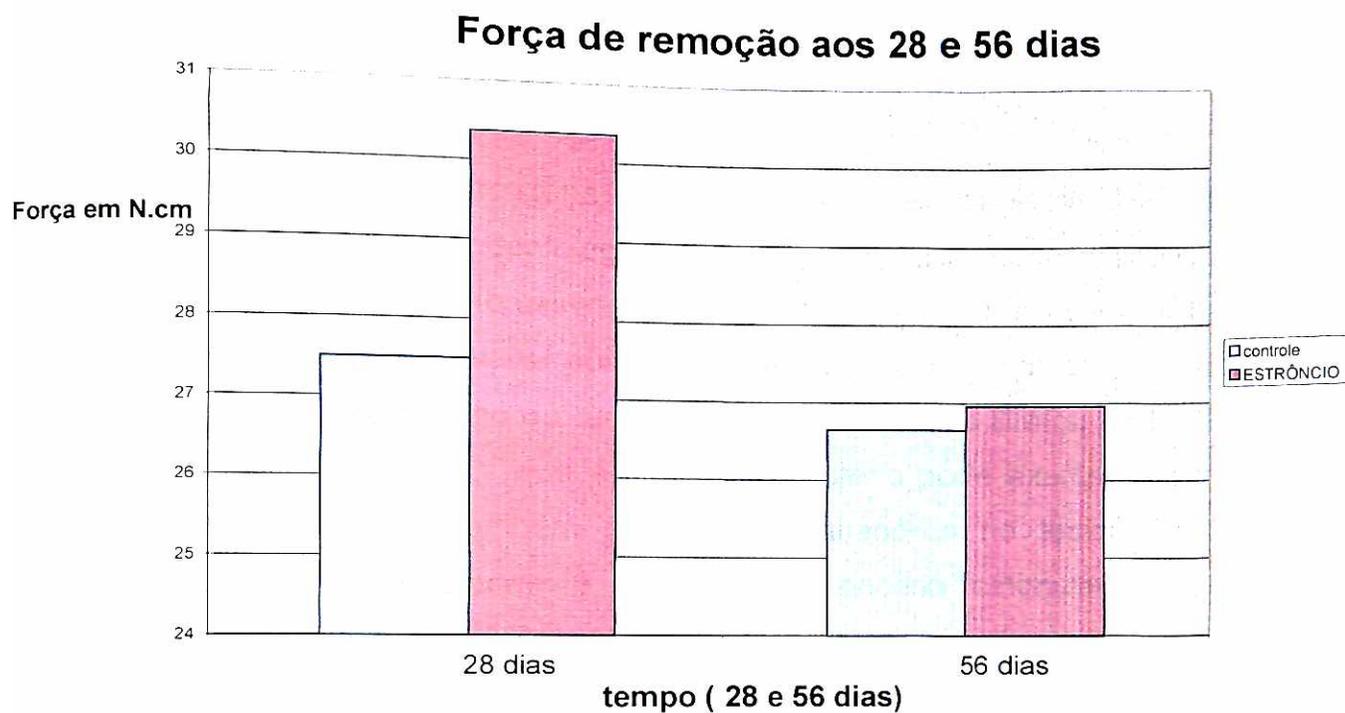


Figura 14: Análise da força de remoção dos implantes, precedidos ou não da aplicação tópica do cloreto de estrôncio, aos 28 e 56 dias.

6 DISCUSSÃO

A estimulação da osteogênese, sempre teve uma conotação muito importante tanto na medicina como na odontologia. Várias técnicas foram desenvolvidas no sentido de se estimular o crescimento ósseo. Assim sendo, alguns fármacos têm sido objeto de estudos, no sentido de se avaliar possíveis atividades destas substâncias na formação, reabsorção e na remodelação do tecido ósseo; tais como as BMPs, o alendronato, as estatinas, e o íon estrôncio, que assim como o cálcio pode exercer uma ação na formação, reabsorção e também ter um efeito anabólico no tecido ósseo, e *sua capacidade de se incorporar à hidroxiapatita poderia estimular a osteogênese* (FERRARO; CARR; ZIMMERMAN, 1983), administrando-se doses maiores do que a fisiológicas.

Diante das evidências científicas citadas em revisão de literatura, nos propusemos a realizar este estudo experimental associando o cloreto de estrôncio (2M) e implantes osseointegráveis, com a finalidade de avaliarmos a sua possível atuação local, na interface implante-osso, através da análise da força de remoção dos implantes, em modelo animal. Otimizando talvez a consagrada técnica da osseointegração.

Em nosso trabalho os resultados obtidos, demonstraram que o cloreto de estrôncio a 2M (gel) atuou de forma positiva em relação à força de remoção dos implantes instalados em tíbias de coelhos aos 28 dias, ou seja, deve ser importante na fase inicial da reparação óssea. O Grupo A (estrôncio 28 dias) apresentou, na média, maior força de remoção dos implantes, quando comparado ao Grupo A1 (sangue 28 dias), concordando com os achados dos trabalhos de Cabrera et. al. (1999); Dahl et al. (2001); Faria (2006); Marie (2006) e Marie et al. (2001) que também utilizaram o estrôncio de forma tópica, e sugeriram que o estrôncio pode agir de forma local, atuando diretamente nas células ósseas, estimulando a ação e a replicação dos osteoblastos e inibindo a replicação dos osteoclasto.

Em nosso estudo a força de remoção dos implantes foi maior no Grupo estrôncio 28 dias ($30,17 \pm 6,18$ N.cm) quando comparada à do Grupo controle 28 dias ($27,33 \pm$

4,37 N.cm). Podemos interpretar este resultado como uma otimização do processo de reparação óssea inicial, estimulada talvez pela ação provável do cloreto de estrôncio a 2M. O aumento da força de remoção dos implantes poderia ser interpretado como uma melhora na interface osso-implante, porém esta hipótese só poderia ser comprovada através da análise histomorfométrica da interface osso-implante. Portanto, estudos neste sentido devem ser realizados com a finalidade de ratificar esta afirmativa. Por outro lado, a estimulação óssea provocada pelo estrôncio pode, e deve, elucidar nossos resultados, bem como os resultados obtidos por vários autores (ADAMI; 2006; BURLET; REGINSTER, 2006; CHATTOPADHYAY et al., 2007; DAHL et al., 2001; FARIA, 2006; FERRARO; CARR; ZIMMERMAN, 2001; MANETTE et al., 2006; MARIE, 2005, 2006; MARIE et al., 2001; REGINSTER et al., 2007; RIZZOLI, 2005; ZHU et al., 2007).

Interessante notar que não houve diferença significativa entre os Grupos estrôncio 56 dias ($26,67 \pm 2,50$ N. cm) e controle 56 dias ($26,17 \pm$ N.cm), resultado este que difere dos resultados histológicos obtidos por Faria em 2006, com o cloreto de estrôncio (2M) em defeitos ósseos em mandíbula de coelho. Talvez ao longo deste período, o estrôncio por ser um elemento reativo, possa ter reagido com a superfície dos implantes e provocado tal efeito. Também não houve diferenças significativas entre os Grupos controle 28 dias ($27,33 \pm 4,37$ N. cm) comparado com controle 56 dias ($26,17 \pm 1,72$ N. cm), pois o osso reparou em natura, concluindo-se que talvez o estrôncio não forneça uma pega maior dos implantes, e sim uma osseointegração mais rápida.

A literatura está baseada no uso do estrôncio por via sistêmica. Diversos autores sugerem que o estrôncio em baixas doses diárias, possa agir no metabolismo ósseo, aumentando a replicação de células pré-osteoblásticas e inibindo a atividade dos osteoclastos (316 a 634 mg/kg/dia), aumentando a densidade óssea e demonstrando um efeito anabolizante em humanos e em animais. (BRANDI, 1993; CABRERA et al., 1999; DAHL et. al., 2001; MARIE et. al., 2001). Na nossa revisão apenas Faria (2006) e Ferraro; Carr e Zimmerman (1983) utilizaram o estrôncio por via tópica. Vale a pena ressaltar que Ferraro; Carr e Zimmerman (1983) aplicaram em osso alveolar de ratos; e Faria (2006) fez uso de mandíbula de coelhos, e nenhum dos dois utilizou implantes,

portanto os estudos citados acima podem se relacionar com achados clínicos na área da ortopedia.

Adicionalmente é importante salientar que trabalhos que utilizaram o estrôncio sistêmico, não houve nenhum que verificasse sua influência na osseointegração em implantes dentais.

Os trabalhos citados anteriormente estão mais voltados ou para as áreas médicas (BROWN, 2003; BURLET; REGINSTER, 2006; CABRERA et al., 1999; MARIE, 2007; NIELSEN, 2004).

Uma sugestão de nova pesquisa na área, é estabelecer se os resultados aqui obtidos, tem guarida em futuras investigações onde a administração tópica do cloreto de estrôncio seja substituída por doses sistêmicas diárias deste fármaco. Talvez devido a ação constante da droga poderíamos observar resultados mais significativos na osseointegração de implantes.

Outra área que também poderia ser investigada seria a associação do cloreto de estrôncio e hidroxiapatita usado como cimento, em enxertos ósseos, pois segundo Ni et al. (2006) foram obtidos bons resultados boa fixação entre os implantes e o cimento de hidroxiapatita em coelhos.

7 CONCLUSÃO

Os resultados do nosso trabalho mostraram que; o cloreto de estrôncio a 2M apresentou um resultado estatisticamente significativo, no aumento da força de remoção de implantes instalados em tíbias de coelhos, aos 28 dias; no entanto não houve alteração significativa, aos instalados aos 56 dias. Estes resultados nos levam a acreditar que o cloreto de estrôncio de estrôncio acelerou o processo inicial de regeneração óssea.

REFERÊNCIAS²²

ADAMI, S. Protelos: nonvertebral and hip antifracture efficacy in postmenopausal osteoporosis. **Bone**, New York, v. 38, n. 2, p. 23-7, Feb. 2006. Suplemento.

AUGUST, M. et al. Influence of estrogen status on endosseous implant osseointegration. **J. Oral Maxillofac. Surg.**, Philadelphia, v. 59, n. 11, p. 1285-91, Nov. 2001.

BRANDI, M. L. New treatment strategies: ipriflavone, strontium, vitamin D metabolites and analogs. **Am. J. Med.**, New York, v. 95, n. 5A, p. 69S-74S. Nov. 1993.

BROWN, E. M. Is the calcium receptor a molecular target for the actions of strontium on bone? **Osteoporos. Int.**, London, v. 14, n. 3, p. S25-34, 2003. Suplemento.

BURLET, N.; REGINSTER, J. Y. Strontium ranelate: the first dual acting treatment for postmenopausal osteoporosis. **Clin. Orthop. Relat. Res.**, Philadelphia, v. 443, p.55-60, Feb. 2006.

BURR, D. B. et al. Intermittently administered human parathyroid hormone(1-34) treatment increases intracortical bone turnover and porosity without reducing bone strength in the humerus of ovariectomized cynomolgus monkeys. **J. Bone Miner. Res.**, New York, v. 16, n. 1, p. 157-65, Jan. 2001.

CABRERA, W. E et al. Strontium and bone. **J. Bone Miner. Res.**, New York, v. 14, n. 5, p. 661-8, May 1999.

CALVO, M. S.; EYRE, D. R.; GUNDBERG, C. M. Molecular basis and clinical application of biological markers of bone turnover. **Endocr. Rev.**, Baltimore, v. 17, n. 4, p. 333-68, Aug. 1996.

CARR, A. B.; GERARD, D. A.; LARSEN, P. E. Quantitative histomorphometric description of implant anchorage for three types of dental implants following 3 months of

²² De acordo com a NBR 14724 (2005) e NBR 6023 da Associação Brasileira de Normas Técnicas (ABNT), 2002. Abreviaturas dos Periódicos segundo "Index to Dental Literature" e SECS (Seriados em Ciências da Saúde).

healing in baboons. **Int. J. Oral Maxillofac. Implants**, Lombard, v. 12, n. 6, p. 777-84, Nov.-Dec. 1997.

CATE, T. **Histologia bucal: desenvolvimento, estrutura e função**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1998. p. 208.

CAÚLA, A. L.; MACHADO, F.O.; BARBOSA, E.P. Densidade óssea no planejamento em implantodontia. **BCI**, Curitiba, v. 7, n. 25, p. 49-53, abr-jun. 2000.

CHATTOPADHYAY, N. et al. The calcium-sensing receptor (CaR) is involved in strontium ranelate-induced osteoblast proliferation. **Biochem. Pharmacol.**, Oxford, v. 74, n. 3, p. 438-47, Aug. 2007.

COOK, S. D. et al. The effect of surface macrotecture on the mechanical and histologic characteristics of hydroxylapatite-coated dental implants. **J. Oral Implantol.**, Abington, v. 19, n. 4, p. 288-94, 1993.

CORSINI, M. S. **Avaliação do efeito da administração sistêmica intermitente do hormônio paratiroideano humano recombinante, (pth[1-34]rh) no torque de remoção de implantes instalados em tíbias de coelhos**. 2005. 111 f. Dissertação (Mestrado em Implantodontia) – Universidade de Santo Amaro, São Paulo, 2005.

DAHL, S. G. et al. Incorporation and distribution of strontium in bone. **Bone**, New York, v. 28, n. 4, p. 446-53, Apr. 2001.

DALEN, N.; OLSSON, K. E. Bone mineral content and physical activity. **Acta Orthop. Scand.**, Copenhagen, v. 45, n. 2, p. 170-4, 1974.

DAVIES, J. E. **Bone Engineering**. Toronto, 2000. p. 656.

_____. Mechanisms of endosseous integration. **Int. J. Prosthodont.**, Lombard, v. 11, n. 5, p. 391-401, Sept.-Oct. 1998.

DE BARNARD, C. Calcium metabolism and bone minerals. **Bone**, New York, v. 4, n. 3, p. 73-98, 1990.

DOUGLAS, C. R. et al. Fisiologia do osso. In: _____. **Patofisiologia oral**. São Paulo: Pancast, 2000. v. 2, cap. 51, p. 201-217.

FARIA, M. A. **ANÁLISE HISTOMORFOLÓGICA DO EFEITO DA APLICAÇÃO TÓPICA DO CLORETO DE ESTRÔNCIO EM DEFEITOS ÓSSEOS PROVOCADOS EM MANDÍBULA DE COELHOS**. 2006. 100 f. Dissertação (Mestrado em Implantodontia) – Universidade de Santo Amaro, São Paulo, 2006.

FERRARO, E. F.; CARR, R.; ZIMMERMAN, K. A comparison of the effects of strontium chloride and calcium chloride on alveolar bone. **Calcif. Tissue Int.**, Berlin, v. 35, n. 2, p. 258-60, 1983.

FRAME, J. W. A convenient animal model for testing bone substitute materials. **J. Oral Surg.**, Chicago, v. 38, n. 3, p. 176-80, Mar. 1980.

GARG, A. K. **Bone biology, harvesting, and grafting for dental implants: rationale and clinical applications**. Chicago: Quintessence, 2004. v. 1, p. 3 - 19.

GRAVES, D. T.; COCHRAN, D. L. Periodontal regeneration with polypeptide growth factors. **Curr. Opin. Periodontol.**, Philadelphia, p. 178-86, 1994.

HENRY, P. J. et al. Removal torque compariso of TiUnite and turned imlants in the greyhound dog mandibule. **Applied Osseointegration Research**, v. 1, n. 1, p. 15-17, 2000.

HETHERINGTON, V. J.; LORD, C. E.; BROWN, S. A. Mechanical and histological fixation of hydroxylapatite-coated pyrolytic carbon and titanium alloy implants: a report of short-term results. **J. Appl. Biomater.**, New York, v. 6, n. 4, p. 243-8, Winter 1995.

HIRANO, T. et al. Changes in geometry and cortical porosity in adult, ovary-intact rabbits after 5 months treatment with LY333334 (hPTH 1-34). **Calcif. Tissue Int.**, Berlin, v. 66, n. 6, p. 456-60, June 2000.

HOCK, J. M. et al. Human parathyroid hormone-(1-34) increases bone mass in ovariectomized and orchidectomized rats. **Endocrinology**, Baltimore, v. 122, n. 6, p. 2899-904, June 1988.

INGLEHART, M.R.; BAGRAMIAN, R.A. **Oral Health: Related of quality Life**. Chicago: Quintessence, 2002.

JAFFIN, R. A.; BERMAN, C. L. The excessive loss of Branemark fixtures in type IV bone: a 5-year analysis. **J. Periodontol.**, Indianapolis, v. 62, n. 1, p. 2-4, Jan. 1991.

JUNQUEIRA, L.C.; CARNEIRO, J. Tecido Ósseo. In _____. **Histologia Básica**. 10. ed. Rio de Janeiro: Guanbara Koogan, 1999. cap. 8, p 136-153.

KLOKKEVOLD, P. R. et al. Osseointegration enhanced by chemical etching of the titanium surface. A torque removal study in the rabbit. **Clin. Oral Implants Res.**, Copenhagen, v. 8, n. 6, p. 442-7, Dec. 1997.

KRAUT, R. A.; DOOTSON, J.; MCCULLEN, A. Biomechanical analysis of osseointegration of IMZ implants in goat mandibles and maxillae. **Int. J. Oral Maxillofac. Implants**, Lombard, v. 6, n. 2, p. 187-94, Summer 1991.

LEKHOLM, U.; ZARB, G.A. Patient selection and preparation. In: BRANEMARK, P. I.; ZARB, G. A.; ALBREKTSSOM, T. **Tissue: Integrate prosthesis osseointegration in clinical dentistry**. Chicago: Quintessence, 1985. v. 3, p. 199 – 210.

LESUEUR, D. Strontium: a new treatment for osteoporosis. **JOINT BONE SPINE**, Paris, v. 71 n. 4, p. 261 – 263, 2004.

LINDQUIST, L. W.; CARLSSON, G. E.; JEMT, T. A prospective 15-year follow-up study of mandibular fixed prostheses supported by osseointegrated implants. Clinical results and marginal bone loss. **Clin. Oral Implants Res.**, Copenhagen, v. 7, n. 4, p. 329-36, Dec. 1996.

LIU, X.; CHEN, D. Effects of strontium substitute hydroxyapatite of different porosities on osteoblast in vitro. **Journal of Oral Tissue Engineering**, v.2, n. 2, p. 66 – 75, 2004.

MANETTE, C. et al. Comprehensive therapy in osteoporosis using a single drug: from ADFR to strontium ranelate. **Curr. Med. Chem.**, Schiphol, v. 13, n. 13, p. 1585-90, 2006.

MANGUEIRA, L. M. **Análise da Influência da Aplicação de gel de Estatina, na Força de Contra-Torque na Remoção de Implantes Instalados em Tíbia de Coelhos**.

2005. Dissertação (Mestrado em Implantodontia) - Universidade de Santo Amaro, São Paulo, 2005.

MARIE, P. J. Strontium ranelate: a dual mode of action rebalancing bone turnover in favour of bone formation. **Curr. Opin. Rheumatol.** Philadelphia, v. 18, n. 1, p. S11-5, June 2006.

_____. Strontium ranelate: a novel mode of action optimizing bone formation and resorption. **Osteoporos. Int.** v. 16, n. 1, p. S7-10, Jan. 2005. Suplemento.

_____. Strontium ranelate: new insights into its dual mode of action. **Bone**, New York, v. 40, n. 5, p. 5- 8, 2007. Suplemento.

MARIE, P. J. et al. Mechanisms of action and therapeutic potential of strontium in bone. **Calcif. Tissue Int.**, Berlin, v. 69, n. 3, p. 121-9, Sept. 2001.

MARX, R. E.; EHLER, W. J.; PELEG, M. "Mandibular and facial reconstruction" rehabilitation of the head and neck cancer patient. **Bone**, New York, v. 19, n. 1, p. 59S-82S, July 1996. Suplemento.

MARX, R. E.; GARG, A.K. Bone Structure, Metabolism, and Physiology : Its Impacts on Dental Implantology. **Implant Dent.**, Baltimore, v. 7, n. 4, p. 267 – 76, 1998.

MASUDA, T. et al. Generalizations regarding the process and phenomenon of osseointegration. Part I. In vivo studies. **Int. J. Oral Maxillofac. Implants**, Lombard, v. 13, n. 1, p. 17-29, Jan.-Feb. 1998.

MATEUS, M.M. **Avaliação da Força de Contra Torque para Remoção de Implantes Ósseointegrados, Instalados em Alvéolos Cirúrgicos e Preenchidos com Gel de Alendronato, em Tíbia de Coelho.** Dissertação (Mestrado em Implantodontia) – Universidade de Santo Amaro, São Paulo, 2004.

MAZESS, RB. On aging bone loss. **Clin. Orthop. Relat. Res.**, Philadelphia, n.165, p. 239-52, May. 1982.

MENDELEYEV, D. I. **Tabela periódica.** Disponível em: <http://www.feiradeciencias.com/tabela_periódica/en/sr.htm>.2006.> Acesso em: 15 mar. 2006.

MERAW, S. J.; REEVE, C. M. Qualitative analysis of peripheral peri-implant bone and influence of alendronate sodium on early bone regeneration. **J. Periodontol.**, Indianapolis, v. 70, n. 10, p. 1228-33, Oct. 1999.

MISCH, C.E. Fisiologia e Metabolismo Ósseos. In____. **Implantes Dentários Contemporâneos**. 2. ed. São Paulo: Livraria Santos, 2000 Cap. 17, p 225 – 39.

MUNDY, G. R. Bone remodeling. **Bone Remodeling and Its Disorders**, 2. ed. London, Martin Dunitz, 1999. p.1- 11.

NEER, R. M. et al. Effect of parathyroid hormone (1-34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. **N. Engl. J. Med.**, Boston, v. 344, n. 19, p. 1434-41, May 2001.

NI, G. X. et al. Strontium-containing hydroxyapatite (Sr-HA) bioactive cement for primary hip replacement: an in vivo study. **J. BIOMED. MATER. RES. B APPL BIOMATER.**, Hoboken, v. 77, n. 2, p. 409-15, 2006.

NIELSEN, S.P. The biological role of strontium. Denmark. **Bone**, New York, v. 35, p. 583 – 588, 2004

PERRI, P. S. et al. Biologia da osseointegração. In : Gomes, L. A. **Implantes Osseointegrados: técnica e arte**. São Paulo: Santos, 2002. cap. 1, p. 1- 9.

RASMUSSEN, H. et al. Effect of ions upon bone cell function. **Fed. Proc.**, Bethesda, v. 29, n. 3, p. 1190-7, May-June 1970.

REGINSTER, J. Y. et al. Strontium ranelate in the prevention of osteoporotic fractures. **Int. J. Clin. Pract.**, Surrey, v. 61, n. 2, p. 324-8, Feb. 2007.

RIZZOLI, R. Bone anabolic agents in the treatment of patients with osteoporosis. **Annals of Rheumatic Diseases**, London, v. 64, n. 3, p. 155, 2005. Suplemento.

ROBERTS, W. E. et al. Implants: Bone physiology and metabolism. **CDA J.**, Los Angeles, v. 15, n. 10, p. 54-61, Oct. 1987.

RODAN, G.A. Mechanisms of action of bisphosphonates. **Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.** Palo Alto, v. 38, p. 375-388, 1998.

CHWARTZ, Z. et al. Underlying mechanisms at the bone-surface interface during bone regeneration. **J. Periodontal Res.**, Copenhagen, v. 32, n. 1 Pt 2, p. 166-71, Jan. 1997.

ODEK, J.; MCKEE, M.D. Molecular and cellular biology of alveolar bone. **Periodontol** 2000, Copenhagen, v. 24, n. 1, p. 99 – 126, Oct. 2000.

AVARES, S.P.R. **Hipersensibilidade dentinária e o uso de dentifrícios como agentes desensibilizantes**. Santos, 2000. Monografia (Especialização) - Associação dos Cirurgiões Dentistas de Santos e São Vicente, 2000.

OKUGAWA, Y. et al. Effects of bisphosphonates on bone reaction after placement of titanium implant in tibiae of ovariectomized rats. **Int. J. Oral Maxillofac. Implants.**, Lombard., v. 18, n. 1, p. 66-74, Jan- Feb, 2003.

VIKESJO, U. M. et al. Periodontal repair in dogs: effect of rhBMP-2 concentration on regeneration of alveolar bone and periodontal attachment. **J. Clin. Periodontol.**, Copenhagen, v. 26, n. 6, p. 392-400, June 1999.

YAMAZAKI, W. et al. Use of strontium in the activation of bovine oocytes reconstructed by somatic cell nuclear transfer. **Zygote**, Cambridge, v. 13, n. 4, p. 295-302, Nov. 2005.

ZHU, L. L. et al. Induction of a program gene expression during osteoblast differentiation with strontium ranelate. **Biochem. Biophys. Res. Commun.**, New York, v. 355, n. 2, p. 307-11, Apr. 2007.

ANEXO A: Parecer do Comitê de Ética

ANEXO B FORMULÁRIOS METODOLOGIA CIRÚRGICA



MINISTÉRIO DA SAÚDE
Instituto Nacional de Saúde
Suplementar Nacional de Ética em Pesquisa – CONEP



UNIVERSIDADE DE SANTO AMARO
Comitê de Ética em Pesquisas
Registro CONEP n.º 306
Aprovado em 16/05/2000

PARECER N.º 038/2006

REGISTRO CEP UNISA N.º 092/06

Projeto de Pesquisa: “Avaliação da força de contra-torque utilizando a solução de cloreto de estrôncio à 2 M, em implantes colocados na tibia de coelhos.”

Pesquisadora Responsável: Prof.ª Dr.ª Fátima Faraco

Área Temática Especial:

Prezado Pesquisador:

Ao se proceder à análise do processo em questão, cabe a seguinte consideração:

As informações apresentadas atendem aos aspectos fundamentais das Resoluções CNS 196/96, 251/97 e 292/99, sobre Diretrizes e Normas Regulamentadoras de Pesquisas Envolvendo Seres Humanos.

Diante do exposto, o Comitê de Ética em Pesquisas da UNISA, de acordo com as atribuições da Resolução 196/96, manifesta-se pela **APROVAÇÃO** do projeto de pesquisa Avaliação da força de contra-torque utilizando a solução de cloreto de estrôncio à 2 M, em implantes colocados na tibia de coelhos.

São Paulo, 07 de junho de 2006

PROF. DR. CARLOS DE SOUSA LUCCI
Presidente do Comitê de Ética em Pesquisas
UNISA - Universidade de Santo Amaro

Parecer Consubstanciado de Projeto

Título do Projeto: "Avaliação da força de contra-torque utilizando a solução de cloreto de estrôncio à 2 M, em implantes colocados na tibia de coelhos."

Pesquisador Responsável :Pós-Graduanda: Maria Aparecida Constantino Pagioro
Orientadora: Profª.Drª. Fátima Faraco

Data da Versão

Cadastro 038

Data do Parecer 07/06/2006

Grupo e Área Temática 1.5 Novos procedimentos

Objetivos do Projeto

Avaliar se a aplicação tópica do Cloreto de Estrôncio pode atuar positivamente na força de torque na remoção de implantes instalados em tibias de coelhos.

Sumário do Projeto

Este projeto tem a finalidade de dar continuidade a uma linha de pesquisa de mestrado de Implantodontia UNISA sobre fármacos que possam atuar favoravelmente à osseointegração.Irão avaliar o Cloreto de Estrôncio como ativador de osteoblastos e inibidor em implantes instalados em tibias de coelhos.

<i>Aspectos relevantes para avaliação</i>	<i>Situação</i>
Título	Adequado
Relação dos Pesquisadores	Adequada
Local de Origem na Instituição	Adequado
Projeto elaborado por patrocinador	Sim
Local de Realização	Própria instituição
Outras instituições envolvidas	Não
Condições para realização	Adequadas
Introdução	Adequada
Objetivos	Adequados
Método	
Tipo de projeto	Pesquisa em Animais
Delineamento	Adequado
Tamanho de amostra	Total Na Instituição sim
Cálculo do tamanho da amostra	Adequado
Participantes pertencentes a grupos especiais	Não
Seleção equitativa dos indivíduos participantes	Adequada
Critérios de inclusão e exclusão	Adequados
Relação risco- benefício	Adequada
Uso de placebo	Não utiliza
Período de suspensão de uso de drogas (wash out)	Não utiliza
Monitoramento da segurança e dados	Adequado
Armazenamento de material biológico	Adequado
Instrumentos de coleta de dados	Adequados
Avaliação dos dados	Adequada - quantitativa
Privacidade e confidencialidade	Adequada
Termo de Consentimento	Adequado
Adequação às Normas e Diretrizes	Sim
Cronograma	Adequado
Data de início prevista	30/05/2006
Data de término prevista	31/12/2006
Orçamento	Adequado
Solicita recursos à instituição	Não
Fonte de financiamento externa	Não
Referências Bibliográficas	Adequadas

Recomendação

Aprovar

projeto é importante por sua aplicação na área de implantodontia ,
verificando a atuação do cloreto de estrôncio no processo de
reosseointegração

São Paulo, 07 de JUNHO de 2006.



ROF. DR. CARLOS DE SOUSA LUCCI
residente do Comitê de Ética em Pesquisas
NISA - Universidade de Santo Amaro

ANEXO B FORMULÁRIOS METODOLOGIA CIRÚRGICA

FORMULÁRIO METODOLOGIA CIRÚRGICA

1- CIRURGIA DE INSTALAÇÃO DOS IMPLANTES:

NÚMERO DO COELHO

06

DATA DA CIRURGIA INSTALAÇÃO

07/08/2006

IMPLANTE CONTROLE

FORÇA DE INSTALAÇÃO (N.cm)

b

20

IMPLANTE + ESTRÔNCIO

FORÇA DE INSTALAÇÃO (N.cm)

p

20

2- CIRURGIA DE REABERTURA / TORQUE DE REMOÇÃO IMPLANTES 28 DIAS

NÚMERO DO COELHO

06

DATA DA CIRURGIA DE REABERTURA DOS IMPLANTES

04/09/2006

IMPLANTE CONTROLE

FORÇA DE REMOÇÃO (N.cm)

b

24

IMPLANTE + ESTRÔNCIO

FORÇA DE REMOÇÃO (N.cm)

p

26

FORMULÁRIO METODOLOGIA CIRÚRGICA

1- CIRURGIA DE INSTALAÇÃO DOS IMPLANTES:

NÚMERO DO COELHO

04

DATA DA CIRURGIA INSTALAÇÃO

07/08/2006

IMPLANTE CONTROLE

FORÇA DE INSTALAÇÃO (N.cm)

P

20

IMPLANTE + ESTRÔNCIO

FORÇA DE INSTALAÇÃO (N.cm)

D

20

2- CIRURGIA DE REABERTURA / TORQUE DE REMOÇÃO IMPLANTES 28 DIAS

NÚMERO DO COELHO

04

DATA DA CIRURGIA DE REABERTURA DOS IMPLANTES

04/09/2006

IMPLANTE CONTROLE

FORÇA DE REMOÇÃO (N.cm)

P

24

IMPLANTE + ESTRÔNCIO

FORÇA DE REMOÇÃO (N.cm)

D

25

FORMULÁRIO METODOLOGIA CIRÚRGICA

1- CIRURGIA DE INSTALAÇÃO DOS IMPLANTES:

NÚMERO DO COELHO

17

DATA DA CIRURGIA INSTALAÇÃO

07/08/2006

IMPLANTE CONTROLE

FORÇA DE INSTALAÇÃO (N.cm)

D

20

IMPLANTE + ESTRÔNCIO

FORÇA DE INSTALAÇÃO (N.cm)

P

20

2- CIRURGIA DE REABERTURA / TORQUE DE REMOÇÃO IMPLANTES 28 DIAS

NÚMERO DO COELHO

17

DATA DA CIRURGIA DE REABERTURA DOS IMPLANTES

04/09/2006

IMPLANTE CONTROLE

FORÇA DE REMOÇÃO (N.cm)

D

30

IMPLANTE + ESTRÔNCIO

FORÇA DE REMOÇÃO (N.cm)

P

35

FORMULÁRIO METODOLOGIA CIRÚRGICA

1- CIRURGIA DE INSTALAÇÃO DOS IMPLANTES:

NÚMERO DO COELHO

15

DATA DA CIRURGIA INSTALAÇÃO

07/08/2006

IMPLANTE CONTROLE

FORÇA DE INSTALAÇÃO (N.cm)

D

20

IMPLANTE + ESTRÔNCIO

FORÇA DE INSTALAÇÃO (N.cm)

P

20

2- CIRURGIA DE REABERTURA / TORQUE DE REMOÇÃO IMPLANTES 28 DIAS

NÚMERO DO COELHO

15

DATA DA CIRURGIA DE REABERTURA DOS IMPLANTES

04/09/2006

IMPLANTE CONTROLE

FORÇA DE REMOÇÃO (N.cm)

35

IMPLANTE + ESTRÔNCIO

FORÇA DE REMOÇÃO (N.cm)

40

FORMULÁRIO METODOLOGIA CIRÚRGICA

1- CIRURGIA DE INSTALAÇÃO DOS IMPLANTES:

NÚMERO DO COELHO

10

DATA DA CIRURGIA INSTALAÇÃO

07/08/2006

IMPLANTE CONTROLE

FORÇA DE INSTALAÇÃO (N.cm)

P

20

IMPLANTE + ESTRÔNCIO

FORÇA DE INSTALAÇÃO (N.cm)

D

20

2- CIRURGIA DE REABERTURA / TORQUE DE REMOÇÃO IMPLANTES 28 DIAS

NÚMERO DO COELHO

10

DATA DA CIRURGIA DE REABERTURA DOS IMPLANTES

04/09/2006

IMPLANTE CONTROLE

FORÇA DE REMOÇÃO (N.cm)

P

25

IMPLANTE + ESTRÔNCIO

FORÇA DE REMOÇÃO (N.cm)

D

30

FORMULÁRIO METODOLOGIA CIRÚRGICA

1- CIRURGIA DE INSTALAÇÃO DOS IMPLANTES:

NÚMERO DO COELHO

05

DATA DA CIRURGIA INSTALAÇÃO

21/08/2006

IMPLANTE CONTROLE

FORÇA DE INSTALAÇÃO (N.cm)

P

20

IMPLANTE + ESTRÔNCIO

FORÇA DE INSTALAÇÃO (N.cm)

D

20

2- CIRURGIA DE REABERTURA / TORQUE DE REMOÇÃO IMPLANTES 56 DIAS

NÚMERO DO COELHO

05

DATA DA CIRURGIA DE REABERTURA DOS IMPLANTES

16/10/2006

IMPLANTE CONTROLE

FORÇA DE REMOÇÃO (N.cm)

P

26

IMPLANTE + ESTRÔNCIO

FORÇA DE REMOÇÃO (N.cm)

D

28

FORMULÁRIO METODOLOGIA CIRÚRGICA

1- CIRURGIA DE INSTALAÇÃO DOS IMPLANTES:

NÚMERO DO COELHO

08

DATA DA CIRURGIA INSTALAÇÃO

21/08/2006

IMPLANTE CONTROLE

FORÇA DE INSTALAÇÃO (N.cm)

P 20

IMPLANTE + ESTRÔNCIO

FORÇA DE INSTALAÇÃO (N.cm)

b 20

2- CIRURGIA DE REABERTURA / TORQUE DE REMOÇÃO IMPLANTES 56 DIAS

NÚMERO DO COELHO

08

DATA DA CIRURGIA DE REABERTURA DOS IMPLANTES

16/10/2006

IMPLANTE CONTROLE

FORÇA DE REMOÇÃO (N.cm)

P 27

IMPLANTE + ESTRÔNCIO

FORÇA DE REMOÇÃO (N.cm)

b 26

FORMULÁRIO METODOLOGIA CIRÚRGICA

1- CIRURGIA DE INSTALAÇÃO DOS IMPLANTES:

NÚMERO DO COELHO

01

DATA DA CIRURGIA INSTALAÇÃO

21/08/2006

IMPLANTE CONTROLE

FORÇA DE INSTALAÇÃO (N.cm)

D

20

IMPLANTE + ESTRÔNCIO

FORÇA DE INSTALAÇÃO (N.cm)

P

20

2- CIRURGIA DE REABERTURA / TORQUE DE REMOÇÃO IMPLANTES 56 DIAS

NÚMERO DO COELHO

01

DATA DA CIRURGIA DE REABERTURA DOS IMPLANTES

16/10/2006

IMPLANTE CONTROLE

FORÇA DE REMOÇÃO (N.cm)

D

29

IMPLANTE + ESTRÔNCIO

FORÇA DE REMOÇÃO (N.cm)

P

23

FORMULÁRIO METODOLOGIA CIRÚRGICA

1- CIRURGIA DE INSTALAÇÃO DOS IMPLANTES:

NÚMERO DO COELHO

03

DATA DA CIRURGIA INSTALAÇÃO

21/08/2006

IMPLANTE CONTROLE

FORÇA DE INSTALAÇÃO (N.cm)

D 20

IMPLANTE + ESTRÔNCIO

FORÇA DE INSTALAÇÃO (N.cm)

P 20

2- CIRURGIA DE REABERTURA / TORQUE DE REMOÇÃO IMPLANTES 56 DIAS

NÚMERO DO COELHO

03

DATA DA CIRURGIA DE REABERTURA DOS IMPLANTES

16/10/2006

IMPLANTE CONTROLE

FORÇA DE REMOÇÃO (N.cm)

D 24

IMPLANTE + ESTRÔNCIO

FORÇA DE REMOÇÃO (N.cm)

P 30

FORMULÁRIO METODOLOGIA CIRÚRGICA

1- CIRURGIA DE INSTALAÇÃO DOS IMPLANTES:

NÚMERO DO COELHO

16

DATA DA CIRURGIA INSTALAÇÃO

21/08/2006

IMPLANTE CONTROLE

FORÇA DE INSTALAÇÃO (N.cm)

P

20

IMPLANTE + ESTRÔNCIO

FORÇA DE INSTALAÇÃO (N.cm)

D

20

2- CIRURGIA DE REABERTURA / TORQUE DE REMOÇÃO IMPLANTES 56 DIAS

NÚMERO DO COELHO

16

DATA DA CIRURGIA DE REABERTURA DOS IMPLANTES

16/10/2006

IMPLANTE CONTROLE

FORÇA DE REMOÇÃO (N.cm)

P

25

IMPLANTE + ESTRÔNCIO

FORÇA DE REMOÇÃO (N.cm)

D

25

FORMULÁRIO METODOLOGIA CIRÚRGICA

1- CIRURGIA DE INSTALAÇÃO DOS IMPLANTES:

NÚMERO DO COELHO

07

DATA DA CIRURGIA INSTALAÇÃO

21/08/2006

IMPLANTE CONTROLE

FORÇA DE INSTALAÇÃO (N.cm)

b

20

IMPLANTE + ESTRÔNCIO

FORÇA DE INSTALAÇÃO (N.cm)

p

20

2- CIRURGIA DE REABERTURA / TORQUE DE REMOÇÃO IMPLANTES 56 DIAS

NÚMERO DO COELHO

07

DATA DA CIRURGIA DE REABERTURA DOS IMPLANTES

16/10/2006

IMPLANTE CONTROLE

FORÇA DE REMOÇÃO (N.cm)

b

26

IMPLANTE + ESTRÔNCIO

FORÇA DE REMOÇÃO (N.cm)

p

28