

EFEITO DA ADMINISTRAÇÃO SISTÊMICA
DO HORMÔNIO PARATIROIDEANO
RECOMBINANTE, (PTH[1-34]RH) NO TORQUE E
ESTABILIDADE DE IMPLANTES EM TÍBIAS DE



B0122554

17.69 C852a 2005 ex.1

CONSULTA

UNIVERSIDADE DE SANTO AMARO
FACULDADE DE ODONTOLOGIA

MARCELO SOEIRO CORSINI

EFEITO 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

SÃO PAULO

2005

UNIVERSIDADE DE SANTO AMARO
FACULDADE DE ODONTOLOGIA

Marcelo Soeiro Corsini

**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.**

São Paulo
2005

Marcelo Soeiro Corsini

**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.**

Dissertação apresentada à Universidade de Santo Amaro, para obtenção do título de mestre, pelo programa de Pós-Graduação em Odontologia. Área de concentração em Implantodontia, sob a orientação da Prof^a.Dr^a.Fátima N. Faraco Schwed

São Paulo
2005

B. 2012 2554
Class. U 617.69
Cutter C 852a
Patri nº 3838
Tipo entrada LOANED
Nota Fiscal
Data rec. 12/1/05
Preço
Origem UNISA Faculdade
de Odontologia

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

C852e Corsini, Marcelo Soeiro
Avaliação do efeito da administração sistêmica intermitente do hormônio paratiroideano humano recombinante (PTH [1-34]rh) no torque de remoção de implantes instalados em tibias de coelhos / Marcelo Soeiro Corsini. Orientação da Profa. Dra. Fátima Neves Fáraco. – São Paulo: 2005.

111p.

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

1. Hormônio paratiroideano 2. Torque 3. Implantes dentários I. Título

MARCELO SOEIRO CORSINI

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

Dissertação apresentada à Universidade de Santo Amaro, para
obtenção do título de Mestre, pelo Programa de Pós-Graduação
em Odontologia. Área de concentração em Implantodontia, sob
a orientação da Prof^a. Dr^a. Fátima N. Faraco Schwed.

APROVADO EM 05/12/2005

BANCA EXAMINADORA

Prof^a.Dr^a. Fátima N. Faraco Schwed
Doutora em Clínica Integrada – Faculdade de Odontologia – USP

Prof. Dr. Jamil Shibli
Doutor em Periodontia – Faculdade de Odontologia – UNESP Araraquara

Prof. Dr. Wilson Roberto Sendyk
Livre Docente em Periodontia – Faculdade de Odontologia – Unicamp

Média Final de Aprovação: DEY

Menção: _____

Aos meus pais Angela Maria Soeiro Corsini e Jose Carlos de Souza Corsini,
pelo apoio e incentivo em todos os projetos da minha vida,
pelo exemplo de dignidade, espírito de luta e de fé;

Aos meus irmãos Sandra Soeiro Corsini e Alexandre Soeiro Corsini,
pelo apoio e amizade;

A minha namorada Patricia,
pelo apoio constante em todos os sentidos nesta fase
importante de nossas vidas;

Ao meu filho João,
que mesmo antes de nascer
já é fundamental em minha vida;

Meus eternos agradecimentos!

A eles dedico este trabalho.

AGRADECIMENTOS

À Deus por tudo que ele me proporciona.

À minha orientadora Prof^ª. Dr^ª. Fátima N. Faraco Schwed pelo direcionamento amigo, sincero e profissional com que conduziu este trabalho.

Ao Prof. Dr. Wilson Roberto Sendyk pela oportunidade de cursar este Mestrado junto de um grupo tão seletivo de profissionais e pelo grande incentivo no desenvolvimento deste trabalho.

À todos os amigos do Mestrado pelos bons momentos que partilhamos durante todo o curso, ficam as lembranças dos dias em que estivemos juntos em busca de um mesmo ideal.

Ao Professor e amigo Dr. Nilton de Bortoli Júnior pela confiança e pelo total apoio no fornecimento dos implantes utilizados nesta pesquisa.

Aos amigos Mauricio Montanari Matheus, Flavio de Avila Kfoury e John P. E. Brown pelo incentivo em cursar o Mestrado.

À Endocrinologista, Pesquisadora Clínica e Gerente da Divisão Médica da Eli Lilly do Brasil Ltda. Juliana Helena A. de Oliveira pelo material científico fornecido e conhecimentos transmitidos ao longo deste trabalho.

Ao Dr. Marcelo de Campos Guidi Médico assistente da Disciplina de Cirurgia Plástica da FCM – UNICAMP pelo material científico fornecido e pelo apoio no início do desenvolvimento desta pesquisa.

Às secretárias Juliana Selma Oliveira e Sabrina Lopes de Moraes, sempre muito prestativas e dedicadas.

A professora Andrea Barbosa responsável pelo Biotério da Universidade Santo Amaro e o pessoal técnico e auxiliar, especialmente ao Claudemir Duran Filho, pela extrema dedicação e cuidado com os animais ao longo da fase experimental.

Às alunas Andressa de Jesus Oliveira e Renata Mussio Souza do curso de Medicina Veterinária da Universidade Santo Amaro pela dedicação nos procedimentos de anestesia dos animais, no acompanhamento e algumas vezes no auxílio nas cirurgias.

Ao amigo Alexandre Canela pelas valiosas orientações sobre tratamento de imagens e conhecimentos de informática que foram tão úteis ao longo do Mestrado e na elaboração deste trabalho.

Às bibliotecárias Luciana Cristina Costa e Renata Santos da Silva pela ajuda e orientação no levantamento e obtenção de cópias dos trabalhos científicos e revisão e normatização deste trabalho.

Ao professor Casemiro Fernando Soares pela análise estatística dos resultados obtidos neste trabalho.

E a todos aqueles que de uma forma ou de outra colaboraram, direta ou indiretamente, para a conclusão deste trabalho e que, involuntariamente não foram citados, meus sinceros agradecimentos.

RESUMO

O objetivo deste estudo foi avaliar o efeito da administração intermitente do hormônio paratiroideano humano, (PTH[1-34]rh) no torque de remoção de implantes instalados em tíbias de coelhos. Vinte coelhos da raça Nova Zelândia, do sexo masculino foram submetidos à cirurgia para a instalação de 1 implante na metáfise proximal da tíbia direita. Os animais foram, então, divididos em 2 grupos: um grupo teste, com 10 coelhos que receberam a administração subcutânea de 6µg/Kg do (PTH[1-34]rh) na região dorsal, 3 dias por semana, e um grupo controle, também com 10 coelhos, que recebeu placebo. Avaliações do torque de remoção foram realizadas aos 28 e 56 dias, em cada grupo, após a colocação dos implantes. As médias dos valores dos torques de remoção foram de $37,0 \pm 4,36$ N.cm para o grupo controle com 28 dias, $45,8 \pm 3,96$ N.cm para o grupo controle com 56 dias, $47,4 \pm 6,77$ N.cm para o grupo teste com 28 dias e $55,8 \pm 2,86$ N.cm para o grupo teste com 56 dias, indicando que o torque de remoção foi significativamente maior nos grupos testes ($p < 0,05$). Os resultados demonstraram que o tratamento intermitente com (PTH[1-34]rh) aumentou o torque de remoção dos implantes colocados em tíbias de coelhos.

Palavras-chave: teriparatida; torque de remoção; implantes dentários.

ABSTRACT

The aim of this study is to evaluate the effect of intermittent administration of human parathyroid hormone, (rhPTH [1-34]) on the removal torque of implants placed into the rabbits tibia. Twenty male New Zealand rabbits were submitted to surgical placement of one implant in the proximal metaphysis of the right tibia. The animals were then divided into 2 groups: test group (n=10) that receive subcutaneously 6µg/Kg of (rhPTH [1-34]) in the dorsal region 3 days per week, and control group (n=10) that received placebo. Removal torque was carried out at 28 and 56 days after placement of the implants for both groups. The means of the removal torque values were 37.0 ± 4.36 N.cm for the control group with 28 days, 45.8 ± 3.96 N.cm for the control group with 56 days, 47.4 ± 6.77 N.cm for the test group with 28 days and 55.8 ± 2.86 N.cm for the test group with 56 days, indicating that the removal torque was significantly higher in the test groups ($p < 0,05$). These results demonstrate that intermittent treatment with (rhPTH [1-34]) enhanced the removal torque of implants placed into the rabbits tibia.

Key words: teriparatide; removal torque; dental implants

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Coelho da raça Nova Zelândia.....	53
Figura 2. Anestesia intramuscular.....	55
Figura 3. Área tricotomizada.....	56
Figura 4. Área tricotomizada vista ventral.....	57
Figura 5. Região submetida à antissepsia.....	58
Figura 6. Campo em posição para manter a assepsia.....	59
Figura 7. Localização digital da tuberosidade anterior da tíbia.....	59
Figura 8. Incisão do tecido cutâneo.....	60
Figura 9. Incisão do tecido subcutâneo e muscular.....	61
Figura 10. Tecidos moles afastados expondo o tecido ósseo.....	61
Figura 11. Contra-ângulo com as mangueiras de irrigação.....	62
Figura 12. Seqüência de brocas.....	62
Figura 13. Broca esférica em posição antes do seu uso.....	63
Figura 14. Perfuração final realizada.....	63
Figura 15. Implante antes de sua inserção.....	64
Figura 16. Torquímetro Torque Lock.....	65
Figura 17. Instalação do implante na loja óssea.....	65
Figura 18. Padronização da instalação dos implantes em 20 N.cm.....	66
Figura 19. Implante instalado.....	67
Figura 20. Parafuso de cobertura em posição.....	67

Figura 21. Sutura do tecido muscular com fio reabsorvível.....	68
Figura 22. Sutura da pele com fio mononylon 5-0.....	68
Figura 23. Antissepsia novamente realizada da área da cirurgia.....	69
Figura 24. Curativo com gaze estéril.....	70
Figura 25. Curativo final com esparadrapo.....	70
Figura 26. Caneta injetora.....	71
Figura 27. Administração do PTH.....	72
Figura 28. Administração do placebo.....	72
Figura 29. Morsa e o braço bi-articulado.....	73
Figura 30. Torquímetro Tohnichi 60.....	74
Figura 31. Torquímetro Tohnichi 60 vista superior.....	74
Figura 32. Pinça de apreensão do torquímetro.....	75
Figura 33. Tohnichi posicionado para avaliação do torque de remoção do implante.....	76
Figura 34. Valor do torque de remoção obtido.....	76
Figura 35. Implante removido da loja óssea.....	77
Figura 36. Detalhe da loja óssea após a total remoção do implante.....	77

LISTA DE QUADROS

Quadro 1. Valores dos torques de remoção para o grupo controle com 28 dias.....	79
Quadro 2. Valores dos torques de remoção para o grupo controle com 56 dias.....	79
Quadro 3. Valores dos torques de remoção para o grupo teste com 28 dias.....	79
Quadro 4. Valores dos torques de remoção para o grupo teste com 56 dias.....	79

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1. Médias e desvio padrão dos valores dos torques de remoção dos grupos Controle e Teste com 28 e 56 dias.....	80
Gráfico 2. Gráfico das médias e desvio padrão dos grupos A e A1.....	81
Gráfico 3. Valores em N.cm para cada animal dos torques de remoção dos implantes nos grupos A e A1.....	82
Gráfico 4. Gráfico das médias e desvio padrão dos grupos B e B1.....	83
Gráfico 5. Valores em N.cm para cada animal dos torques de remoção dos implantes nos grupos B e B1.....	84
Gráfico 6. Gráfico das médias e desvio padrão dos grupos A e B.....	85
Gráfico 7. Valores em N.cm para cada animal dos torques de remoção dos implantes nos grupos A e B.....	86
Gráfico 8. Gráfico das médias e desvio padrão dos grupos A1 e B1.....	87
Gráfico 9. Valores em N.cm para cada animal dos torques de remoção dos implantes nos grupos A1 e B1.....	88
Gráfico 10. Gráfico das médias e desvio padrão dos grupos B e A1.....	89
Gráfico 11. Valores em N.cm para cada animal dos torques de remoção dos implantes nos grupos B e A1.....	90
Gráfico 12. Gráfico das médias e desvio padrão dos grupos A e B1.....	91
Gráfico 13. Valores em N.cm para cada animal dos torques de remoção dos implantes nos grupos A e B1.....	92

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Teste $-t$: duas amostras presumindo variâncias equivalentes entre os grupos A e A1.....	81
Tabela 2. Teste $-t$: duas amostras presumindo variâncias equivalentes entre os grupos B e B1.....	83
Tabela 3. Teste $-t$: duas amostras presumindo variâncias equivalentes entre os grupos A e B.....	85
Tabela 4. Teste $-t$: duas amostras presumindo variâncias equivalentes entre os grupos A1 e B1.....	87
Tabela 5. Teste $-t$: duas amostras presumindo variâncias equivalentes entre os grupos B e A1.....	89
Tabela 6. Teste $-t$: duas amostras presumindo variâncias equivalentes entre os grupos A e B1.....	91

LISTA DE ABREVIATURAS

DNA – Ácido desoxirribonucléico

N.cm – Newtons centímetro

PTH – Hormônio da paratireóide

(PTH[1-34]rh) – Hormônio paratiroideano humano recombinante

μm – Micrômetro

mm – Milímetro

°C – Graus centígrados

ml – Mililitro

Kg – kilograma

μg – Micrograma

SUMÁRIO

RESUMO

ABSTRACT

LISTA DE FIGURAS

LISTA DE QUADROS

LISTA DE GRÁFICOS

LISTA DE TABELAS

LISTA DE ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

1. INTRODUÇÃO.....	18
2. REVISÃO DA LITERATURA.....	21
2.1.Osso.....	21
2.2.Aspectos biológicos e biomecânicos dos implantes.....	23
2.3.Fisiologia do Hormônio Paratireoideano.....	33
2.4.O Hormônio Paratireoideano Humano Recombinante (PTH[1-34]rh)...	34
2.4.1.Estudos pré-clínicos.....	37
2.4.1.1.Efeitos da administração contínua e intermitente...	37
2.4.1.2.Efeitos no tecido ósseo.....	38
2.4.2.Estudos clínicos.....	43
2.4.2.1.Estudos relacionados à implantes intra-ósseos.....	46
3. PROPOSIÇÃO.....	49
4. MATERIAL E MÉTODO.....	50
4.1.Material.....	50
4.1.1.Material permanente.....	50

4.1.2.Material de consumo.....	51
4.1.3.Drogas utilizadas.....	52
4.2.Método.....	52
4.2.1.Seleção e acondicionamento dos animais.....	52
4.2.2.Delineamento do estudo.....	54
4.2.3.Anestesia e preparo dos animais.....	54
4.2.4.Procedimento cirúrgico.....	57
4.2.5.Administração do Hormônio Paratiroideano Humano Recombinante.....	71
4.2.6.Obtenção dos resultados.....	73
4.2.7.Método estatístico.....	78
5.RESULTADOS.....	79
5.1.Valores dos torques de remoção dos implantes.....	79
5.2.Análise estatística.....	80
6.DISSCUSSÃO.....	93
7.CONCLUSÃO.....	98
REFERÊNCIAS.....	99

Anexo 1: Registro CEP UNISA N° 90/2005

Anexo 2:Certificados de calibração dos torquímetros

1. INTRODUÇÃO

A implantodontia surgiu na Odontologia como um método de tratamento previsível e com altos índices de sucesso, principalmente depois da introdução dos implantes osseointegráveis de titânio, cuja técnica foi originariamente descrita em 1969, no trabalho de Branemark, e consagrada em 1977, com a divulgação dos resultados altamente positivos, encontrados em 10 anos de experiência (BRANEMARK et al., 1977).

Albrektsson et al. (1981) definiram inicialmente o conceito de osseointegração como sendo o “contato direto do tecido ósseo com a superfície de um implante em plena função, ao nível de microscopia óptica, sem interposição de tecido fibroso, proporcionando resultados clínicos previsíveis na reabilitação do paciente desdentado”.

Tendo em vista o grande sucesso demonstrado, a técnica que foi inicialmente preconizada para a reabilitação de mandíbulas de pacientes desdentados, também passou a ser indicada para a maxila (ALBREKTSSON et al., 1986).

Todavia, conforme relatado por diversos autores (JAFFIN E BERMAN, 1991; JOHNS et al., 1992; SAADOUN E LEGALL, 1992; ENGQUIST et al., 1998; FRIBERG et al., 1991), tem se observado clinicamente que ao se instalar implantes na região posterior de maxila, quando nos deparamos com uma fina camada de osso cortical e uma medular de baixa densidade, o índice de insucesso é maior.

Atualmente podemos observar a atuação de alguns medicamentos utilizados para o tratamento da osteoporose no aumento da qualidade óssea, o que também poderia influir favoravelmente na melhora da osseointegração.

O Hormônio Paratiroideano 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 (ROSEN, 2001; RUBIN, 2002).

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.,1999). Estudos clínicos, em mulheres na pós-menopausa e em homens avaliaram a eficácia do Hormônio Paratiroideano Humano Recombinante no aumento da densidade mineral óssea e na redução de fraturas vertebrais e não-vertebrais (NEER et al., 2001).

Recentemente, observou-se que a administração sistêmica intermitente do Hormônio Paratiroideano Humano Recombinante melhorou a densidade óssea ao redor dos implantes instalados em tíbias de ratas ovariectomizadas (SHIROTA et al., 2003).

Na literatura consultada, não foi encontrado nenhum trabalho visando quantificar o efeito deste hormônio no torque de remoção de implantes de titânio.

A importância de um melhor conhecimento dos efeitos da administração sistêmica intermitente do Hormônio Paratiroideano Humano Recombinante nos tecidos ósseos ao redor dos implantes poderá contribuir para a melhora dos resultados clínicos na implantodontia e uma associação dessas duas terapias poderá ser realizada quando a instalação dos mesmos se fizer necessária em áreas de baixa qualidade óssea.

2. REVISÃO DA LITERATURA

2.1.Osso

O osso é um tecido conjuntivo dinâmico que provê suporte para o corpo contra forças externas, age como um sistema de alavancas para transferir forças musculares, fornece proteção para os órgãos internos vitais, além de possuir funções fisiológicas atuando no metabolismo do cálcio e na formação de células sanguíneas (NIGG e GRIMSTON, 1994).

Sua rigidez e resistência devem-se à alta impregnação mineral de uma matriz osteóide de natureza orgânica. A matriz osteóide é um complexo formado por proteínas (particularmente colágeno), proteoglicanos e glicosaminoglicanos. Os minerais incorporados no osso estão presentes primeiramente na forma de hidroxiapatita (ROBERTS et al., 1987).

No osso adulto, o conjunto anatômico constituído por fibras colágenas e cristais que adotam uma disposição anatômica concêntrica ao redor de um vaso sanguíneo, denomina-se ósteon, ou sistema haversiano, por estar em torno de um vaso de Havers. Esta unidade forma-se e destrói-se continuamente, por uma ação equilibrada da remodelação óssea. O ósteon é, então, a unidade anátomo-funcional do osso (ROBERTS et al., 1987).

Três diferentes tipos de células: osteoblastos, osteócitos e osteoclastos, estão relacionados no metabolismo e fisiologia óssea. Os osteoblastos, que estão ligados ao processo de osteogênese são responsáveis

pela produção da matriz óssea. Secretam o colágeno tipo I e proteínas não colágenas da matriz óssea. O osteoblasto após ser envolto pela matriz óssea, que se torna mineralizada, é chamado de osteócito. Os osteoclastos são células gigantes, multinucleadas, responsáveis pela reabsorção óssea, ou seja, realizam a digestão da matriz mineral e orgânica (NIGG e GRIMSTON, 1994).

Macroscopicamente o osso pode ser classificado em dois componentes estruturais: o osso cortical e o osso medular. O osso cortical que corresponde a 80% do volume do esqueleto é denso e limitado externamente pelo perióstio e na sua porção interna, pelo endóstio. O osso medular ou trabecular, consiste de trabéculas com espessura variando entre 50 a 400 μm , e possui, entre as trabéculas, espaços irregulares ligados entre si, reduzindo assim o peso do osso (NIGG e GRIMSTON, 1994).

A remodelação óssea se caracteriza por ser um processo cíclico e complexo que envolve várias funções celulares direcionadas para a reabsorção coordenada e formação de osso novo, eventos estes regulados por hormônios sistêmicos e por fatores locais. Os hormônios regulam a síntese, a ativação e o efeito dos fatores locais, que exercem uma ação direta sobre o metabolismo celular, modificando a replicação e função diferenciada de osteoblastos e osteoclastos (HILL et al., 1998).

2.2. Aspectos biológicos e biomecânicos dos implantes

Adell et al. (1981) relataram o acompanhamento por 15 anos do total de 2.768 implantes inseridos em 191 maxilas e 219 mandíbulas de 371 pacientes. Dos 410 arcos operados, 405 receberam próteses e os pacientes apresentavam entre 20 e 77 anos de idade. As maiores taxas de perda óssea pós-inserção ocorreram desde a inserção do implante até o final do primeiro ano de utilização da prótese, representando em média 1,2mm. Após o primeiro ano em função, a média de perda óssea foi de 0,1mm ao ano, salientando a importância da execução de uma técnica cirúrgica delicada e a necessidade de um período de cicatrização sem carga de 3 a 4 meses na mandíbula e 5 a 6 meses na maxila, para que ocorra a osseointegração. Os autores ressaltaram ainda a importância da reabilitação bucal e da recuperação psico-social do paciente que sofria de edentulismo.

Albrektsson (1983) apresentou um artigo de revisão que englobava os aspectos biológicos necessários para obtenção de integração dos implantes de titânio no tecido ósseo. Para conseguirmos sucesso com um sistema de implantes o autor destacou: a) a biocompatibilidade do material utilizado, b) a condição do leito receptor, c) técnica cirúrgica atraumática, d) a época da carga sobre o implante. Em relação a biocompatibilidade, o autor demonstrou que o melhor material para utilização é o titânio e questionou a validade do uso de ligas de titânio para a confecção de implantes, ressaltando ainda a formação de hemidesmossomas com claro indício de compatibilidade

com os tecidos moles. No que diz respeito ao leito receptor o autor recomendou que o mesmo não apresentasse sinais de infecção e possuísse altura adequada. Da mesma forma, o osso alveolar não deveria ser submetido a tomadas radiográficas após a colocação dos implantes. Quanto à técnica cirúrgica utilizada, o autor ressalta a importância de se evitar que a temperatura ultrapasse 47°C, procedimento este que promove uma menor área de necrose óssea permitindo uma rápida e completa cicatrização. Em relação à aplicação de carga sobre os implantes o autor recomendou prazo de 3 a 6 meses após a colocação dos implantes para que o osso necrótico fosse totalmente substituído por osso vivo concluindo que uma meticulosa abordagem clínica poderia permitir uma osseointegração efetiva e duradoura.

Neste mesmo ano, Branemark publicou um artigo no qual demonstrou a base experimental para a descoberta da osseointegração. Neste conceituado artigo o autor demonstra que o fenômeno da osseointegração foi observado casualmente quando tentou-se remover as microcâmeras de titânio utilizadas para o estudo da biologia óssea por microscopia vital. Os estudos longitudinais experimentais demonstraram a possibilidade de ancoragem de próteses sobre implantes osseointegrados em cães. Após análise e acompanhamento de vários casos, o uso dessa técnica foi sugerido para tratamento de pacientes portadores de edentulismo, o que contrariava a literatura da época, que afirmava a impossibilidade de ancoragem em osso vivo de qualquer implante com carga por um longo período. Após 20 anos de avaliação experimental e clínica, o implante de titânio puro com dimensões de

3,7mm de diâmetro e 10mm de altura foi a alternativa de escolha para a grande maioria dos casos. Neste artigo o autor descreve a forma de fixação das próteses sobre os implantes, bem como outras aplicações extra-buciais dos mesmos.

Linder et al. (1983) utilizaram implantes cilíndricos feitos de policarbonato cobertos com uma camada de 120-250 μm de espessura de titânio puro inseridos na metáfise tibial de 5 coelhos para avaliar a interface osso-implante. Após um período de 12 semanas, os autores observaram que os implantes estavam com osso vital e maduro justaposto à sua superfície sem interposição de tecido mole. A microscopia revelou a presença de uma camada de 20 μm de espessura de proteoglicanas junto da superfície porosa do titânio, juntamente com cristais de hidroxiapatita. Entre 100 a 500 μm de distância do implante foi encontrado osso mineralizado normal. Os autores concluíram que o trabalho contribuiu na definição da anatomia da interface e na indicação do titânio como um dos materiais de escolha na implantodontia.

Johansson e Albrektsson (1987) publicaram artigo no qual procuraram avaliar o torque necessário para remoção de implantes de titânio comercialmente puro. Um total de 50 implantes com diâmetro externo de 3,6mm foram instalados, um em cada metáfise proximal da tíbia de 25 coelhos. Após períodos de cicatrização de 3 semanas, 1, 3, 6 e 12 meses, um torquímetro Johnichi 15 BTG-N foi utilizado para as avaliações dos torques de remoção. As médias dos torques necessários para a remoção foram de 10, 16,8, 68, 77,6 e 88 Ncm, respectivamente. O estudo morfológico das peças demonstrou que

existiu um gradual aumento de osso em contato direto com a superfície implantar em função do tempo de observação. Concluíram que o estudo indicou a importância do período sem carga sobre o implante para a osseointegração ocorrer sem a formação de tecido fibroso na interface. Sugeriram que situações especiais como ossos atrofiados, pacientes com osteoporose ou com hiperfunção oclusal talvez possam requerer períodos de cicatrização maiores a fim de que haja maior contato ósseo antes de receberem a reabilitação protética.

Um importante estudo retrospectivo multicêntrico foi publicado por Albrektsson, em 1988, englobando 14 equipes cirúrgicas não pertencentes à Universidade de Gotemburgo, com pelo menos 3 anos de experiência na utilização de implantes osseointegrados Nobelpharma®. O número total de implantes inseridos consecutivamente nas 14 clínicas foi de 8139. A evolução de cada implante foi relatada e todas as falhas nos implantes, independente da época ocorrida, foram publicadas. Os critérios de sucesso incluíram a ausência de mobilidade do implante, ausência de zonas radiolúcidas nas radiografias e uma perda óssea anual, após o primeiro ano, menor que 0,2mm. Na mandíbula 334 implantes foram acompanhados por 5 a 8 anos, com somente 3 falhas, e um índice de sucesso de 99,1%. Na maxila 106 implantes foram acompanhados por 5 a 7 anos, com índice de sucesso de 84,3%. Esses dados permitiram concluir que os implantes osseointegrados, se inseridos de acordo com as normas básicas propostas, apresentariam alto grau de sucesso, indo de encontro, e até mesmo superando, qualquer índice de sucesso de outros sistemas de implantes já publicados.

Carlsson et al. (1988) avaliaram a influência das superfícies lisa e rugosa de implantes confeccionados com titânio comercialmente puro em relação ao torque necessário para a remoção dos mesmos. Foram utilizados 5 coelhos adultos que receberam, cada um, 1 implante liso e 1 implante rugoso no fêmur, totalizando 20 implantes colocados. Após 6 semanas da inserção dos implantes, um torquímetro Johnichi foi conectado aos implantes e o torque máximo para remoção dos implantes medido. A média dos torques de remoção para os implantes de superfície rugosa foi de 26,4 Ncm enquanto que os de superfície polida foi de 17,2 Ncm. Os dois tipos de implantes apresentaram osseointegração, ou seja, sem a interposição de qualquer camada de tecido fibroso, como foi demonstrado na histologia.

Procurando avaliar as possíveis vantagens do tratamento de implantes de titânio com plasma de titânio em relação ao tratamento convencional, Carlsson et al. (1989) inseriram 84 implantes na tíbia e fêmur de 21 coelhos adultos da raça Nova Zelândia. De um lado foram inseridos implantes com plasma de titânio enquanto do outro lado os implantes convencionais serviram como controle. Todos os implantes foram lavados com etanol e butanol e então autoclavados. Os implantes foram removidos com auxílio de um torquímetro 6 semanas após a inserção. Dois animais de cada grupo foram utilizados para análise histológica. Não houve diferença significativa nos torques de remoção entre os implantes tratados e os implantes do grupo controle em cada área. As médias dos torques de remoção foram maiores nos implantes instalados no fêmur em comparação aos instalados nas tíbias. Os

autores concluíram que o tratamento convencional descrito é suficiente para fornecer condições superficiais para uma resposta cicatricial inicial, semelhantes àquelas observadas com implantes com plasma de titânio.

Adell et al. (1990) avaliaram em um estudo as taxas de sucesso de 4636 implantes instalados em 759 rebordos de 700 pacientes desdentados. Mais de 95% dos implantes apresentavam estabilidade das próteses com 5 e 10 anos, e 92% dos implantes apresentavam estabilidade após 15 anos. A média estimada de sobrevida dos implantes na maxila foi de 84%, 89% e 92% com 5 anos, 81% e 82% com 10 anos e 78% com 15 anos. Na mandíbula foi de 91%, 98% e 99% com 5 anos, 89%, 98% com 10 anos e 86% com 15 anos. Os autores concluíram que a rotina de tratamento dos pacientes desdentados com próteses fixas suportadas por implantes osseointegrados demonstra ser um método altamente eficiente, resultando em resultados previsíveis a longo prazo para os pacientes.

Johansson et al. (1991) realizaram um estudo comparativo entre o torque de remoção de implantes constituídos de uma liga de cobalto-crômio (Vitallium) e implantes de titânio comercialmente puro. Quatorze implantes de titânio em forma de parafuso, medindo 3,5 mm de diâmetro por 10 mm de comprimento e 14 feitos de Vitallium foram inseridos nas metáfises tibiais de 7 coelhos. Cada coelho recebeu 4 implantes, 2 de titânio comercialmente puro na perna direita e 2 de Vitallium na perna esquerda com uma distância de 5mm entre cada um. Após 3 meses os animais foram sacrificados e os autores observaram forças maiores para remoção por torque nos parafusos de titânio

(média de 24,9 Ncm) do que nos de Vitallium (média de 11,7 Ncm). A análise histomorfométrica revelou maior contato osso-metal no titânio (média de 34,7%) em comparação com a liga cobalto-crômio (média de 21,7%). Os autores atribuíram o melhor desempenho do titânio à sua compatibilidade biológica.

Sennerby et al. (1992) avaliaram, em coelhos, a força de remoção por torque de 128 implantes de titânio puro em forma de parafuso inseridos em dois diferentes tipos de osso. O primeiro caracterizado pela predominância de osso cortical (metáfise tibial) e o segundo caracterizado pela predominância de osso medular (porção femoral da articulação do joelho). Avaliou-se também a morfometria dos cortes histológicos com 6 semanas, 3 meses e 6 meses após a inserção. Os implantes intra-articulares na porção femoral apresentaram ao seu redor uma maior presença de osso medular, enquanto os implantes da tíbia formaram osso cortical. O torque necessário para a remoção dos implantes intra-articulares aumentou com o tempo, porém não houve aumento para os implantes da tíbia. Após 6 semanas, um torque significativamente menor foi necessário para remoção dos implantes intra-articulares, porém mais osso foi observado nas roscas desses implantes quando comparados aos implantes da tíbia. Quando foi calculada a quantidade de osso nas roscas situadas no osso cortical, uma maior quantidade foi observada nas roscas dos implantes inseridos na tíbia, o que correspondeu a um torque de remoção maior. Os achados sugeriram que a resistência à remoção é dependente da quantidade de osso compacto ao redor do implante de titânio,

portanto implantes instalados clinicamente em áreas de baixa densidade óssea preferencialmente deveriam ser ancorados em duas corticais.

Albrektsson et al. (1993) publicaram um artigo de revisão no qual vários aspectos da osseointegração foram abordados. O termo osseointegração foi definido como o processo pelo qual uma fixação rígida e clinicamente assintomática de um material aloplástico no osso seria obtida e mantida durante aplicação de carga funcional. Também foi destacada a importância da avaliação da resposta ultraestrutural em associação com a performance clínica nos estudos que avaliassem a osseointegração. Além das investigações ultraestruturais da interface osso/metal, os autores enfatizaram a observação de alguns parâmetros biológicos para que ocorra a osseointegração, a saber: a) biocompatibilidade do material, b) desenho do implante, c) superfície do implante, d) estado do sítio receptor, e) técnica cirúrgica e f) condições de carga oclusal. A observação de 105 implantes (NobelPharma) removidos por razões de desordem psicossomática ou *post-mortem* demonstrou, segundo os autores, que a osseointegração ideal atinge cerca de 80% ao nível do osso cortical, enquanto no osso medular esse valor encontra-se diminuído de 10% a 20%. Apesar dos grandes avanços já obtidos, ressaltaram que muitas pesquisas deveriam ser realizadas para a obtenção de um total controle do processo de osseointegração nos mais diversos pacientes.

Lekholm et al. (1994) realizaram um estudo onde avaliaram as taxas de sucesso de 558 implantes e a estabilidade das próteses por um período de 5 anos. Do total de implantes colocados, 528 receberam abutments no

segundo estágio cirúrgico e 521 receberam 197 próteses fixas em um total de 154 pacientes. Uma taxa cumulativa de sucesso dos implantes foi de 92% para a maxila e 94% para a mandíbula. A perda óssea marginal durante o período observado não excedeu 1mm em média para os implantes analisados. Os autores relataram que a única relação clara entre as falhas e os pacientes foi relacionada com o tamanho dos implantes e qualidade óssea maxilar. Concluíram que a falha dos implantes pode ser mais observada com implantes mais curtos e maxilares com baixa qualidade óssea.

Ivanoff et al. (1996) avaliaram a força de remoção por torque e a resposta do tecido ósseo a implantes de titânio ancorados em uma ou duas corticais. Um total de 72 implantes de titânio rosqueáveis, medindo 3,75 mm de diâmetro por 10 ou 16 mm de comprimento, foram fixados nas tíbias direita e esquerda de 18 coelhos adultos da raça Nova Zelândia. Tais implantes foram inseridos tanto em uma como duas corticais e mantidos para cicatrização por período de 6 ou 12 meses. O grau de osseointegração foi avaliado pelo valor de torque de remoção através de um torquímetro. A análise histomorfométrica do contato osso-implante foi efetuada em cortes histológicos de 10 μ m de espessura. Todos os implantes estavam clinicamente estáveis ao final do experimento. Os autores verificaram que os valores de remoção por torque foram 2 vezes maiores para as fixações bicorticais depois de 6 semanas e 3 vezes maiores depois de 12 semanas quando comparados com as fixações monocorticais. Os implantes de 16 mm exibiram estatisticamente valores maiores de área e contato ósseos depois de 6 e 12 semanas, respectivamente

do que os de 10mm. Concluíram os autores que os resultados recomendam a idéia de ancoragem bicortical também para implantes em situações clínicas.

Venturelli (1996) estudou o impacto de um protocolo cirúrgico modificado na sobrevida de implantes colocados na área posterior da maxila. Foram colocados 42 implantes na área posterior da maxila em 29 pacientes parcialmente edêntulos (17 homens, 12 mulheres com média de idade de 50 anos). Foram colocados 29 implantes na tuberosidade maxilar. Todos os implantes foram checados radiograficamente a cada 12 meses. Apenas um implante dos 42 implantes instalados foi perdido no segundo estágio cirúrgico. Os autores concluíram que consideráveis benefícios foram obtidos com a modificação da técnica cirúrgica padrão.

Mori et al. (1997) publicaram trabalho propondo um modelo animal experimental cujos ossos apresentavam baixa densidade mineral simulando um quadro de osteoporose com o objetivo de estudar o reflexo desta condição na interface osso-implante. Coelhas foram submetidas a cirurgias de remoção de ovário e alimentadas com uma dieta pobre em cálcio, apenas 0,15% daquela considerada normal. A densidade mineral da tíbia destes animais era periodicamente mensurada por aparelhos de raios X. Após um mês havia um decréscimo de 12% da densidade óssea comparada com os animais controle. Neste momento, implantes medindo 3,5 de diâmetro por 10mm de comprimento, eram inseridos na metáfise proximal da tíbia direita tanto no grupo controle como no grupo de baixa densidade óssea. Os animais eram sacrificados após 2, 4, 8 e 12 semanas da inserção dos implantes e a reação óssea em torno dos mesmos

era examinada histológica e radiograficamente. Verificaram que as coelhas ovariectomizadas com dieta pobre em cálcio apresentavam osso com características semelhantes à osteoporose humana. Nos animais controle a neoformação óssea próxima aos parafusos já era observada no período de duas semanas, sendo que após 8 semanas a superfície dos implantes já estava praticamente toda coberta com osso jovem. Entretanto no grupo experimental havia um significativo atraso de pelo menos 4 semanas na seqüência destes eventos. Os autores concluíram que a osteointegração ocorre de maneira atrasada na osteoporose, mas não contra-indica os implantes osseointegráveis como tratamento. Entretanto sugeriram que o período de cicatrização deveria ser aumentado nestas situações.

2.3. Fisiologia do Hormônio Paratireoideano

O hormônio da paratireóide (PTH) tem como função primordial a regulação do metabolismo do cálcio e do fósforo. Quando liberado da glândula paratireóide, apresenta uma cadeia simples de polipeptídeos com 84 aminoácidos (QUATTROCCHI et al. 2004).

O PTH responde de forma dinâmica às alterações da calcemia e vai atuar nos rins aumentando a atividade da enzima 1 α -hidroxilase e os níveis séricos de (1,25) dihidroxi-vitamina D, o que facilita a absorção de cálcio através do trato gastrointestinal. Além disso, o PTH atua também nos túbulos renais otimizando a reabsorção de cálcio (OLIVEIRA et al., 2003).

Nos tecidos ósseos, o PTH vai atuar aumentando a atividade osteoclástica e a liberação rápida de cálcio, devido à dissolução dos cristais de hidroxiapatita pela ação do citrato aumentado, e por enzimas proteolíticas, como a colagenase, liberadas pelos osteoclastos, que dissolvem a matriz orgânica. Secundariamente a esses efeitos, e durante períodos mais prolongados, o PTH pode estimular a osteogênese e, deste modo, modular a remodelação óssea (QUATTROCCHI et al., 2004).

2.4. O Hormônio Paratiroideano Humano Recombinante (PTH[1-34]rh)

O Hormônio Paratiroideano Humano Recombinante (Teriparatida) é um polipeptídeo sintético com peso molecular de 4117,8 daltons, obtido através de uma cepa de *Escherichia coli* modificada por técnica de DNA recombinante, que contém os primeiros 34 aminoácidos da molécula completa de 84 aminoácidos do PTH endógeno (1-84) (QUATTROCCHI et al., 2004).

No PTH endógeno (1-84) os primeiros 34 aminoácidos são responsáveis pela sua ação biológica, portanto, a Teriparatida é idêntica à fração biologicamente ativa do primeiro (ROSEN e BILEZIKIAN, 2001).

A Teriparatida foi primeiramente aprovada nos Estados Unidos em novembro de 2002 para o tratamento da osteoporose em homens e mulheres. Posteriormente, em abril de 2003, tornou-se disponível em outros países como Reino Unido e diversos países da comunidade europeia (QUATTROCCHI et al., 2004).

No Brasil, o Hormônio Paratiroideano Humano Recombinante foi aprovado pelo Ministério da Saúde em 20/03/2003 com o registro 11260.0079/001-5 e nome comercial de Fortéo® (FORTEO, 2002).

O Fortéo® se apresenta como uma caneta injetora descartável que contém um cartucho com 3,3 ml e 250µg/ml de (PTH [1-34]rh). Deve ser usada por 28 dias e libera doses de 20µg que devem ser administradas através de uma injeção subcutânea na coxa ou no abdômen uma vez ao dia, dose recomendada para o tratamento da osteoporose em homens e mulheres (FORTEO, 2002).

A recente introdução da Teriparatida na prática médica iniciou a era de uma nova classe de medicamentos para o tratamento da osteoporose (RIGGS e PARFITT, 2005).

Riggs e Melton (1986) classificaram esses medicamentos em dois grupos: a) os anti-reabsortivos e b) os formadores de osso. Recentemente, Riggs e Parfitt, em 2005, propuseram uma nova classificação de acordo com seus mecanismos de ação na remodelação óssea. Classificaram-nos em anti-catabólicos e anabólicos, por acreditarem que o termo anti-reabsortivo não leva em conta a ação desses medicamentos na redução do metabolismo ósseo, reduzindo também a formação óssea, ainda que, um aumento da massa óssea seja observada. Do mesmo modo, o termo formadores de osso também não seria estritamente correto pois esses medicamentos vão atuar aumentando o metabolismo ósseo com um predomínio da ação de formação óssea sobre a ação reabsortiva.

Dos medicamentos disponíveis atualmente para o tratamento da osteoporose poderiam ser classificados como anti-catabólicos os estrógenos, raloxifeno, bifosfonatos e calcitonina, e anabólicos o fluoreto, estrôncio, hormônio do crescimento IGF-1 e o (PTH [1-34]rh) (QUATTROCCHI et al., 2004).

Apesar dos mecanismos específicos moleculares e químicos que mediam a ação anabólica do (PTH [1-34]rh) no osso não terem sido totalmente esclarecidos, alguns conceitos são aceitos atualmente para explicar seu modo de ação: (1) A teriparatida se liga com afinidade similar à do PTH endógeno a um receptor na superfície da célula acoplado a uma proteína G específica – PTH/PTH-related Protein (PTHrP) receptor encontrado nos ossos e nos rins (ROSEN e BILEZIKIAN, 2001); (2) Os efeitos do PTH na apoptose permanecem incertos, apesar de investigações recentes sugerirem uma inibição da apoptose dos osteoblastos resultando no aumento do número e ação dos mesmos.(JILKA et al., 1999)

Apesar da sugestão de que os amino-bifosfonatos pudessem ter efeitos anabólicos no osso (RODAN, 1998), conforme pode ser observado na avaliação dos marcadores bioquímicos de formação e reabsorção óssea, esses medicamentos reduzem o metabolismo ósseo, o que os classifica de uma maneira mais consistente como agentes anti-catabólicos (RIGGS e PARFITT, 2005).

2.4.1. Estudos pré-clínicos

Bauer em 1929 e posteriormente Selye em 1932 (apud DEMPSTER et al., 1993) notaram que o peptídeo poderia também ter um efeito anabólico aos tecidos ósseos, produzindo aumentos na massa óssea. A partir daí, diversos estudos pré-clínicos vêm amplamente demonstrando o efeito do Hormônio Paratiroideano Humano Recombinante em modelos de animais.

2.4.1.1. Efeitos da administração contínua e intermitente

Os efeitos da Teriparatida sobre os tecidos ósseos dependem do modo de exposição sistêmica. A exposição contínua e em excesso, como ocorre no hiperparatiroidismo grave, promove o aumento da absorção osteoclástica que logo sobrepuja a deposição osteoblástica, e pode resultar em grandes reabsorções ósseas, razão pela qual o indivíduo portador dessa doença geralmente procura o médico devido a uma fratura óssea (OLIVEIRA et al., 2003).

Quando administrado de forma intermitente, a Teriparatida estimula a formação de tecido ósseo, melhora a microarquitetura óssea e leva a uma redução do risco de fraturas (ROSEN e BILEZIKIAN, 2001).

Injeções diárias de PTH (1-84) bovino foram administradas em ratos de modo contínuo e intermitente. Áreas de formação óssea se mostraram aumentadas com os dois métodos de administração, mas as áreas de

reabsorção aumentaram apenas quando o PTH (1-84) foi administrado de modo contínuo (TAM et al., 1982).

Essas observações foram posteriormente confirmadas por Hock e Gera, em 1992, que realizaram estudo comparativo entre a administração contínua e intermitente do Hormônio Paratiroideano Humano Recombinante em ratos intactos. Os autores concluíram que os dois modos de administração resultaram em formação óssea, mas os efeitos da administração contínua do (PTH [1-34]rh) na formação óssea foi inconsistente e áreas de reabsorção óssea aumentaram significativamente. A administração intermitente deste hormônio levou a um aumento da massa óssea em aproximadamente 30%.

2.4.1.2 Efeitos no tecido ósseo

Hock et al. (1988) avaliaram a ação do Hormônio Paratiroideano Humano Recombinante em ratos orquidectomizados (ORCHX) e ratas ovariectomizadas (OVX). O objetivo do estudo foi avaliar se o efeito anabólico do hormônio estudado poderia ser alterado independente da presença ou não dos hormônios gonádicos. Foram utilizados ratos machos e fêmeas com 5 semanas de idade. As falsas-cirurgias, ovariectomias e orquidectomias foram realizadas uma semana antes do início do experimento. Os ratos machos e fêmeas foram divididos em grupos de oito animais, de modo que, a média de peso de cada grupo fosse semelhante. No grupo 1 (controle) com falsa-cirurgia foi

administrada solução salina, no grupo 2 (controle) com falsa-cirurgia foi administrado (PTH [1-34]rh) na dose de 8µg/100g, no grupo 3 OVX ou ORCHX foi administrado solução salina e no grupo 4 OVX os ORCHX foi administrado (PTH [1-34]rh) na dose de 8µg/100g. Os resultados demonstraram que o (PTH [1-34]rh) estimulou um crescimento ósseo de modo similar no grupos submetidos a falsa-cirurgia, OVX e ORCHX e restaurou a massa óssea na distal do fêmur dos grupos OVX e ORCHX quando comparados aos grupos controles submetidos à falsa-cirurgia.

Hirano et al. (2000) realizaram um estudo com o propósito de determinar se o aumento da porosidade do osso cortical induzida pela administração intermitente do (PTH [1-34]rh) poderia reduzir significativamente a resistência óssea. 18 coelhos fêmeas com ovários intactos da raça Nova Zelândia foram divididos em 3 grupos com 6 animais cada. Dois grupos receberam o hormônio em doses de 10µg/Kg/dia (grupo com dose menor) e 40µg/Kg/dia (grupo com dose maior) através de injeções subcutâneas, 5 vezes por semana, por 140 dias. O grupo controle recebeu injeções subcutâneas com veículo. A geometria e a porosidade do osso cortical foram avaliadas em um corte no meio do corpo da tíbia e a divisão da área da cortical em 3 zonas com um mesmo diâmetro: mais interna (Zona 1), intermediária (Zona 2), e próxima ao perióstio (Zona 3). A porosidade total da cortical aumentou significativamente após o tratamento com o (PTH [1-34]rh) de 1,4% no grupo controle para 6,3% no grupo de maior dose mas não se apresentou aleatoriamente distribuída. No grupo controle, as médias das porosidades observadas foram de 1,7%, 1,7% e

0,9% para as zonas I, II e III, respectivamente. No grupo de menor dose, as médias das porosidades observadas foram de 5,5%, 1,8% e 0,9%, enquanto que, no grupo de maior dose, foram de 11,5%, 6,1% e 1,4% para as zonas I, II e III, respectivamente. Medidas histomorfométricas mostraram uma taxa de formação óssea aumentada nas superfícies periosteal e endocortical, resultando em um aumento da área óssea e da cortical óssea no grupo de maior dose. Concluindo, os dados encontrados sugeriram que: (1) o hormônio paratireóideo induziu um aumento na porosidade do osso cortical, de acordo com a dose, primeiramente nas áreas próximas às superfícies endocorticais, mas não próximo à superfície periosteal; (2) devido ao fato da distribuição da reabsorção não ser homogênea, os efeitos mecânicos do aumento da porosidade são pequenos; (3) o aumento da porosidade foi mais uma compensação pela aposição de novo osso, resultando em um aumento geral na rigidez à flexão do osso cortical; e (4) essas variações de porosidade não podem ser avaliadas com métodos não invasivos de avaliação de massa óssea.

Hunziker et al. (2000) avaliaram os efeitos de agentes anti-reabsortivos isoladamente ou em associação com a administração intermitente do (PTH [1-34]rh) na formação óssea da mandíbula e do úmero em ratas ovariectomizadas. Noventa ratos Sprague-Dawley com idades de aproximadamente noventa dias sofreram ovariectomia bilateral (82 animais) e falsa-cirurgia (8 animais) um ano antes do início do tratamento de modo a promover um estado de deficiência de estrógeno e idade avançada. Posteriormente, os animais foram divididos nos seguintes grupos: Falsa-cirurgia

(8 animais), ovariectomizados controle (9 animais), ovariectomizados tratados com estrógeno (11 animais), ovariectomizados tratados com risendronato (11 animais), ovariectomizados tratados com calcitonina (10 animais), ovariectomizados tratados com estrógeno e (PTH [1-34]rh) (12 animais), ovariectomizados tratados com risendronato e (PTH [1-34]rh) (10 animais), ovariectomizados tratados com calcitonina e (PTH [1-34]rh) (11 animais) e tratados por um período de 10 semanas. Secções transversais do úmero e da mandíbula foram obtidas para avaliação histomorfométrica. Os grupos que receberam tratamento combinado do (PTH [1-34]rh), na dose de 80µg/Kg, com agentes anti-reabsortivos apresentaram maiores índices de formação óssea na superfície endosteal e periosteal da mandíbula e do úmero em comparação aos grupos de falsa cirurgia, controle e tratados com anti-reabsortivos. Os resultados demonstraram que o tratamento combinado do (PTH [1-34]rh) com os agentes anti-reabsortivos foi eficaz em promover uma formação óssea na mandíbula, sugerindo os potenciais benefícios dessas terapias nas doenças bucais.

Skripitz et al. (2000) avaliaram o efeito do Hormônio Paratiroideano Humano Recombinante na formação óssea em ratos. Para se avaliar a nova formação óssea, um implante com uma câmara de condução óssea de titânio foi instalada na área proximal da tíbia de 37 ratos. Após a instalação da câmara, os animais foram aleatoriamente divididos em 6 grupos, sendo que 3 grupos receberam injeções subcutâneas de (PTH [1-34]rh) na dose de 60µg/Kg/dia e os outros 3 grupos receberam injeções com um veículo. Treze ratos, 7 tratados com (PTH [1-34]rh) e 6 controles, foram sacrificados com 2

semanas e 12 ratos, 6 tratados com (PTH [1-34]rh) e 6 controles, foram sacrificados com 4 e 6 semanas, respectivamente. Nos exames histomorfométricos, tanto no grupo tratado quanto no grupo controle, um aumento na distância total de crescimento ósseo dentro das câmaras pôde ser observado, sendo que os grupos tratados apenas demonstraram um ligeiro aumento desse crescimento. O maior efeito do (PTH [1-34]rh) pôde ser observado na densidade do osso trabecular no interior das câmaras. Nos grupos controles, a densidade do osso trabecular diminuiu de 44% para 24% e 11% com 2, 4 e 6 semanas respectivamente, enquanto que nos grupos tratados, a densidade do osso trabecular aumentou de 48% para 60% e 73% com 2, 4 e 6 semanas respectivamente. Os autores concluíram que o tratamento com (PTH [1-34]rh) reduziu a atividade reabsortiva no interior da câmara. Sendo assim, neste modelo, apresentou um efeito anti-reabsortivo, provavelmente devido ao aumento da atividade osteoblástica e apesar da atividade osteoclástica estar presente, não foi suficiente para reabsorver o novo osso formado. Portanto, os autores concluíram que o (PTH [1-34]rh), por demonstrar grande efeito na formação óssea, poderá ser de grande valia para melhorar a fixação de implantes ortopédicos e no estímulo do reparo de fraturas ósseas.

Mashiba et al. (2001) investigaram os efeitos do Hormônio Paratiroideano Humano Recombinante na dinâmica de remodelação óssea e nas propriedades mecânicas do osso cortical em coelhos. Cinquenta coelhos fêmeas intactos da raça Nova Zelândia com idade de 9 meses, no início do tratamento, foram divididos, aleatoriamente, em cinco grupos. Um grupo controle

foi sacrificado no início do experimento para a obtenção de valores-padrão. Dois grupos receberam o (PTH [1-34]rh) na dose de 10µg/Kg/dia, via subcutânea, por 35 dias (P35) e 70 dias (P70). Dois grupos controle receberam injeções com veículo por 35 dias (V35) e 70 dias (V70). Exames histomorfométricos do osso cortical no meio do corpo da tíbia demonstraram que, apesar da frequência da ativação intracortical ter sido significativamente aumentada pelo (PTH [1-34]rh) com 35 dias, não houve aumento da porosidade do osso cortical no primeiro ciclo de remodelação. Além disso, o estímulo da formação da superfície cortical nos animais tratados levou a presença de uma maior área cortical e uma maior força óssea nos grupos tratados com PTH por 35 e 70 dias. Os autores concluíram que, apesar da remodelação intracortical aumentar no primeiro período de remodelação (70 dias) nos animais tratados com 10µg/Kg de PTH, a maior área cortical devido a aceleração da formação óssea nas superfícies corticais aumentou a força óssea da cortical. Concluíram também que não há risco mecânico durante o primeiro ciclo de remodelação associado ao tratamento com (PTH [1-34]rh) em animais com massa óssea normal.

2.4.2. Estudos clínicos

Reeve et al. (1980) realizaram o primeiro estudo clínico multicêntrico controlado onde avaliaram o efeito do fragmento (1-34) através de injeções subcutâneas administradas diariamente por 6 a 24 meses em 21

pacientes com osteoporose. A dose usada não demonstrou causar hipercalcemia mesmo nas primeiras horas após a injeção e não foram notadas variações significativas nos níveis de cálcio e fósforo. Foram observados aumentos no volume do osso trabecular ilíaco de 70% em comparação com os valores iniciais. O osso formado demonstrou características histológicas normais.

Neer et al. (2001) realizaram um estudo randomizado, duplo-cego e controlado com placebo, para avaliar a ação do (PTH [1-34]rh). Foram incluídas 1637 mulheres com osteoporose pós-menopáusia e história de fraturas osteoporóticas vertebrais que receberam 20µg, 40 µg de (PTH [1-34]rh) ou placebo, administrado diariamente por via subcutânea. Foram excluídas do estudo mulheres que receberam qualquer droga que poderia alterar o metabolismo ósseo, como bifosfonatos, calcitonina e estrógeno no período de 2 a 24 meses anteriormente ao início do estudo dependendo do tipo de droga que tenha sido usado. As pacientes foram tratadas em média por 18 meses. As 1637 mulheres foram aleatoriamente designadas a receber placebo (544 mulheres), (PTH [1-34]rh) na dose de 20µg por dia (541 mulheres) ou 40µg por dia (552 mulheres). Os resultados evidenciaram um aumento na densidade mineral óssea de 9% a 13% na coluna vertebral, 3% a 6% no quadril com 20µg e 40µg, respectivamente, quando comparado ao grupo placebo. Houve redução de 65% no risco de fraturas vertebrais e 53% para fraturas não-vertebrais no grupo de 20µg. Os autores concluíram que o tratamento com o (PTH [1-34]rh) em mulheres na pós-menopausa com osteoporose reduziu o risco de fraturas

vertebrais e não-vertebrais, e aumentou a densidade mineral óssea na coluna vertebral e no fêmur. Concluíram também que a dose de 40µg foi mais efetiva no aumento da massa óssea mas mostrou efeitos similares no risco de fratura que a dose de 20µg. As freqüências de náuseas e dores de cabeça foram maiores no grupo com dose de 40µg e no grupo com dose de 20µg esses valores foram similares ao grupo placebo.

Jiang et al. (2003) avaliaram o efeito do (PTH [1-34]rh) no osso cortical e medular através da comparação entre biópsias obtidas da crista ilíaca de mulheres com osteoporose. Cinquenta e uma biópsias foram obtidas dos grupos: placebo (19 biópsias), (PTH [1-34]rh) na dose de 20µg (18 biópsias), e (PTH [1-34]rh) na dose de 40µg (14 biópsias) que foram analisadas através de histomorfometria (2D) e tomografia computadorizada (3D). A duração do tratamento da primeira até a segunda biópsia foi de 18 ± 5 meses. Os resultados histomorfométricos (2D) demonstraram que a teriparatida aumentou de modo significativo o volume do osso medular ((PTH [1-34]rh), 14%; placebo, -24%; $p=0,001$) e reduziu a área da medular ((PTH [1-34]rh), 16%; placebo, -12%; $p=0,004$). Os resultados obtidos através da tomografia computadorizada demonstraram aumentos na densidade do osso cortical ((PTH [1-34]rh), 19%; placebo, -14%; $p=0,034$) e aumento da espessura da cortical ((PTH [1-34]rh), 22%; placebo, 3%; $p=0,012$). Esses dados demonstraram que o tratamento de mulheres com osteoporose na pós-menopausa com o (PTH [1-34]rh) aumentou de modo significativo o volume do osso medular, a morfologia trabecular e a espessura do osso cortical.

Orwoll et al. (2003) avaliaram o efeito do (PTH [1-34]rh) em homens com osteoporose. Foram escolhidos randomicamente 437 homens que receberam injeções de placebo (147 homens), Teriparatida na dosagem de 20µg por dia (151 homens) e Teriparatida na dosagem de 40µg por dia (139 homens). O tratamento foi interrompido com 11 meses devido aos achados de osteosarcomas em estudos toxicológicos. Os exames radiográficos demonstraram que a densidade mineral da coluna vertebral se mostrou aumentada após 3 meses do tratamento com a Teriparatida. No final do tratamento aumentos de 5,9% (20µg) e 9,0% (40µg) em comparação com os valores obtidos no início do tratamento foram observados na coluna vertebral. A densidade mineral no colo do fêmur aumentou 1,5% (20µg) e 2,9% (40µg), e aumentos de densidade mineral de 0,6% (20µg) e 0,9% (40 µg) no corpo do fêmur foram observados. Efeito adversos como náuseas e dores de cabeça foram similares nos grupos placebo e com administração de 20 µg, mas se mostraram mais freqüentes no grupo com a administração de 40µg. Os autores concluíram que o tratamento com Teriparatida demonstrou aumentos na densidade mineral e é uma potencial terapia para o tratamento da osteoporose em homens.

2.4.2.1. Estudos relacionados a implantes intra-ósseos

Skripitz e Aspenberg (2001) avaliaram a ação da administração intermitente do Hormônio Paratiroideano Humano Recombinante na fixação de

implantes de aço inoxidável. Oito ratos receberam um implante na área proximal da tíbia que foi usado para avaliar o torque de remoção. Vinte ratos receberam dois implantes na área proximal de cada tíbia sendo que o implante colocado na tíbia esquerda foi usado para avaliar o torque de remoção enquanto que o colocado na tíbia direita foi usado para avaliar a força de remoção por tração do implante. Após a colocação dos implantes os animais foram divididos aleatoriamente em dois grupos que receberam a dose de 60µg/Kg/dia e veículo por quatro semanas. Resultados demonstraram que a administração do (PTH [1-34]rh) aumentou a média de torque de remoção de 1,1 a 5,5 Ncm ($p=0.001$) e a média de força de remoção por tração do implante de 66 a 145 N ($p=0.002$). Os autores concluíram que a administração intermitente do PTH pode melhorar a fixação de implantes ortopédicos.

Shirota et al. (2003) investigaram o efeito do Hormônio Paratiroideano Humano Recombinante no osso após a colocação de implantes de titânio em tíbias de ratas com idade de 12 semanas, que foram divididas em dois grupos. O primeiro grupo (controle) sofreu falsa-cirurgia, o segundo grupo (OVX) foi apenas ovariectomizado, e o terceiro grupo (PTH) recebeu a administração subcutânea de 30µg/Kg de (PTH [1-34]rh) na região dorsal, 3 vezes por semana, com início na quarta semana após a ovariectomia. Cortes descalcificados foram preparados e avaliados por microscopia óptica. Quando a administração do (PTH [1-34]rh) foi iniciada 21 dias após a ovariectomia, a densidade óssea ao redor dos implantes no grupo (PTH) foi praticamente a mesma observada para o grupo controle. Os autores concluíram que estes

achados sugerem que o (PTH [1-34]rh) não somente pode prevenir a reabsorção do trabeculado ao redor de um implante mas também ajudar na recuperação do volume ósseo perdido devido a ovariectomia. Os autores concluíram, finalmente, que quando implantes dentários são instalados no osso alveolar que apresenta perdas de tecido ósseo, poderá ser possível aumentar a densidade ao redor dos implantes e deste modo melhorando os resultados clínicos.

3. PROPOSIÇÃO

Avaliar o 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.

4. MATERIAL E MÉTODO

4.1. Material

4.1.1. Material permanente

- a. 5 kits cirúrgicos da marca ACE¹;
- b. 1 motor para colocação dos implantes Driller modelo BLM-500²;
- c. 5 contra-ângulos redutores de 1/16³;
- d. 5 jogos de instrumental cirúrgico⁴;
- e. 1 chave Torque-Lock para instalação dos implantes⁵;
- f. 1 torquímetro analógico Tohnich BTG60CN (-S) para medição do torque de remoção dos implantes⁶;
- g. 1 bomba à vácuo para sucção Nevoni[®] modelo 14014⁷;
- h. 1 Estetoscópio Littmann Classic II⁸;

¹ ACE Surgical Supply, Brockton, MA - EUA

² VK Driller, São Paulo - Brasil

³ Anthogyr[®], França

⁴ Dufflex[®], São Paulo - Brasil

⁵ Intra-Lock Int., Inc., Boca Raton, Flórida, EUA

⁶ Tokyo, Japão

⁷ NSR Ind. Com. Resp Ltda, Barueri, SP - Brasil

⁸ 3M Health care St. Paul - EUA

4.1.2. Material de consumo

- a. 20 implantes da marca ACE de 3,75mm de diâmetro por 8,0mm de comprimento, hexágono externo e superfície lisa⁹;
- b. 50 pares de luvas estéreis para cirurgião e auxiliar¹⁰;
- c. 40 pacotes com compressas estéreis¹¹;
- d. 22 lâminas de bisturi n° 15¹²;
- e. 22 fios de sutura (ETHICON®) 5.0 mononylon preto com agulha de 1,5cm¹³;
- f. 22 fios de sutura VYCRIL® (poligalactina 910) com agulha de 2,5cm¹⁴;
- g. 5 campos cirúrgicos de tecido, esterilizados em autoclave Vitale 12L¹⁵;
- h. 26 sugadores cirúrgicos estéreis descartáveis¹⁶;
- i. Solução à base de Polivinil Pirrolidona Iodo¹⁷;
- j. 20 embalagens de soro fisiológico estéril¹⁸;
- k. 20 escovas estéreis embebidas em solução tópica de iodopolividona¹⁹;

⁹ ACE Surgical Supply, Brockton, MA - EUA

¹⁰ Embramac®, Bangalore - India

¹¹ Polar Fix Mat. Hosp. Ltda, Ribeirão Pires - SP - Brasil

¹² Paramount Surgimed Ltd, Nova Delhi - India

¹³ Johnson & Johnson, São Jose dos Campos, SP - Brasil

¹⁴ Johnson & Johnson, São Jose dos Campos, SP - Brasil

¹⁵ Cristófoli Equip. de Bios. Ltda, Campo Mourão - Pr - Brasil

¹⁶ Indusbello®, Ind., Inst., Odont. LTDA, Londrina - Pr - Brasil

¹⁷ Riodeine® Ind.Farm. Rioquímica Ltda, São Jose do Rio Preto, SP - Brasil

¹⁸ Lab. Sanobiol Ltda, Pouso Alegre - Mg - Brasil

¹⁹ Marcodine® Cristália Prod.Quím.Farm.Ltda, Itapira, SP - Brasil

4.1.3. Drogas utilizadas

- a. Cloridrato de Xilazina – Virbaxyl 2%²⁰;
- b. Anestésico geral à base de Quetamina – Francotar ²¹;
- c. 6 Canetas injetoras descartáveis com cartucho de 3,0ml com 750 mcg de teriparatida (Fortéo[®])²²;
- d. Antibiótico Penicilina G Benzatina²³;
- e. Analgésico e Antinflamatório – Banamine²⁴;
- f. 20 tubetes do anestésico local Cloridrato de Prilocaina a 3% com Felipressina 0,03 U.I./ml (Citanest)²⁵;
- g. Água purificada para injeção - WPI²⁶

4.2. Método

4.2.1. Seleção e acondicionamento dos animais

Neste estudo foram utilizados 20 coelhos (*Oryctolagus cuniculus*) machos da raça Nova Zelândia, com peso variando entre 3,3 e 3,5Kg e idade de 6 a 8 meses (Figura 1). Os coelhos foram mantidos no Biotério do UNITOX

²⁰ Virbac do Brasil Ind. E Com., Roseira - SP - Brasil

²¹ Virbac do Brasil Ind. E Com., Roseira - SP - Brasil

²² Eli Lilly do Brasil Ltda, São Paulo - SP - Brasil

²³ Prodotti, Campinas, São Paulo - SP - Brasil

²⁴ Schering-Ploug S/A, Rio de Janeiro – RJ - Brasil

²⁵ Dentsply Ind.Com.Ltda, Petropolis, RJ - Brasil

²⁶ Lab. Sanobiol Ltda, Pouso Alegre – Mg - Brasil

(Laboratório Universitário de Análises Toxicológicas) da Universidade de Santo Amaro e acondicionados em gaiolas metálicas individuais de 40 X 60cm, com ventilação e temperaturas controladas ($22\pm 2^{\circ}\text{C}$). Os animais foram mantidos durante o período do experimento com dieta sólida²⁷ e água *ad libitum*.

A pesquisa foi realizada de acordo com os princípios éticos de experimentação animal elaborados pelo COBEA (Colégio Brasileiro de Experimentação Animal), entidade filiada ao *International Council of Laboratory Animal Science* (ICLAS), que visam o aprimoramento de condutas na experimentação animal baseadas na tríade: "Sensibilidade, bom senso e boa ciência".



Figura 1. Coelho da raça Nova Zelândia

²⁷ Ração Nutriara – Paulínia – SP - Brasil

Este estudo teve seu projeto de pesquisa aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Santo Amaro – UNISA com o parecer nº 90/2005 (Anexo 1).

4.2.2. Delineamento do estudo

Os coelhos foram divididos aleatoriamente em dois grupos com 10 animais cada. O animais do primeiro grupo (Controle) foram submetidos à cirurgia para a inserção de 1 implante na tíbia direita. As avaliações do torque para remoção dos implantes foram realizadas com 28 dias (**Grupo Controle A**) e 56 dias (**Grupo Controle A1**), sendo cada sub-grupo constituído por 5 animais. No segundo grupo (Teste) os animais também foram submetidos ao procedimento cirúrgico já referido, juntamente com o início da administração do Hormônio Paratiroideano Humano Recombinante (PTH [1-34]rh). As avaliações do torque para remoção dos implantes foram realizadas com 28 dias (**Grupo Teste B**) e 56 dias (**Grupo Teste B1**) sendo que cada sub-grupo também foi constituído por 5 animais.

4.2.3. Anestesia e preparo dos animais

Cada animal foi submetido a anestesia por via intramuscular, na face posterior da coxa de uma solução composta pelo sedativo, analgésico e relaxante muscular Virbaxyl 2%[®], à base de Cloridrato de Xilasina, na dose de

0,25 ml/Kg e pelo anestésico geral Francotar[®], à base de quetamina, na dose de 0,5 ml/Kg (Figura 2).

Para verificação do plano anestésico foram avaliados os seguintes parâmetros: a) Relaxamento muscular: visto pelo relaxamento mandibular; b) diminuição da frequência cardíaca e respiratória; c) Reflexos: Podal – ausência de reflexo de retirada ao estímulo doloroso realizado pelo pinçamento da membrana interdigital; Auricular – Ausência de resposta motora ao pinçamento da base da orelha.

Foi administrada durante a cirurgia, quando necessário, uma dose adicional de 0,2ml/animal do anestésico geral Francotar[®] para a manutenção da anestesia.

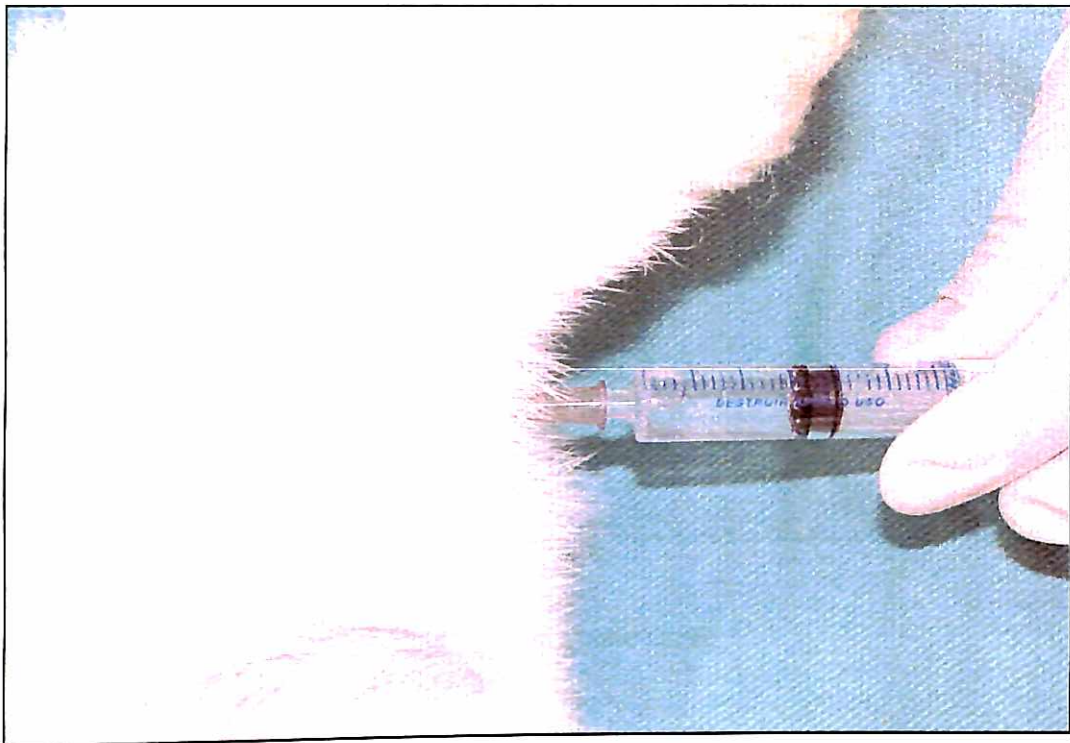


Figura 2. Anestesia intramuscular

Posteriormente a anestesia, os coelhos foram submetidos à tricotomia do membro inferior direito, na área compreendida entre a coxa e o pé (Figura 3 e 4). Após esse procedimento, foi realizada na região uma antissepsia com escovas estéreis embebidas em solução tópica de iodopolividona (Figura 5) e campos de tecido foram colocados sobre o local para a manutenção da assepsia durante a cirurgia (Figura 6).

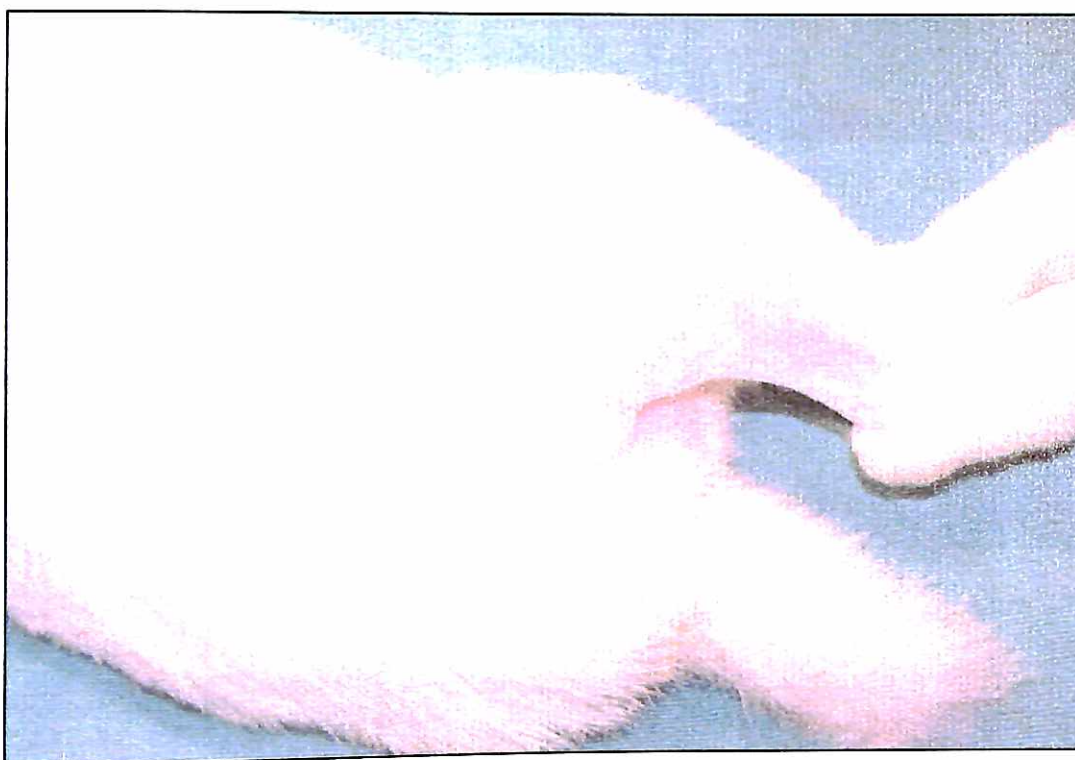


Figura 3. Área tricotomizada

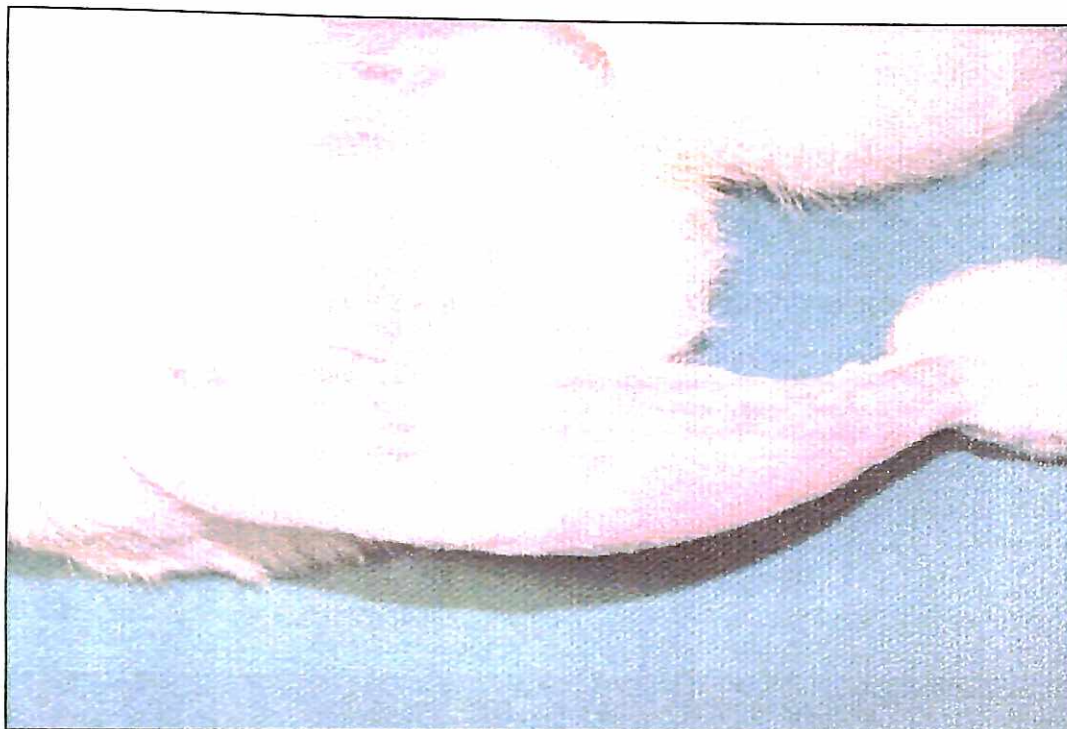


Figura 4. Área tricotomizada vista ventral

4.2.4. Procedimento cirúrgico

As cirurgias foram realizadas no Biotério do UNITOX da Universidade de Santo Amaro em lugar com condições apropriadas, visando a manutenção da cadeia asséptica.

Inicialmente, a área cirúrgica recebeu, para efeito de redução de sangramento, infiltração local do anestésico Citanest[®] à base de Cloridrato de Prilocaína a 3% com felipressina na dose de 1,8ml/animal.

Na área infiltrada com anestésico, foi realizada a localização digital da tuberosidade da metáfise proximal da tíbia (Figura 7) e após isso, uma incisão de aproximadamente 3 cm com uma lâmina de bisturi nº15 foi realizada na pele (Figura 8), tecido subcutâneo e muscular (Figura 9) e o deslocamento dos tecidos realizados até a exposição da superfície óssea.

Houve um cuidado especial para se padronizar o local de fixação do implantes, sempre a 5mm da parte mais distal da tuberosidade anterior, no centro da superfície ventral da tíbia exposta.

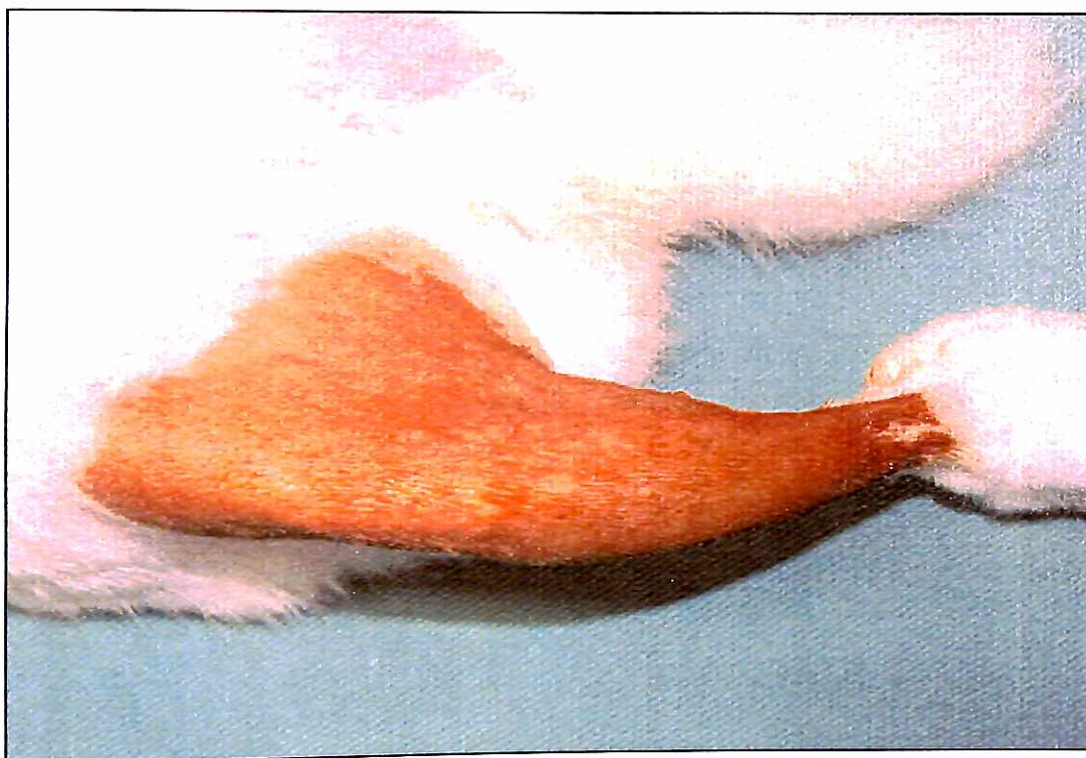


Figura 5. Região submetida à antissepsia



Figura 6. Campo em posição para manter a assepsia

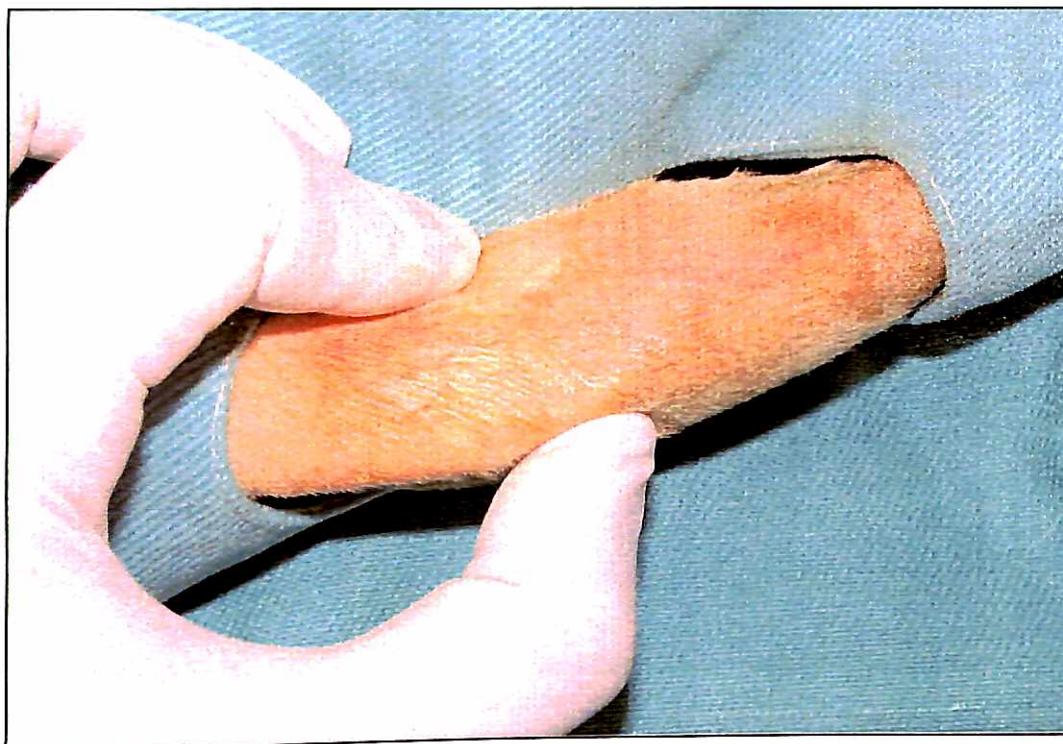


Figura 7. Localização digital da tuberosidade anterior da tibia

Uma vez exposto o osso, dois afastadores foram usados para manter os tecidos afastados durante a perfuração do osso e a instalação dos implantes (Figura 10).

Um contra-ângulo redutor de 16:1, acompanhado de um jogo de mangueiras para irrigação interna e externa (Figura 11), foi acoplado a um motor elétrico Driller BLM 500 regulado para realizar as perfurações com uma velocidade de 1500 rpm.

Para o preparo do nicho ósseo, a seqüência de fresas do kit ACE de aço inoxidável, refrigeradas interna e externamente foi padronizada para as perfurações. (Figura 12)



Figura 8 Incisão do tecido cutâneo

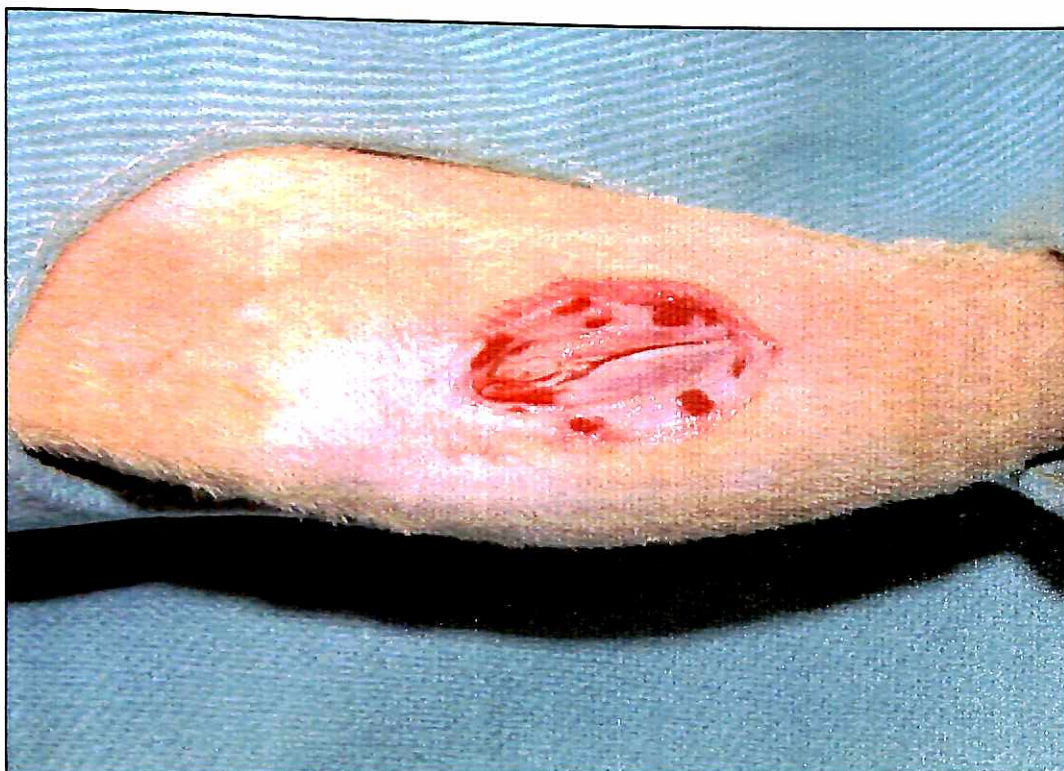


Figura 9. Incisão do tecido subcutâneo e muscular

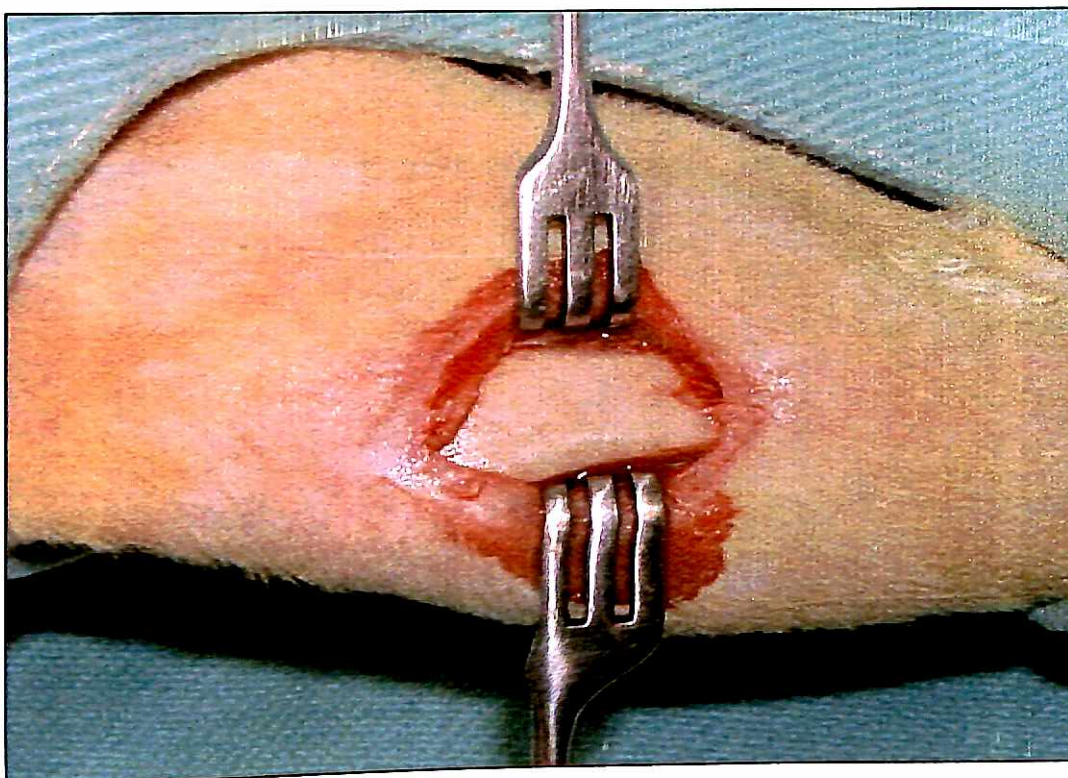


Figura 10. Tecidos moles afastados expondo o tecido ósseo

A perfuração no tecido ósseo foi iniciada com uma broca esférica que, posicionada (Figura 13) no centro da face ventral, era acionada, perfurando o osso, até ultrapassar a cortical e chegar até o espaço medular. (Figura 14)

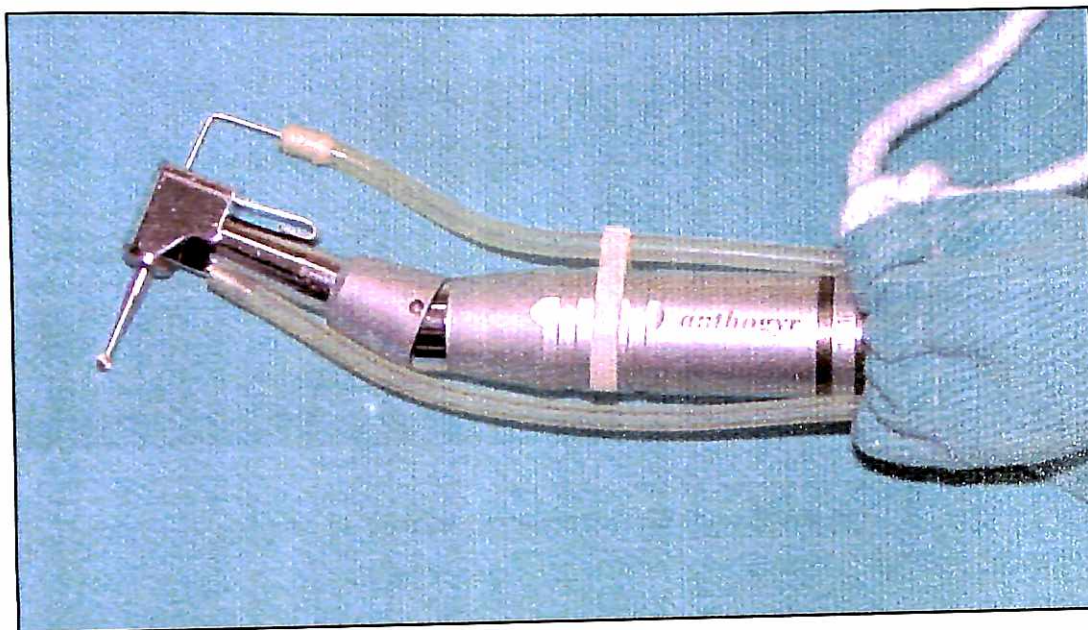


Figura 11. Contra-ângulo com as manguueiras de irrigação interna e externa.

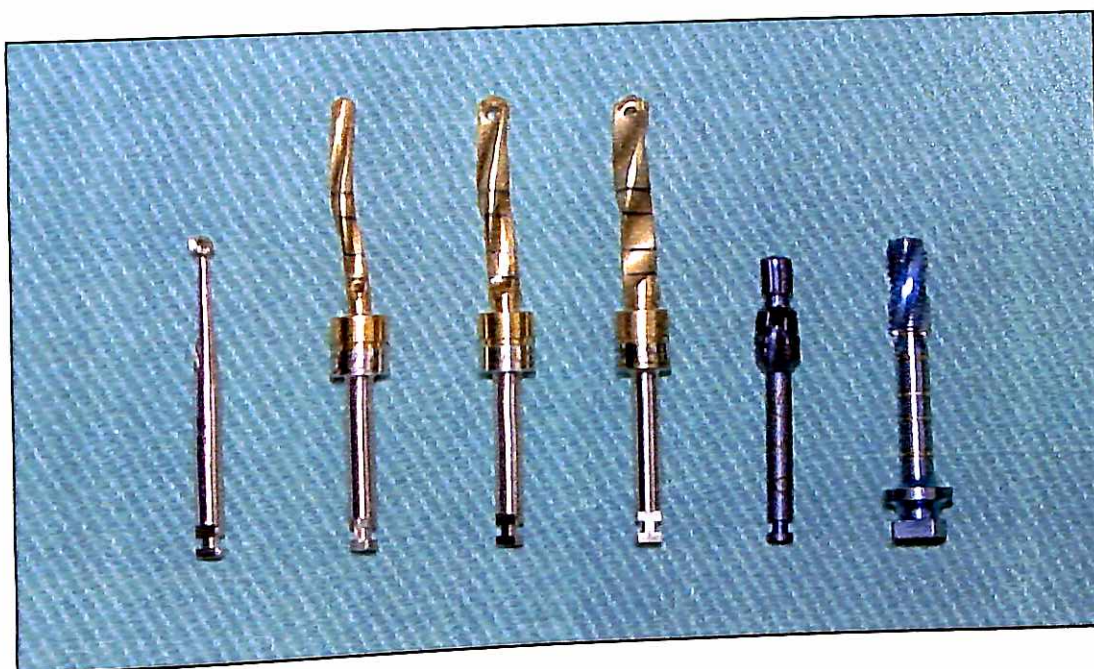


Figura 12. Seqüência de brocas.

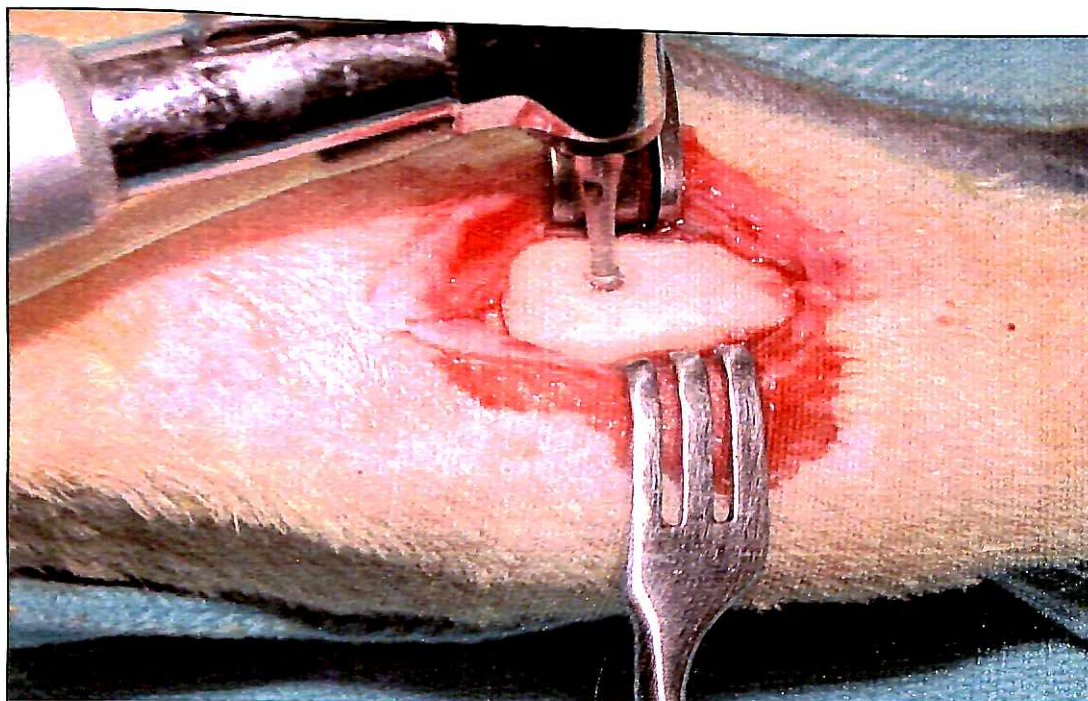


Figura 13. Broca esférica em posição antes do seu uso

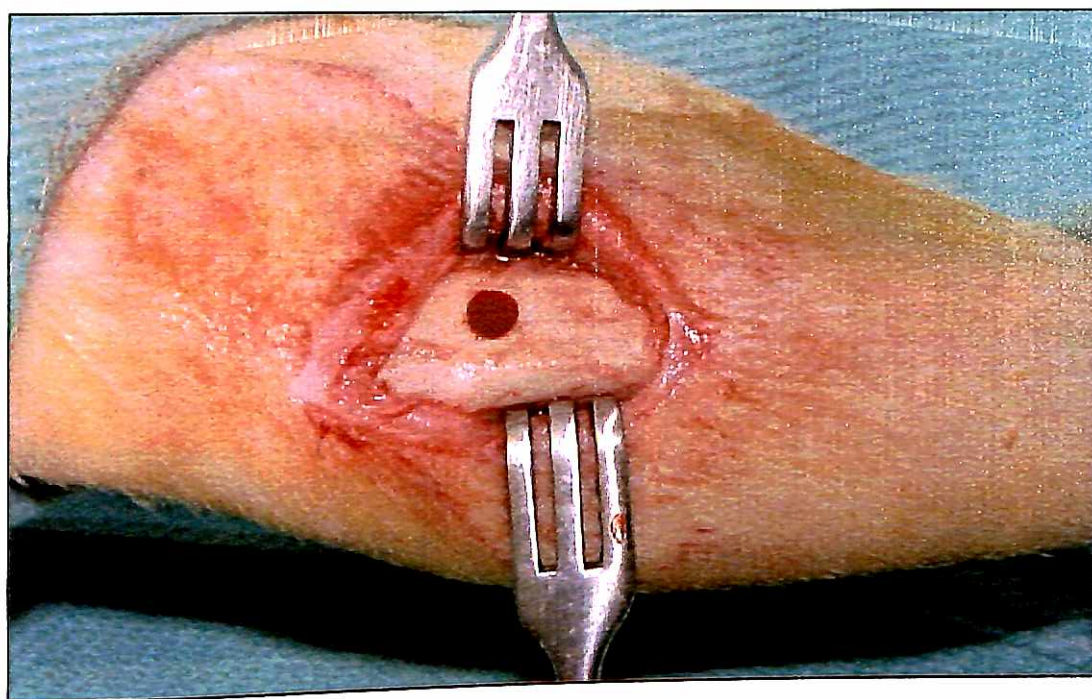


Figura 14. Perfuração final realizada

A seguir, uma seqüência de brocas helicoidais de 2,0mm, 2,8mm, 3,0mm, 3,15mm, 3,35mm foram utilizadas para o preparo, sempre sobre intensa irrigação com soro fisiológico estéril. Finalizando a confecção do alvéolo cirúrgico, uma broca *counter sink* foi utilizada para promover um aumento da entrada do nicho ósseo, de modo a poder alojar a porção cervical do implante, e um promovedor de rosca para implantes de 3.75mm foi utilizado com a finalidade de facilitar a instalação dos implantes.

Os implantes (Figura 15) foram instalados com o auxílio de um torquímetro de precisão da marca Intra Lock[®] (Figura 16) para a padronização em 20 N.cm do torque de instalação (Figura 17 e 18).

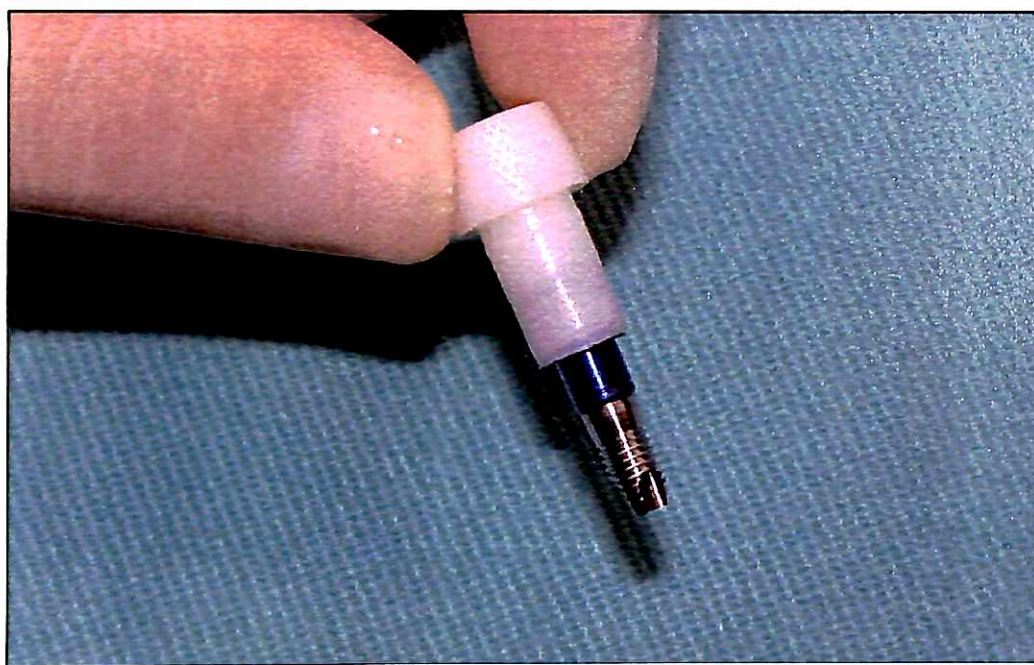


Figura 15. Implante antes de sua inserção



Figura 16. Torquímetro Torque Lock

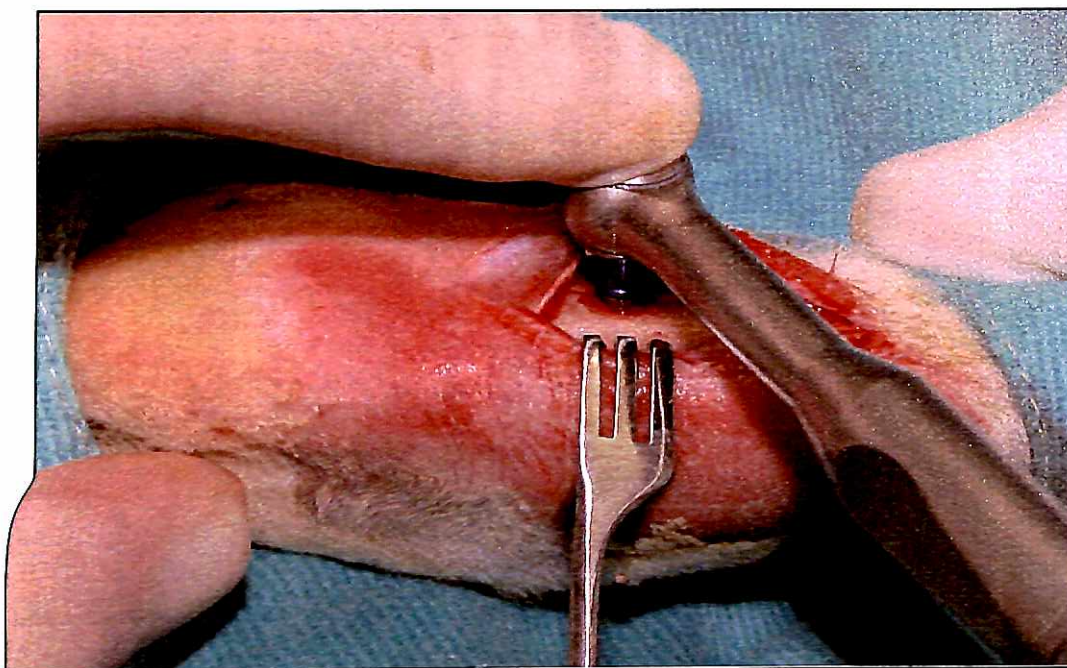


Figura 17. Instalação do implante na loja óssea

Após a instalação, a inserção completa do corpo do implante era observada (Figura 19) e um parafuso de cobertura foi rosqueado na cabeça do implante (Figura 20). Posteriormente, realizava-se então uma profusa irrigação da área cirúrgica, com soro fisiológico, para remoção de quaisquer detritos existentes.

O periósteo foi reposicionado e o tecido muscular suturado através de uma sutura contínua com fio de sutura reabsorvível Vicryl[®] 5-0 (Figura 21).

A pele foi suturada através de pontos interrompidos com fio de sutura mononylon 5-0 (Figura 22).

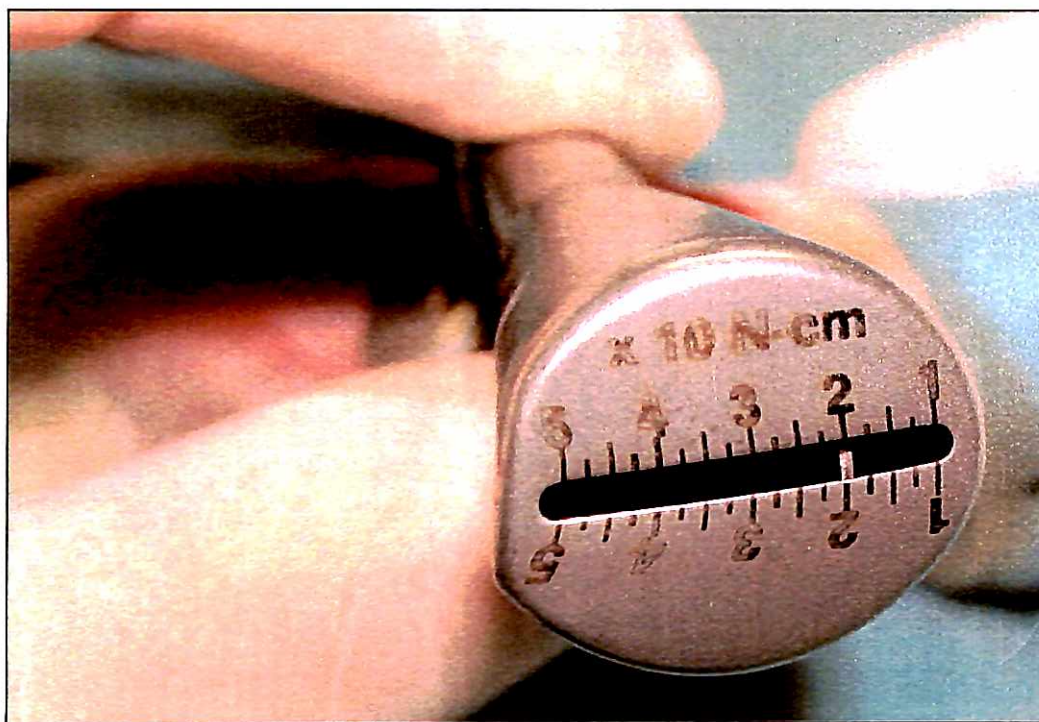


Figura 18. Padronização da instalação dos implantes em 20N.cm

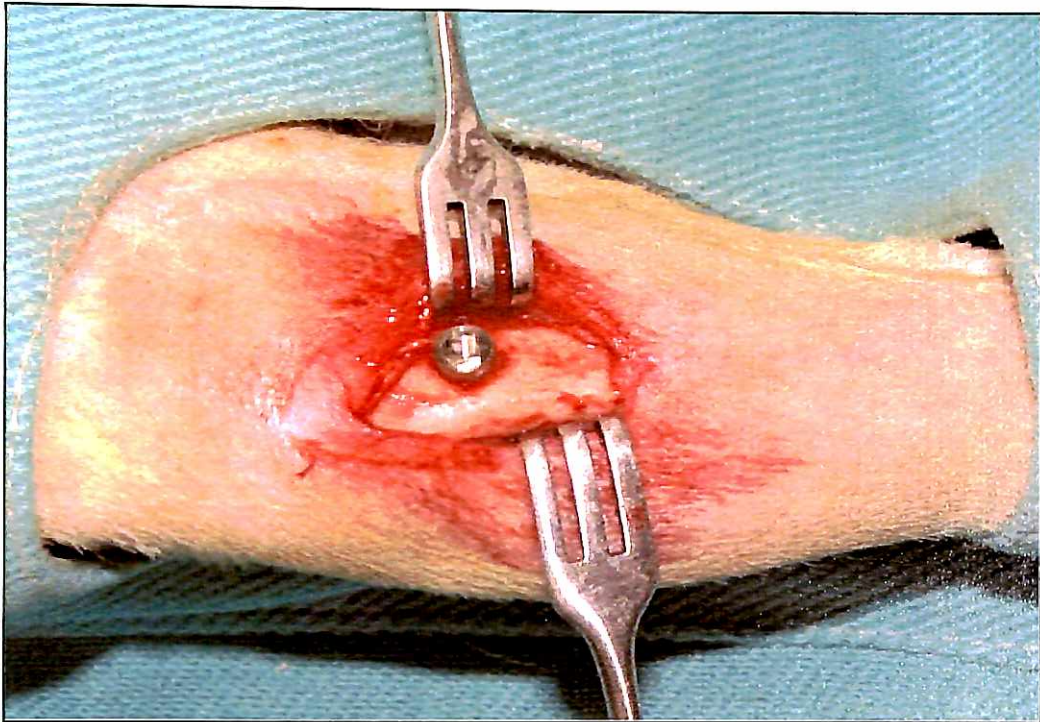


Figura 19. Implante instalado

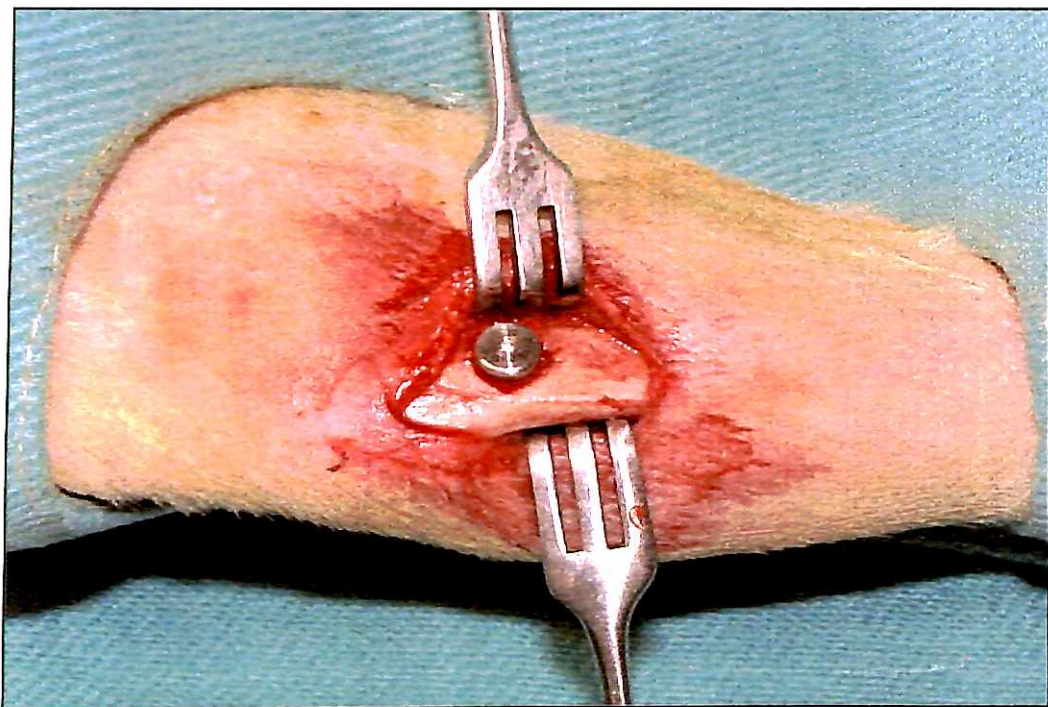


Figura 20. Parafuso de cobertura em posição



Figura 21. Sutura do tecido muscular com fio reabsorvível



Figura 22. Sutura da pele com fio mononylon 5-0

Imediatamente após a cirurgia, os animais receberam uma dose do analgésico e anti-inflamatório Banamine®, na dose de 0,15ml/animal e do antibiótico Penicilina Benzatina na dose de 40.000UI/Kg IM.

Ao final do procedimento, a área da sutura foi novamente submetida a antissepsia com solução à base de Polivinil Pirrolidona Iodo e um curativo com gaze e esparadrapo foi feito para proteger a área operada (Figura 23, 24 e 25). Não foi observada evidência de deiscência das suturas, que foram removidas após 7 dias.

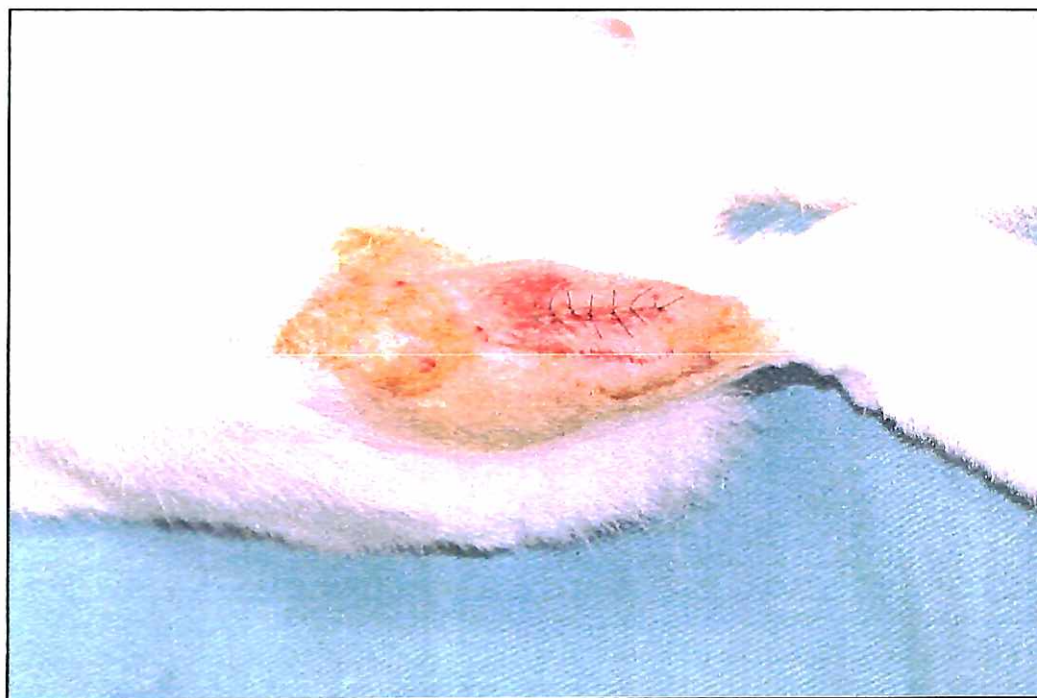


Figura 23. Antissepsia novamente realizada da área da cirurgia

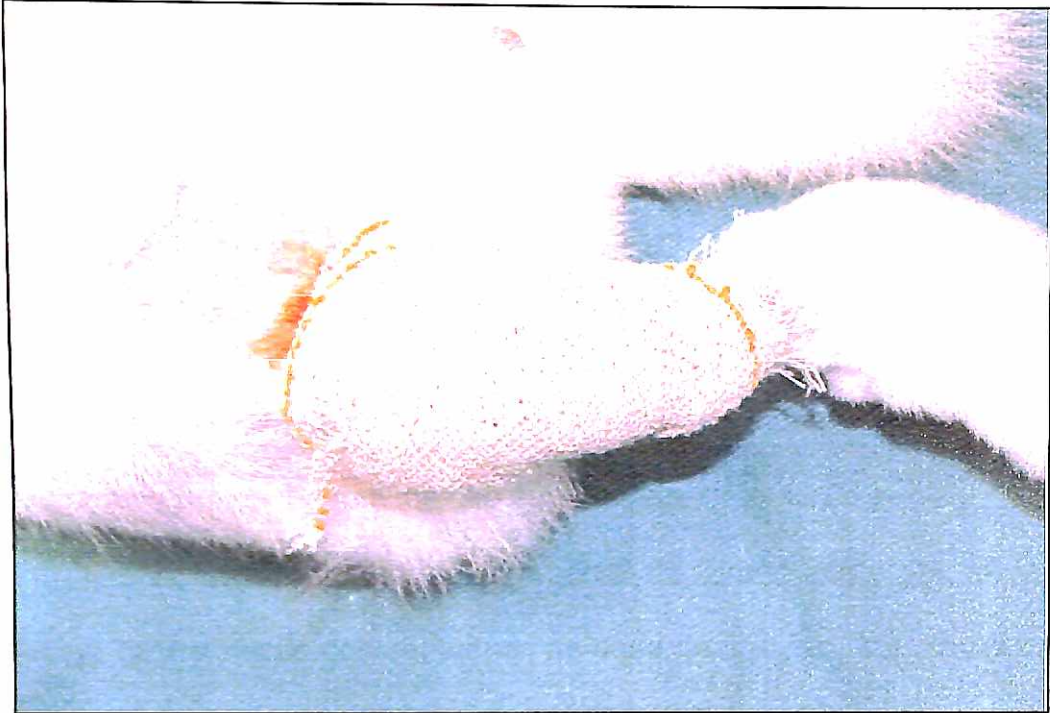


Figura 24. Curativo com gaze estéril

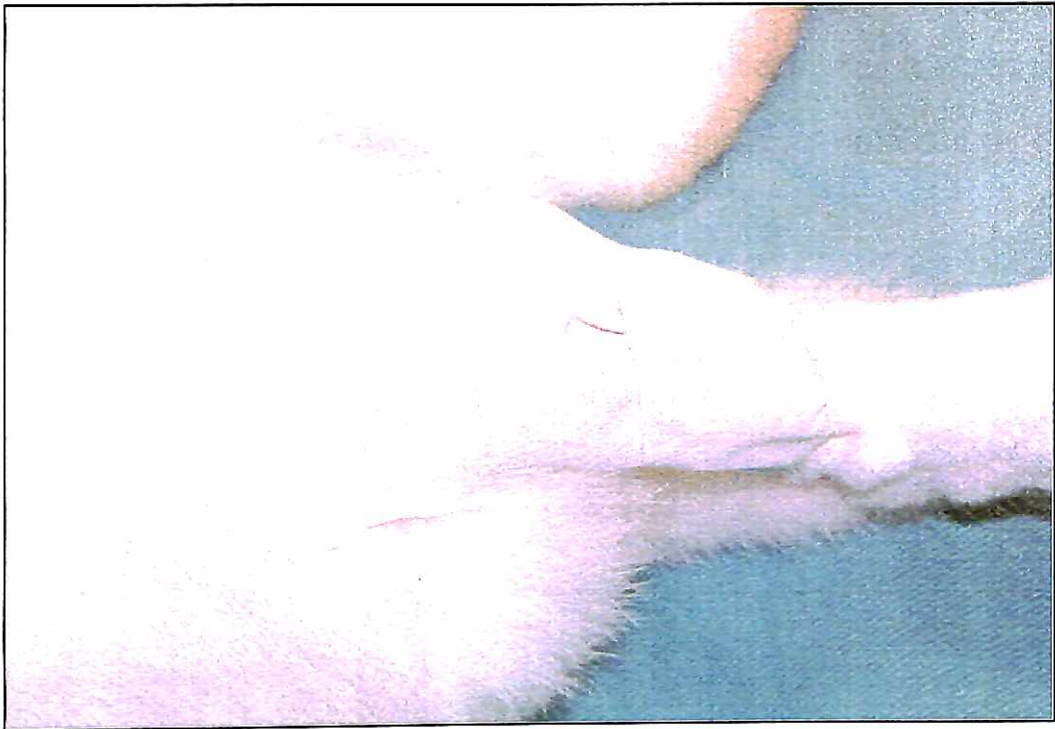


Figura 25. Curativo final com esparadrapo

9

4.2.5. Administração do Hormônio Paratiroideano Humano Recombinante

Para a administração foi utilizada a caneta injetora descartável (Forteo®) com um cartucho de 3,3ml e 250µg/ml do Hormônio Paratiroideano Humano Recombinante (PTH [1-34]rh). Cada caneta libera 28 doses de 20µg de uma solução estéril, isotônica, transparente e incolor que devem ser administradas através de uma injeção subcutânea. (Figura 26)

A administração do hormônio no grupo teste foi iniciada no mesmo dia da instalação dos implantes, na dose de 6 µg/Kg, por via subcutânea na região dorsal, 3 vezes por semana, sempre no período compreendido entre às 8 e 10hs, até a obtenção de todos os dados. (Figura 27)

A administração do placebo no grupo controle foi iniciada também no mesmo dia da instalação dos implantes, por via subcutânea na região dorsal, 3 vezes por semana, no mesmo período, até a obtenção de todos os dados. (Figura 28)



Figura 26. Caneta injetora



Figura 27. Administração do PTH



Figura 28. Administração de placebo

10

4.2.6. Obtenção dos resultados

Após um período de 28 dias para os animais dos grupos **A** e **B** e 56 dias para os animais dos grupos **A1** e **B1**, uma dose letal de anestésico foi administrada para o sacrifício.

Uma morsa especialmente preparada para o experimento foi utilizada para uma melhor adaptação das tíbias dos coelhos visto que uma diferença de largura foi notada ao longo da mesma(Figura 29). Um braço bi-articulado (Figura 29) foi também utilizado para posicionar o torquímetro Tonichi 60 (Figura 30, 31 e 32) no momento da análise da força de remoção dos implantes.

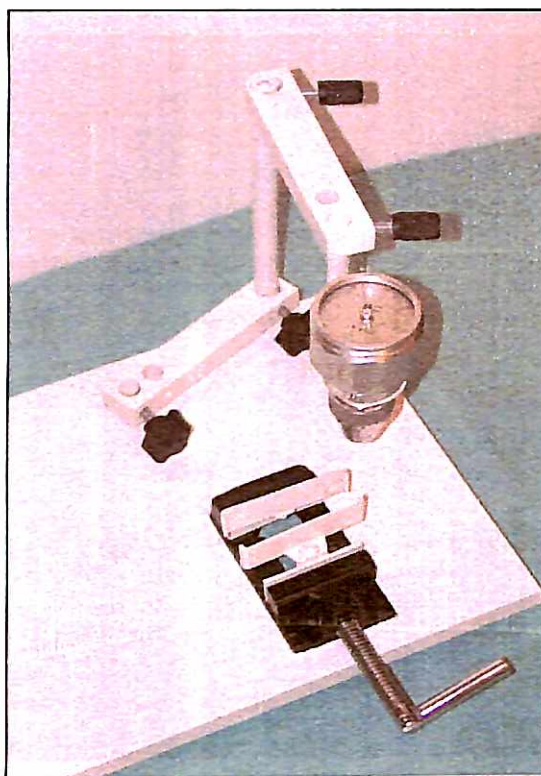


Figura 29. Morsa e o braço bi-articulado

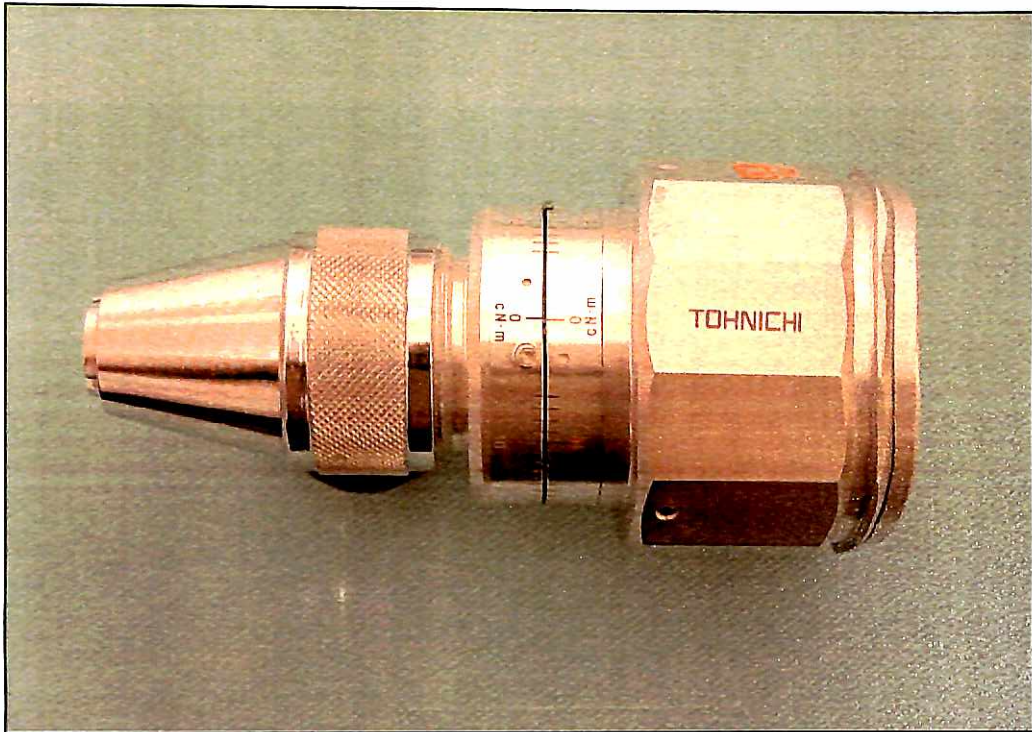


Figura 30. Torquímetro Tohnichi 60

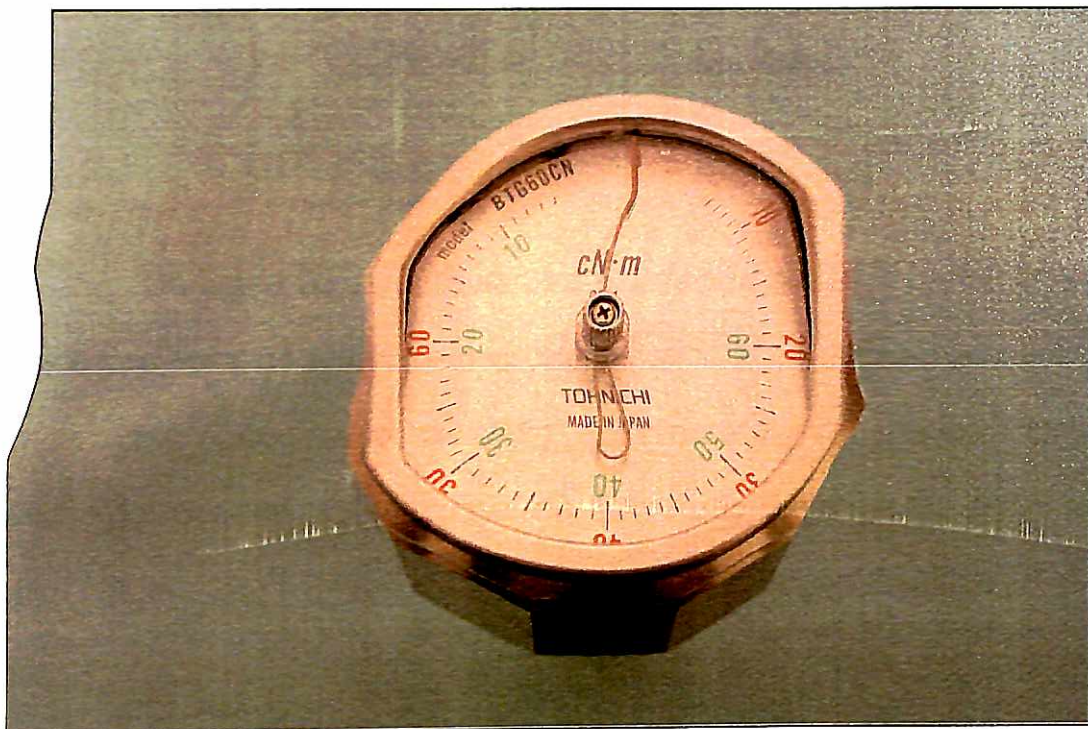


Figura 31. Torquímetro Tohnichi 60 vista superior

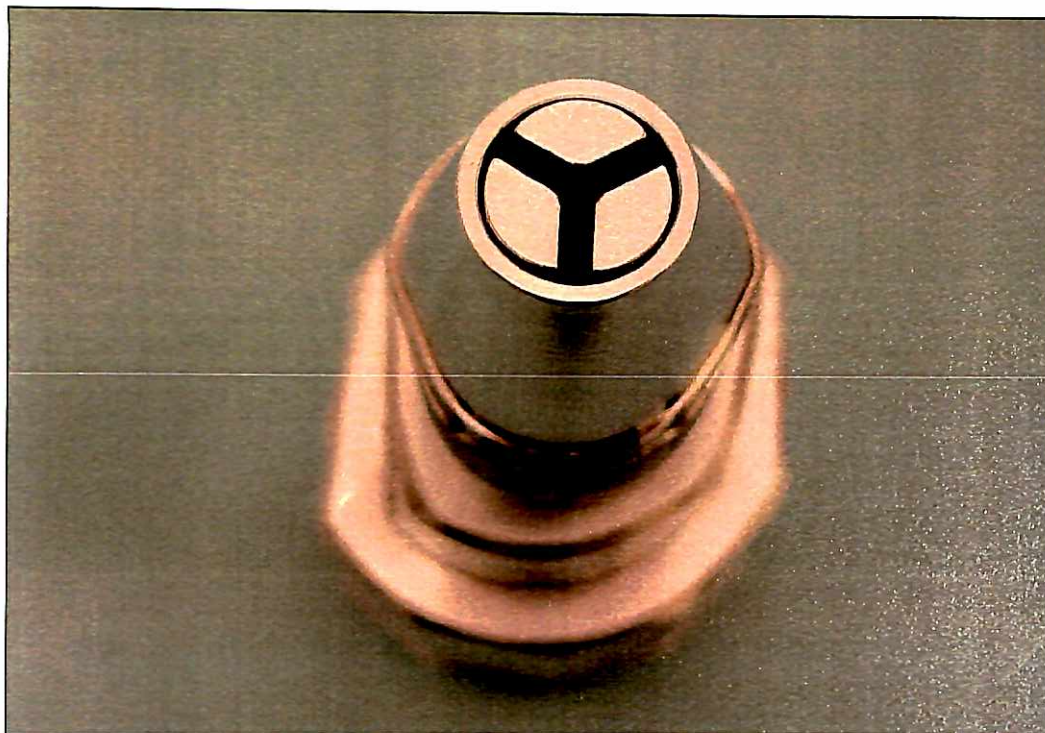


Figura 32. Pinça de apreensão do torquímetro

Na figura 32 até a figura 35 é mostrada a seqüência fotográfica da obtenção do valor do torque de remoção no coelho nº 15. Após a exposição e adaptação das tíbias na morsa sem a interferência de tecidos moles, o torquímetro foi posicionado, a pinça de apreensão firmemente adaptada ao montador (Figura 32) e os resultados de torque de remoção obtidos (Figura 33 à 35).

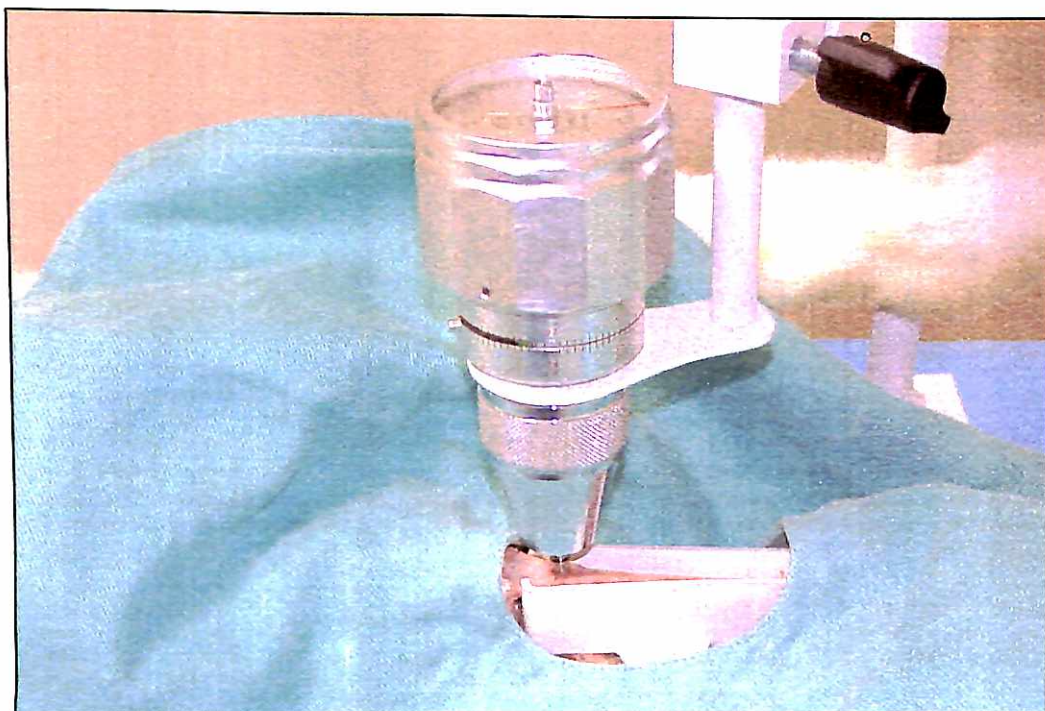


Figura 33. Tohnichi posicionado para avaliação do torque de remoção do implante

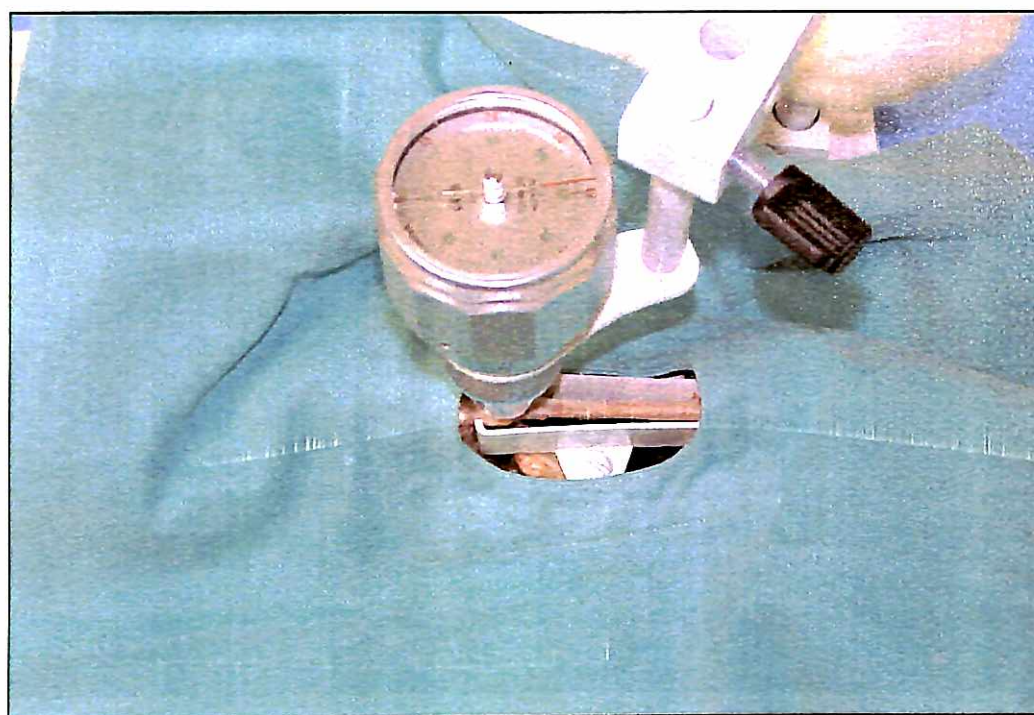


Figura 34. Valor do torque de remoção obtido

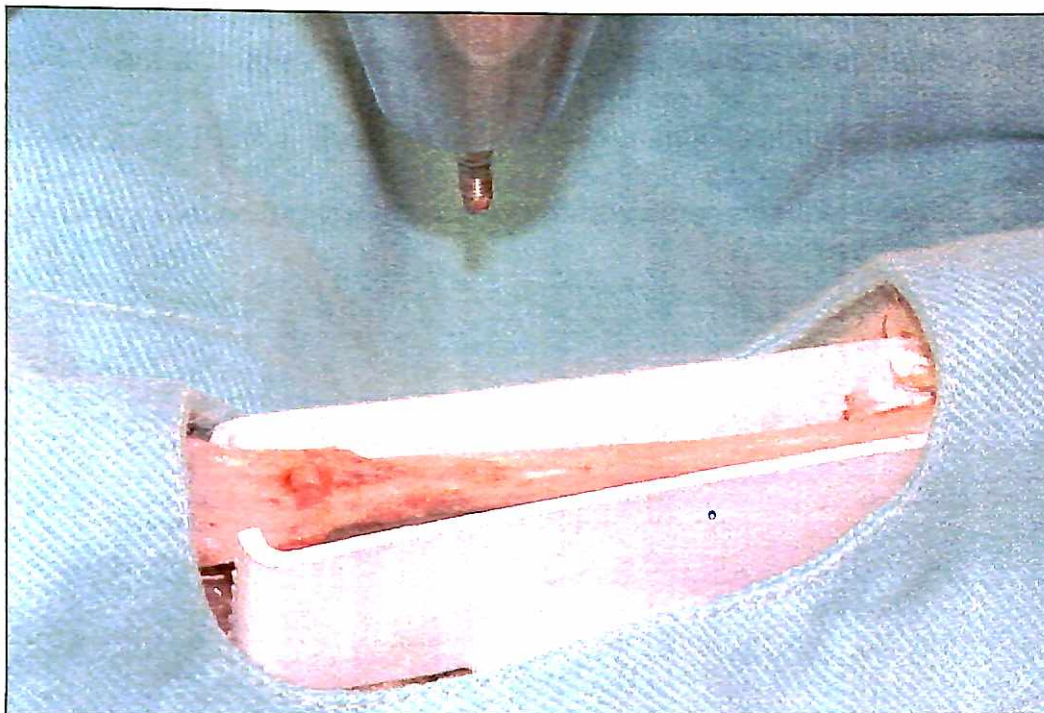


Figura 35. Implante removido da loja óssea

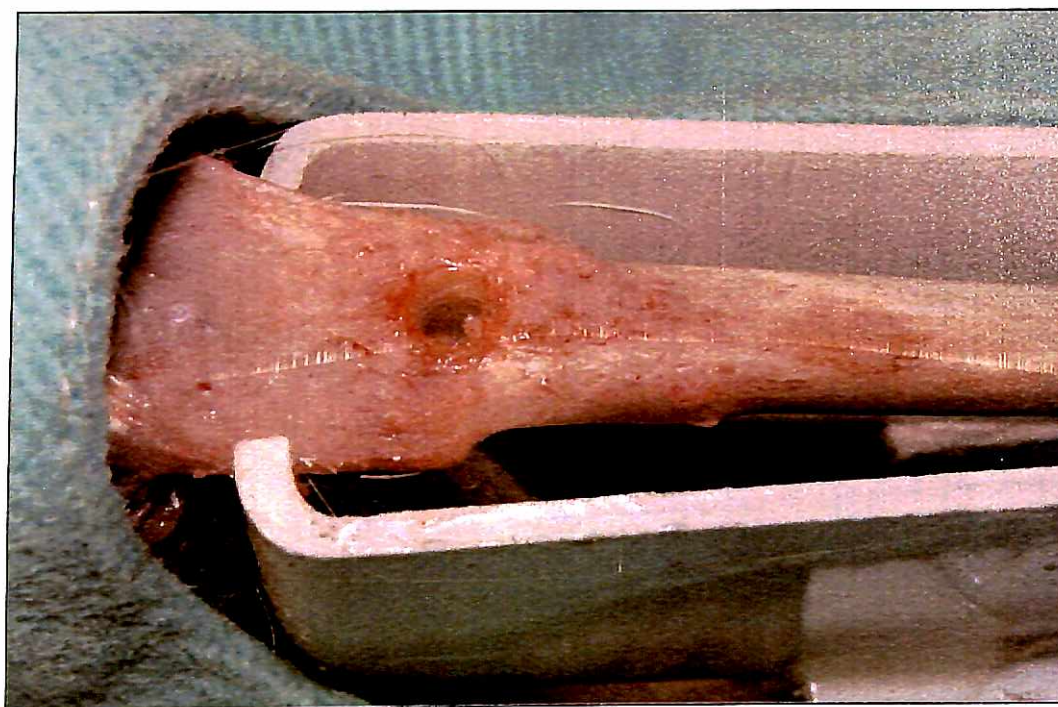


Figura 36. Detalhe da loja óssea após a total remoção do implante

4.2.7. Método estatístico

Para a análise estatística dos valores obtidos foi aplicado o teste *t* Student (VIEIRA, 1980), duas amostras presumindo variâncias equivalentes, com nível de significância de 0,05 e os resultados apresentados a seguir.

5. RESULTADOS

5.1. Valores dos torques de remoção dos implantes

Os quadros abaixo mostram os valores em N.cm para o torque de remoção nos períodos avaliados para cada grupo.

GRUPO CONTROLE A 28 dias	
Coelhos	Torque de remoção(N.cm)
1	36
2	41
3	38
4	40
5	30

Quadro 1

GRUPO CONTROLE A1 56 dias	
Coelhos	Torque de remoção(N.cm)
6	41
7	48
8	46
9	51
10	43

Quadro 2

GRUPO TESTE B 28 dias	
Coelhos	Torque de remoção(N.cm)
11	48
12	57
13	50
14	40
15	42

Quadro 3

GRUPO TESTE B1 56 dias	
Coelhos	Torque de remoção(N.cm)
16	56
17	58
18	59
19	52
20	54

Quadro 4

No gráfico 1 podemos observar as médias dos valores do torque de remoção dos Grupos Controle e Teste com 28 e 56 dias.

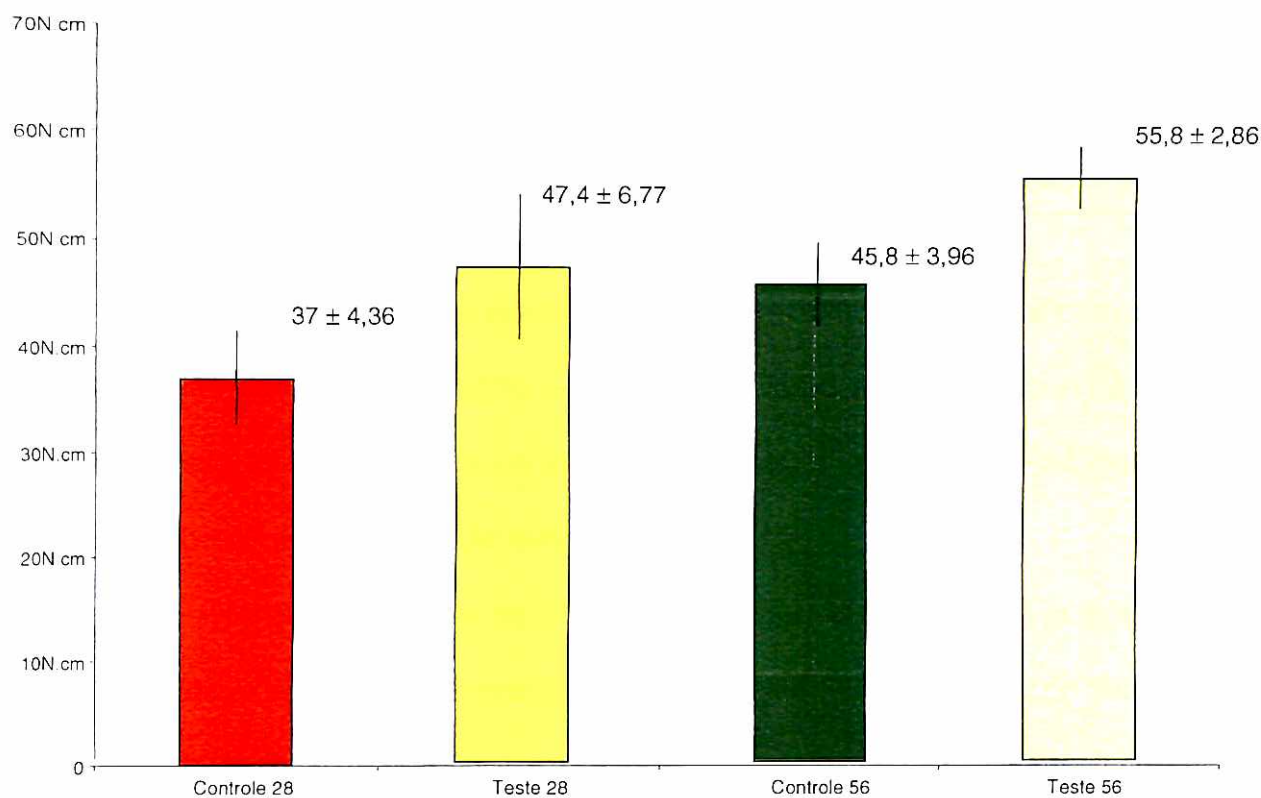


Gráfico 1. Médias e desvio padrão dos valores dos torques de remoção dos grupos Controle e Teste com 28 e 56 dias

5.2. Análise estatística

Para a análise dos resultados obtidos foi aplicado o Teste -t Student que avalia duas amostras presumindo variâncias equivalentes entre as médias para os parâmetros: Controle 28 e 56 dias; Teste 28 e 56 dias; Controle 28 dias e Teste 28 dias; Controle 56 dias e Teste 56 dias; Teste 28 dias e Controle 56 dias; Controle 28 dias e Teste 56 dias.

Tabela 1. Teste-t: duas amostras presumindo variâncias equivalentes (Grupos A e A1)

	<i>Controle 28</i>	<i>Controle 56</i>
Média	37	45.8
Variância	19	15.7
Desvio Padrão	4.36	3.96
Observações	5	5
Variância agrupada	17.35	
gl	8	
Stat t	3.34	
Valor p	0.005	
t crítico uni-caudal	1.860	

Na tabela 1 pode se observar que existe diferença significativa entre as médias do Grupo A (Controle – 28 dias) e Grupo A1 (Controle – 56 dias), para um nível de significância de 95% (0,05), pois, o valor p foi 0,005 que ficou inferior ao nível de significância estabelecido.

No gráfico 2 pode se observar a média do Grupo A (Controle – 28 dias) (37,0) e sua região de normalidade ($37,0 \pm 4,36$) e a média do Grupo A1 (Controle – 56 dias) (45,8) e sua região de normalidade ($45,8 \pm 3,96$).

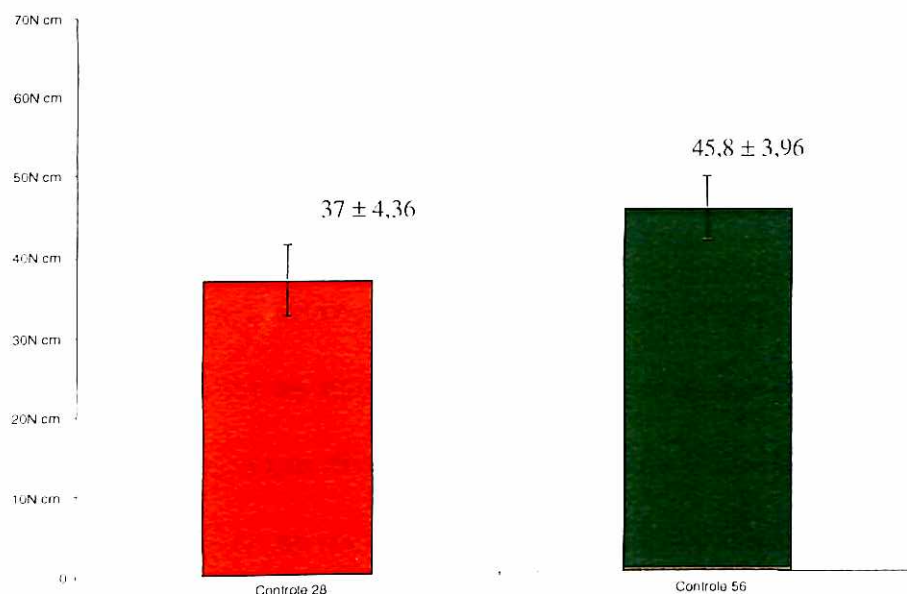


Gráfico 2. Gráfico das médias e desvio padrão dos grupos A e A1

No gráfico 3 podemos observar os valores dos torques de remoção dos implantes nos Grupos A (Controle - 28 dias) e A1 (Controle – 56 dias).

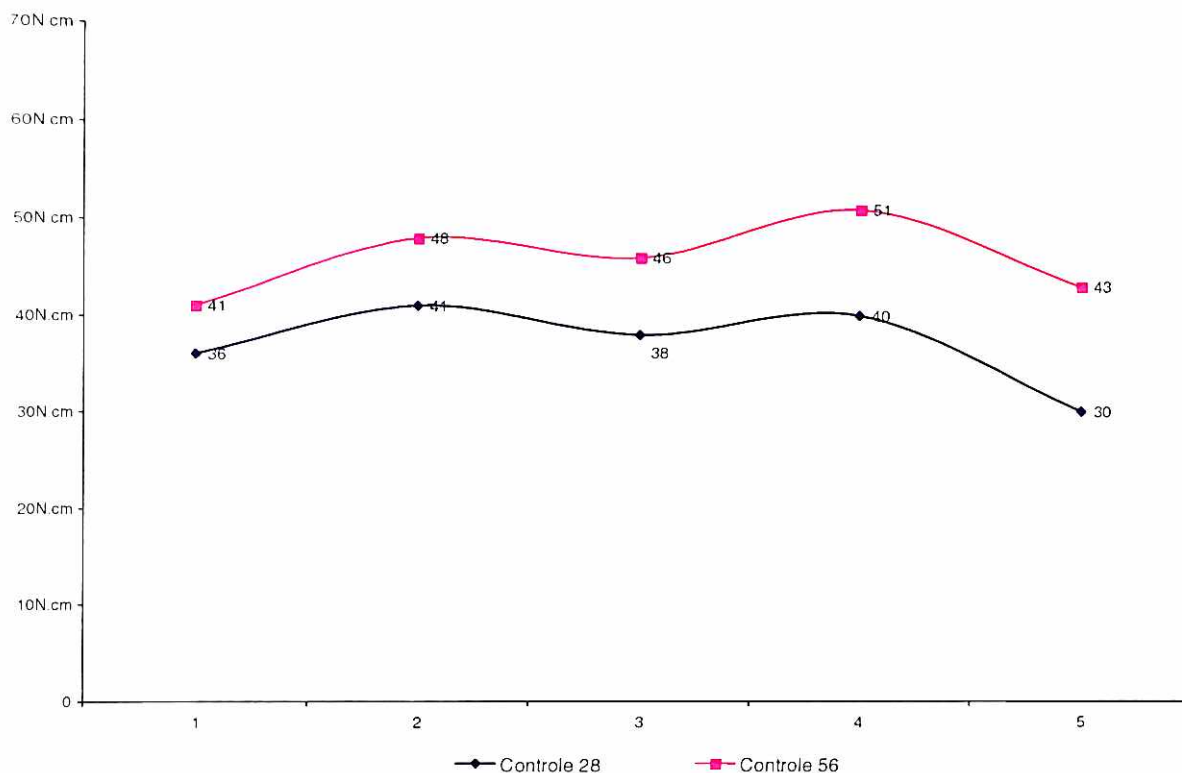


Gráfico 3. Valores em N.cm, para cada animal, dos torques de remoção dos implantes nos grupos A e A1.

A seguir apresentamos a tabela 2 onde se pode observar que existe diferença significativa entre as médias do Grupo B (Teste – 28 dias) e Grupo B1 (Teste – 56 dias), para um nível de significância de 95% (0,05), pois, o valor p foi 0,017 que ficou inferior ao nível de significância estabelecido.

Tabela 2. Teste-t: duas amostras presumindo variâncias equivalentes (Grupos B e B1)

	<i>Teste 28</i>	<i>Teste 56</i>
Média	47.4	55.8
Variância	45.8	8.2
Desvio Padrão	6.77	2.86
Variância agrupada	27	
Hipótese da diferença de média	0	
gl	8	
Stat t	-2.56	
Valor p	0.017	
t crítico uni-caudal	1.860	

No gráfico 4 pode se observar a média do Grupo B (Teste – 28 dias) (47,4) e sua região de normalidade ($47,4 \pm 6,77$) e a média do Grupo B1 (Teste - 56 dias) (55,8) e sua região de normalidade ($55,8 \pm 2,86$).

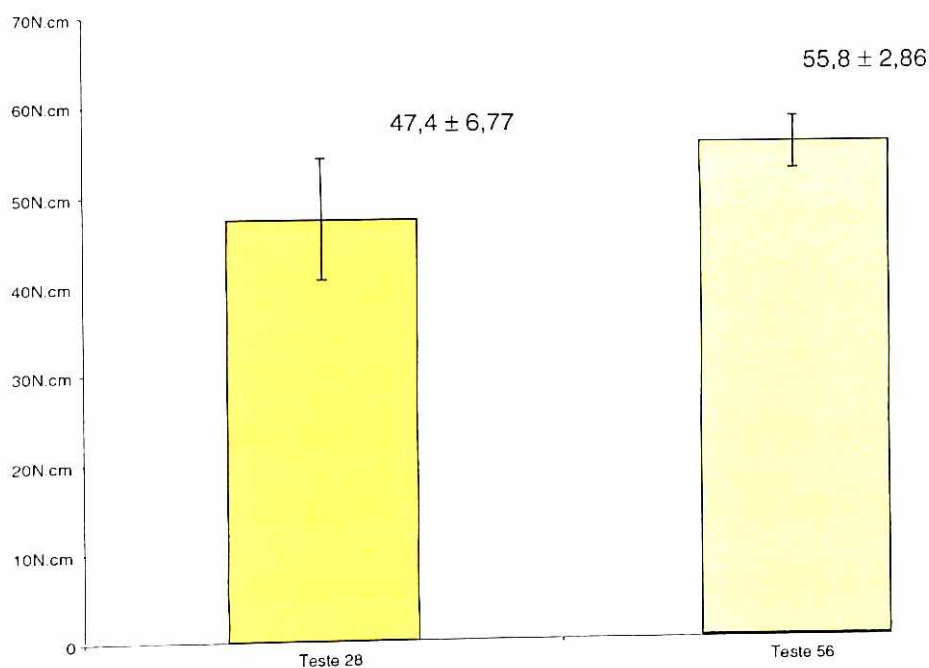


Gráfico 4. Gráfico das médias e desvio padrão dos grupos B e B1

No gráfico 5 podemos observar os valores dos torques de remoção dos implantes nos Grupos B (Teste – 28 dias) e B1 (Teste – 56 dias).

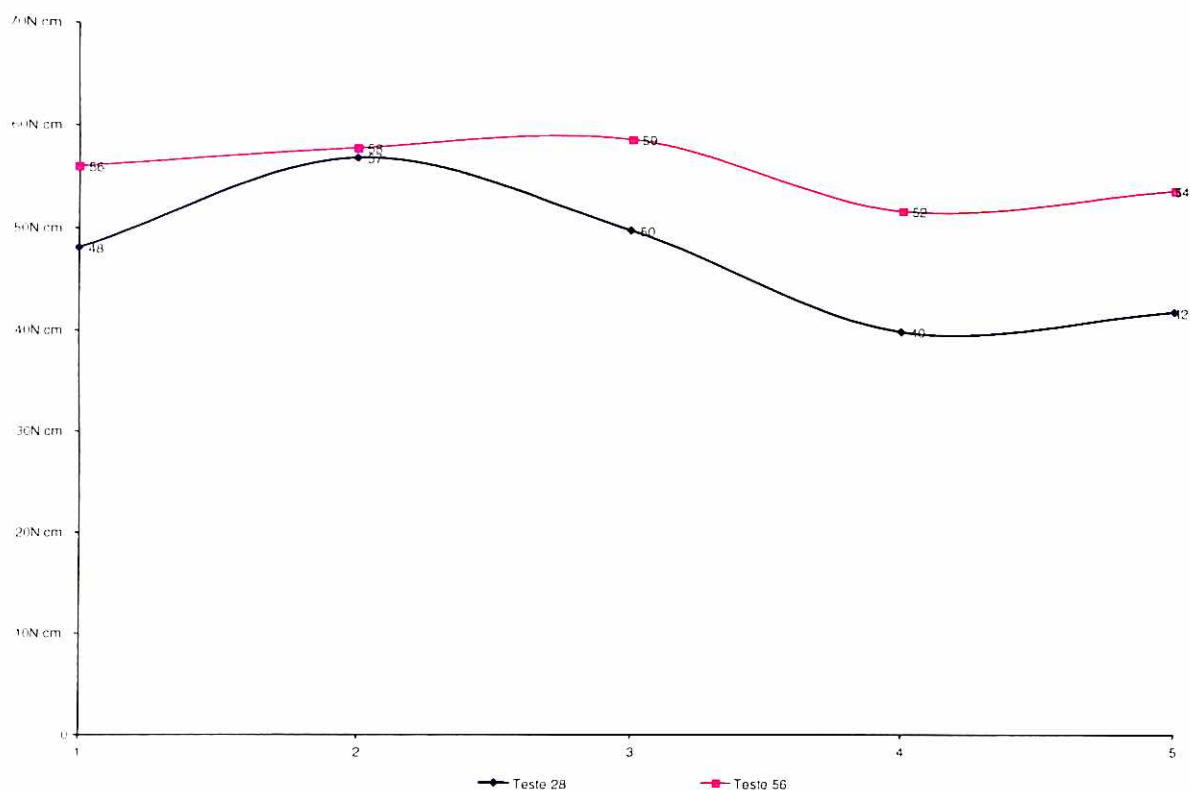


Gráfico 5. Valores em N.cm, para cada animal, dos torques de remoção dos implantes nos grupos B e B1

Na tabela 3 pode se observar que existe diferença significativa entre as médias do Grupo A (Controle - 28 dias) e Grupo B (Teste - 28 dias), para um nível de significância de 95% (0,05), pois, o valor p foi 0,010 que ficou inferior ao nível de significância estabelecido $p < 0,05$.

Tabela 3. Teste-t: duas amostras presumindo variâncias equivalentes (Grupos A e B)

	<i>Controle 28</i>	<i>Teste 28</i>
Média	37	47.4
Variância	19	45.8
Desvio Padrão	4.36	6.77
Variância agrupada	32.4	
gl	8	
Stat t	2.89	
Valor p	0.010	
t crítico uni-caudal	1.860	

A seguir apresentamos o gráfico onde pode se observar a média do Grupo A (Controle – 28 dias) (37) e sua região de normalidade ($37,0 \pm 4,36$) e a média do Grupo B (Teste – 28 dias) (47,4) e sua região de normalidade ($47,4 \pm 6,77$).

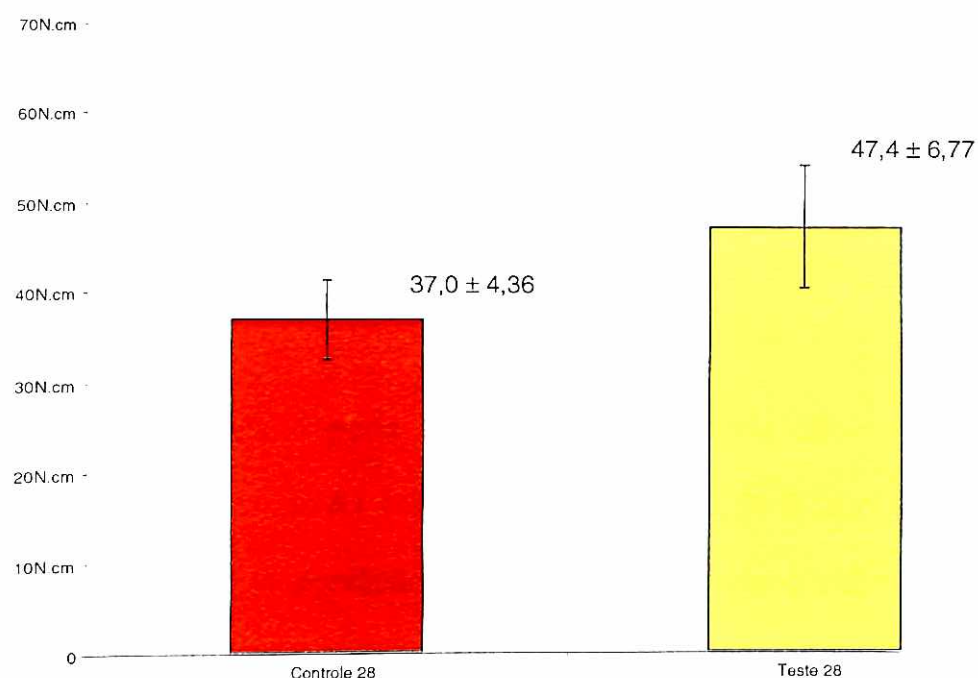


Gráfico 6. Gráfico das médias e desvio padrão dos grupos A e B.

No gráfico 7 podemos observar os valores dos torques de remoção dos implantes no Grupo A (Controle – 28 dias) e B (Teste – 28 dias).

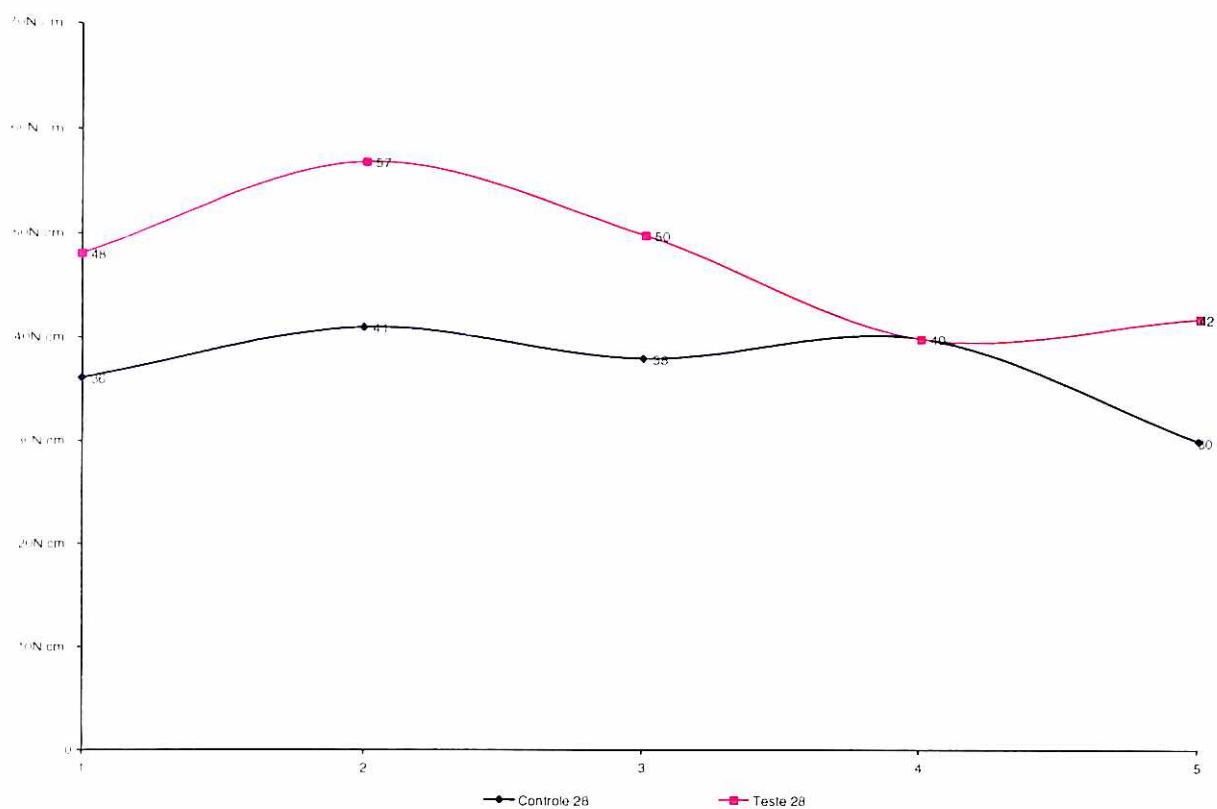


Gráfico 7. Valores em N.cm, para cada animal, dos torques de remoção dos implantes nos grupos A e B.

Na tabela 4 pode se observar que existe diferença significativa entre as médias do Grupo A1 (Controle – 56 dias) e do Grupo B1 (Teste – 56 dias), para um nível de significância de 95% (0,05), pois, o valor p foi 0,001 que ficou inferior ao nível de significância estabelecido.

Tabela 4. Teste-t: duas amostras presumindo variâncias equivalentes (Grupos A1 e B1)

	<i>Controle 56</i>	<i>Teste 56</i>
Média	45.8	55.8
Variância	15.7	8.2
Desvio Padrão	3.96	2.86
Variância agrupada	11.95	
Hipótese da diferença de média	0	
gl	8	
Stat t	4.57	
Valor p	0.001	
t crítico uni-caudal	1.860	

A seguir apresentamos o gráfico onde pode se observar a média do Grupo A1 (Controle – 56 dias) (45,8) e sua região de normalidade ($45,8 \pm 3,96$) e a média do Grupo B1 (Teste - 56 dias) (55,8) e sua região de normalidade ($55,8 \pm 2,86$).

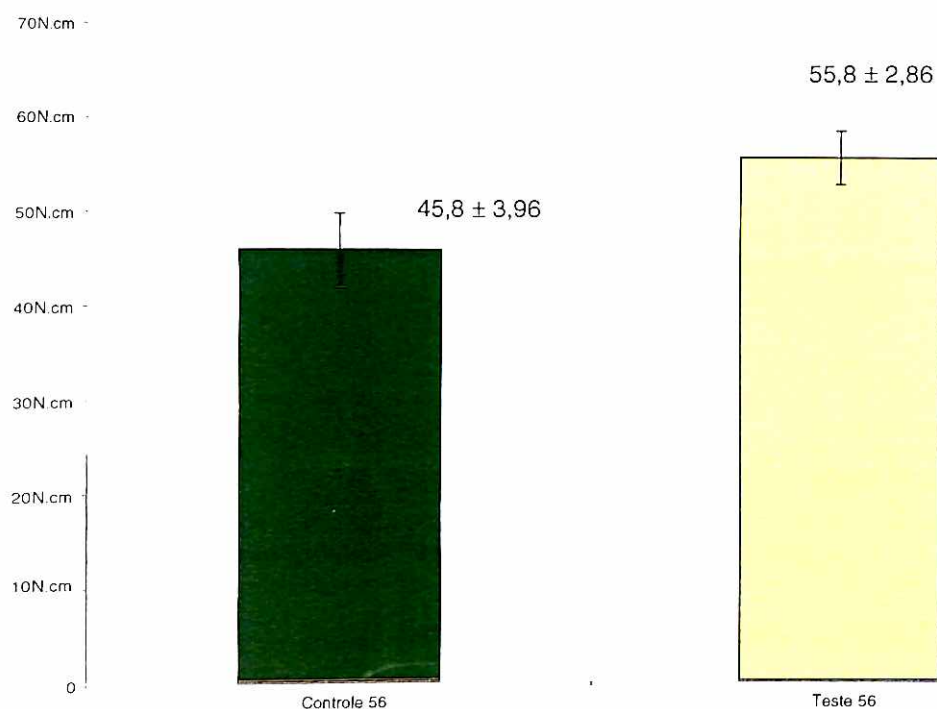


Gráfico 8. Gráfico das médias e desvio padrão dos grupos A1 e B1

No gráfico 9 podemos observar os valores dos torques de remoção dos implantes no Grupo A1 (Controle - 56 dias) e B1 (Teste - 56 dias).

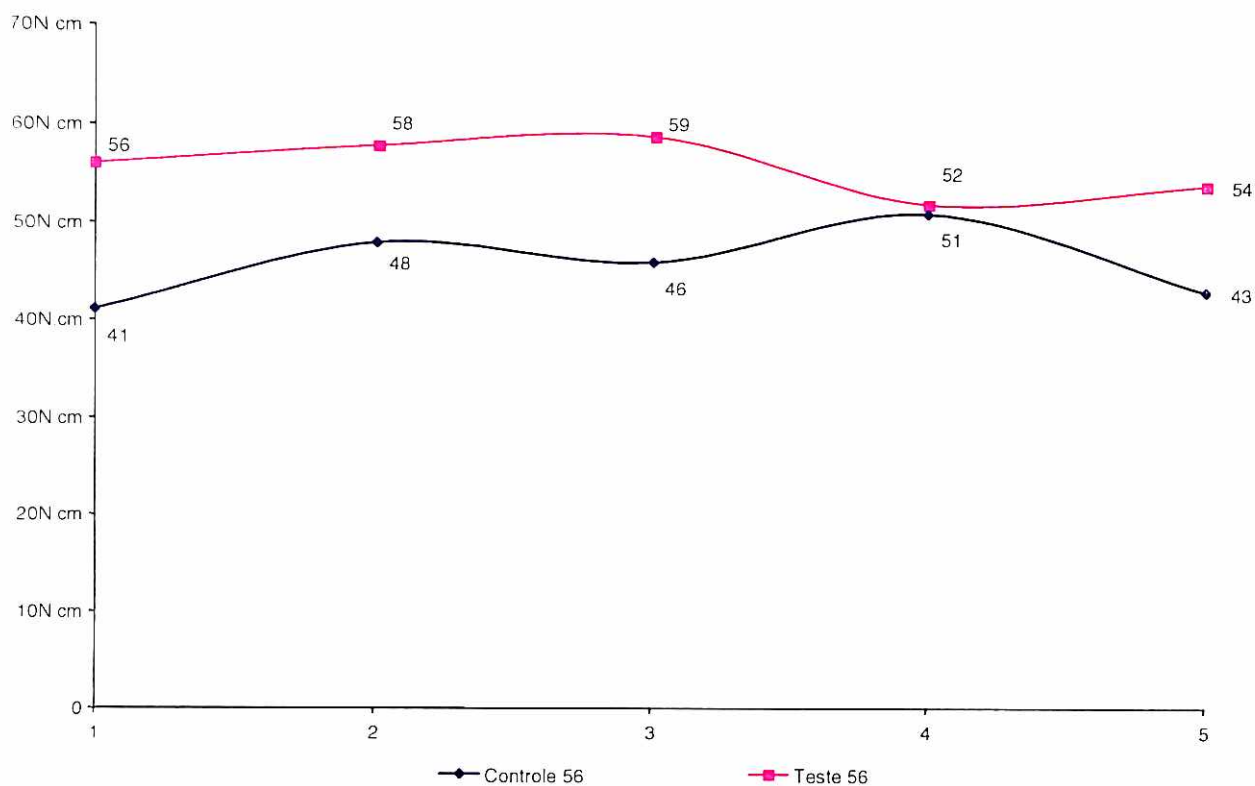


Gráfico 9. Valores em N.cm, para cada animal, dos torques de remoção dos implantes nos grupos A1 e B1.

Na tabela 5 pode se observar que não existe diferença significativa entre as médias do Grupo B (Teste – 28 dias) e do Grupo A1 (Controle – 56 dias), para um nível de significância de 95% (0,05), pois, o valor p foi 0,66 que ficou superior ao nível de significância estabelecido.

Tabela 5. Teste-t: duas amostras presumindo variâncias equivalentes (Grupos B e A1)

	<i>Teste 28</i>	<i>Controle 56</i>
Média	47.4	45.8
Variância	45.8	15.7
Desvio Padrão	6.77	3.96
Observações	5	5
Variância agrupada	30.75	
gl	8	
Stat t	0.46	
Valor p	0.66	
t crítico bi-caudal	2.31	

A seguir apresentamos o gráfico onde pode se observar a média do Grupo B (Teste – 28 dias) (47,4) e sua região de normalidade ($47,4 \pm 6,77$) e a média do Grupo A1 (Controle - 56 dias) (45,8) e sua região de normalidade ($45,8 \pm 3,96$).

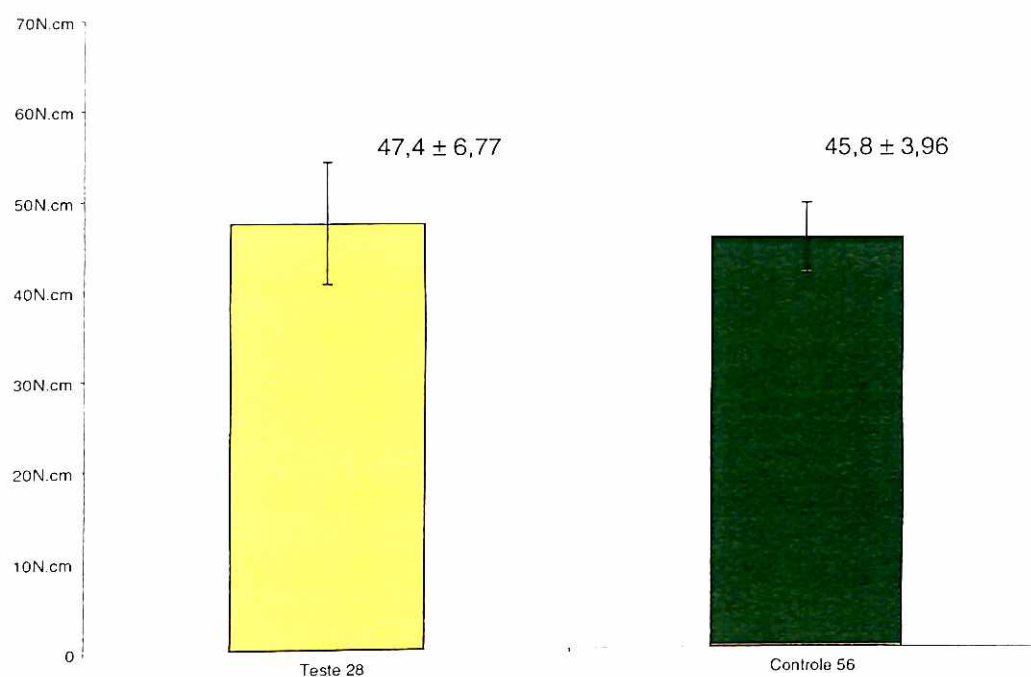


Gráfico 10. Gráfico das médias e desvio padrão dos grupos B e A1

No gráfico 11 onde podemos observar os valores dos torques de remoção dos implantes no Grupo B (Teste - 28 dias) e A1 (Controle - 56 dias).

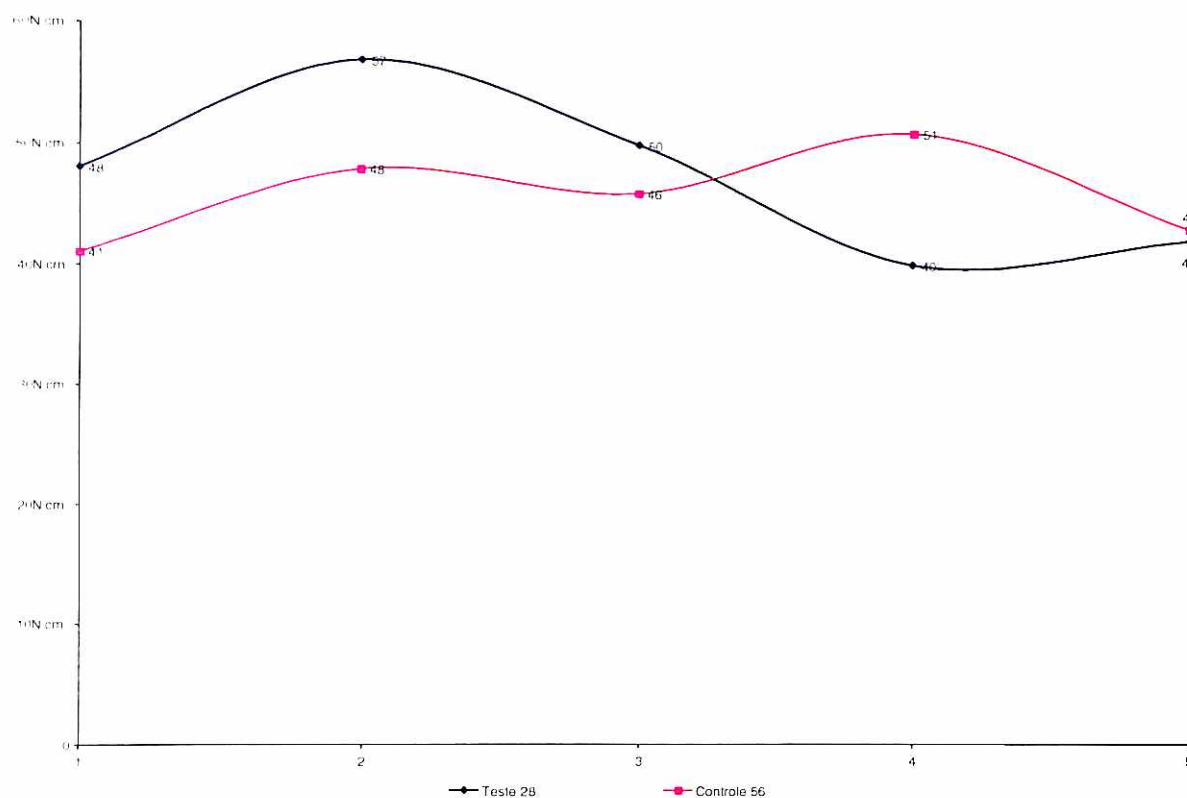


Gráfico 11. Valores em N.cm, para cada animal, dos torques de remoção dos implantes nos grupos B e A1.

Na tabela 6 pode se observar que existe diferença significativa entre as médias do Grupo A (Controle – 28 dias) e do Grupo B1 (Teste – 56 dias), para um nível de significância de 95% (0,05), pois, o valor p foi 0,00002 que ficou inferior ao nível de significância estabelecido.

Tabela 6. Teste-t: duas amostras presumindo variâncias equivalentes (Grupos A e B1)

	<i>Controle 28</i>	<i>Teste 56</i>
Média	37	55.8
Variância	19	8.2
Desvio Padrão	4.36	2.86
Observações	5	5
Variância agrupada	13.6	
gl	8	
Stat t	8.06	
Valor p	0.00002	
t crítico uni-caudal	1.85955	

A seguir apresentamos o gráfico onde pode se observar a média do Grupo A (Controle – 28 dias) (37) e sua região de normalidade ($37 \pm 4,36$) e a média do Grupo B1 (Teste - 56 dias) (55,8) e sua região de normalidade ($55,8 \pm 2,86$).

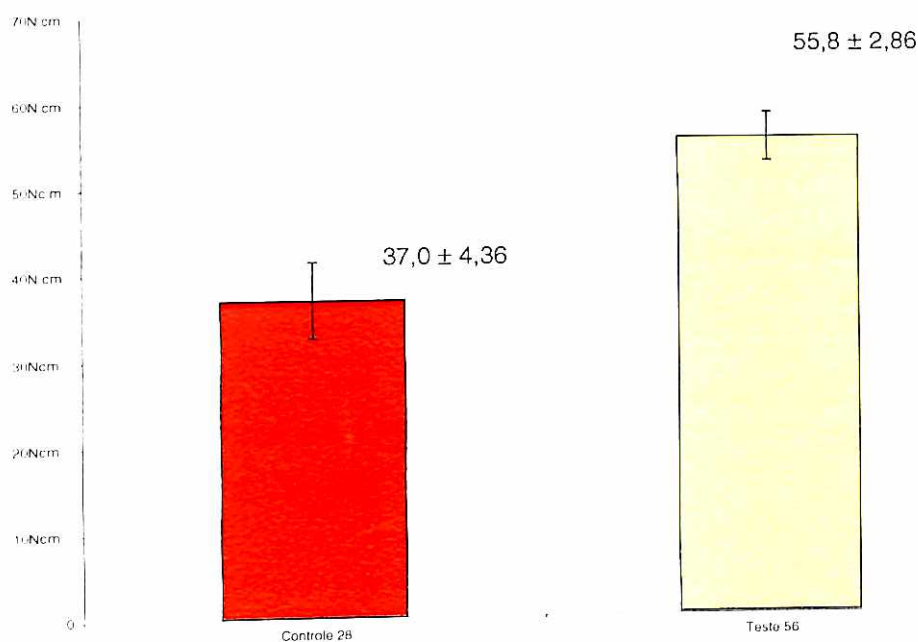


Gráfico 12. Gráfico das médias e desvio padrão dos grupos A e B1

No gráfico 13 onde podemos observar os valores dos torques de remoção dos implantes no Grupo A (Controle - 28 dias) e B1 (Teste - 56 dias).

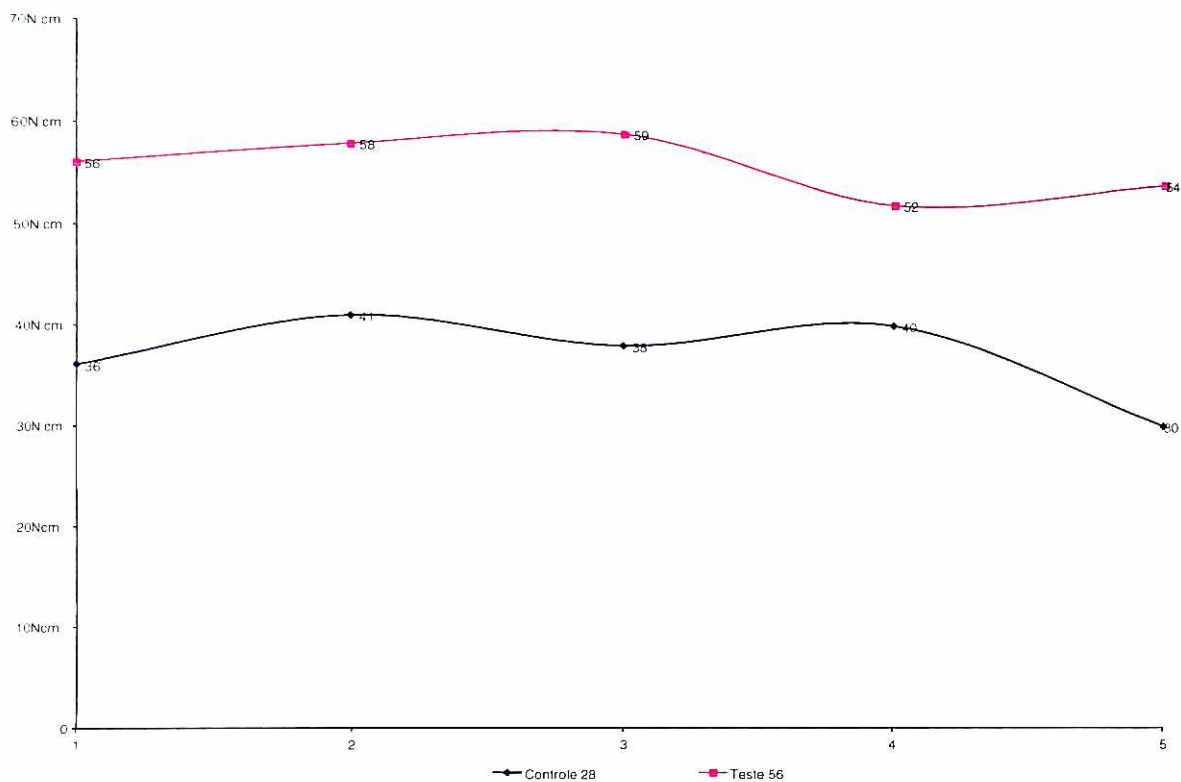


Gráfico 13. Valores em N.cm, para cada animal, dos torques de remoção dos implantes nos grupos A e B1.

6. DISCUSSÃO

A utilização do implante dental tornou-se uma modalidade de tratamento cientificamente aceita para a reabilitação de pacientes total ou parcialmente edentados.

Originalmente desenvolvidos para a reabilitação de mandíbulas edêntulas na área entre os forâmes mentuais onde geralmente se encontra um osso com qualidades mais favoráveis, os implantes logo foram também utilizados na região anterior da maxila e depois na região posterior, desde que também houvesse dimensões ósseas mínimas para a sua fixação (BRÅNEMARK, 1983).

Maiores médias de falhas têm sido relatadas em próteses implanto-suportadas totais e parciais na maxila se comparadas àquelas instaladas na mandíbula onde um osso com uma cortical mais delgada e uma medular com um menor número de trabéculas pode mais facilmente ser encontrada (ADELL et al., 1990; FRIBERG et al., 1991; LEKHOLM et al., 1994).

Recentemente aprovado para o tratamento da osteoporose em homens e mulheres, o hormônio paratiroideano humano recombinante (PTH[1-34]rh), quando administrado em doses intermitentes demonstrou agir de maneira anabólica na tecido ósseo, aumentando significativamente a densidade óssea e diminuindo a incidência de fraturas vertebrais e não-vertebrais nas mulheres com osteoporose pós-menopáusia e em homens com osteoporose tanto hipogonádica como idiopática (OLIVEIRA et al., 2003).

Apesar dos mecanismos específicos moleculares e químicos que mediam a ação anabólica da Teriparatida no osso não terem sido totalmente esclarecidos, pode ser observado um estímulo da ação dos osteoblastos, aumentando assim a formação óssea. Evidências demonstram que esse estímulo ocorra através da inibição da apoptose destas células, bem como pelo estímulo à passagem de pré-osteoblastos a osteoblastos, aumentando o seu número. (JILKA et al., 1999)

Na revisão da literatura observamos um número muito pequeno de estudos realizados que associassem os implantes osseointegráveis ao tratamento com a Teriparatida. Provavelmente este número pequeno de estudos realizados deve-se ao fato da aprovação pelos órgãos reguladores deste hormônio para o tratamento da osteoporose ser recente. Em nossa revisão de literatura, nenhum estudo avaliando a ação da Teriparatida no torque de remoção foi encontrado.

Este trabalho surgiu do interesse em analisar a influência do hormônio paratireoideano (PTH [1-34]rh) na modulação óssea ao redor dos implantes instalados em tíbias de coelhos, e conseqüentemente, no torque de remoção destes, imaginando que a sua ação sobre os osteoblastos pudesse, de alguma forma, promover uma possível melhora no grau de osseointegração.

A escolha do modelo animal para as investigações se deu primeiramente pela impossibilidade de se utilizar a espécie humana para este tipo de experimento. Em segundo lugar devido ao fato deste modelo experimental já ser utilizado por vários autores (JOHANSSON E

ALBREKTSSON, 1987; SENNERBY et al., 1992; CARLSSON et al., 1988; CARLSSON et al., 1989; BAKER et al., 1999) constatamos que o coelho é o animal mais empregado nas investigações que envolvem o processo de cicatrização óssea em torno dos implantes osseointegrados bem como nas avaliações dos torques de remoção.

Roberts et al. (1987) relatam que a diferença entre a utilização de espécies como o homem, o cão e o coelho, está no tempo necessário para ocorrer a dinâmica de remodelação óssea após a inserção dos implantes. Enquanto no coelho o tempo necessário é de aproximadamente 6 semanas, no cão este período dobra e no homem praticamente triplica.

Em nosso experimento, o número de animais utilizados por grupo ($n = 5$) mostrou-se satisfatório para as avaliações estatísticas. Este mesmo número de animais por grupo também foi utilizado por outros autores, como pudemos observar na literatura (JOHANSON E ALBREKTSSON, 1987; DAHLIN et al., 1989; MORI et al., 1998; BAKER et al., 1999).

A intenção de realizar os testes de torque de remoção imediatamente após o sacrifício dos animais evitou que a desidratação pudesse modificar as propriedades fisiológicas e mecânicas do sistema avaliado, e deste modo, interferindo nos resultados dos torque de remoção. Esta preocupação esteve presente no trabalho de Peng et al. (1994).

No presente estudo as avaliações do torque de remoção foram realizadas com 28 e 56 dias, pois, conforme comentado anteriormente, um período de 42 dias seria o tempo médio necessário para se conseguir a

osseointegração no coelho. A avaliação com 28 dias se mostrou útil para se observar se o Hormônio Paratiroideano (PTH[1-34]rh), em algum momento, acelerou esse processo de modulação óssea. Por outro lado, a avaliação com 56 dias foi útil para verificarmos se o uso sistêmico intermitente desta droga poderia, de alguma maneira, interferir na osseointegração. Fato este interpretado, a princípio, pelo aumento da força de torque de remoção.

Observamos na análise estatística dos resultados um aumento significativo no torque de remoção entre o Grupo A (Controle – 28 dias) quando comparado com o Grupo A1 (Controle – 56 dias), o que provavelmente pode ser interpretado pela maior quantidade de osseointegração neste período. Este resultado difere do observado por Sennerby et al. (1992) que obteve praticamente a mesma média de 35 Ncm nas avaliações com 42, 84 e 168 dias, mas apresentou uma alta correlação com os achados de Johanson e Albrektsson (1987) que verificaram um aumento gradativo dos torques de remoção nas avaliações com 21, 28, 84, 168 e 365 dias. Este aumento significativo também foi observado entre o Grupo B (Teste – 28 dias) e o Grupo B1 (Teste – 56 dias) podendo ser interpretado, também, da mesma maneira.

A análise estatística também demonstrou que os Grupos Teste (B e B1) apresentaram maiores valores médios de torque de remoção que os Grupos Controle (A e A1), o que pode representar uma ação positiva do hormônio (PTH[1-34]rh) no processo de osseointegração, visto que, maiores valores de torque de remoção estão relacionados a uma maior quantidade de

osso em contato com os implantes o que pôde ser observado por Skripitz et al (2000) e Mashiba et al (2001).

O Grupo B (Teste – 28 dias) apresentou um resultado positivo, apesar de não ter apresentado diferença estatisticamente significativa em comparação ao Grupo A1 (Controle – 56 dias), pois isso demonstra que, provavelmente, o processo de osseointegração pode ter sido incrementado na presença do (PTH [1-34]rh).

Sem dúvida, para a melhoria dos resultados clínicos na reabilitação com implantes osseointegrados, especialmente em áreas de pouca densidade óssea, a chave para maiores índices de sucesso seja, talvez, a busca por tratamentos que permitam a melhora acentuada nas condições de espessamento das corticais e qualidade do osso medular.

Finalmente devemos enfatizar que em nossos estudos verificamos uma melhora na força de torque para remoção de implantes instalados em tíbias de coelhos quando do uso sistêmico intermitente do hormônio paratireoideano (PTH[1-34]rh).

Acreditamos, portanto, que novos trabalhos na área da implantodontia para a verificação dos efeitos da administração sistêmica intermitente do (PTH[1-34]rh) terão papel importante, pois, devido aos resultados observados neste experimento, o tratamento com esse hormônio demonstrou ter um futuro promissor na associação aos implantes osseointegráveis.

7. CONCLUSÃO

De acordo com os resultados observados neste estudo podemos concluir que a administração sistêmica intermitente do Hormônio Paratiroideano Humano Recombinante (PTH[1-34]rh) promoveu um aumento no torque de remoção dos implantes instalados em tíbias de coelhos.

REFERÊNCIAS²⁷

ADELL R, LEKHOLM U, ROCKLER B, et al A 15 year study of osseointegrated implants in the treatment of the edentulous jaws. **Int J Oral Surg.**, Gothenburg, v.10, p. 387-416, 1981.

ADELL R, ERIKSSON B, LEKHOLM U, BRÅNEMARK PI, JEMT T. A long-term follow-up study of osseointegrated implants in the treatment of the totally edentulous jaws. **Int J Oral Maxillofac Implants**, Gothenburg, v.5, p.347-359, 1990.

ALBREKTSSON T, BRÅNEMARK P-I, HANSSON H-A, LINDSTRÖM J. Osseointegrated titanium implants. Requirements for ensuring a long-lasting, direct bone-to-implant anchorage in man. **Acta Orthop Scand.**, Gothenburg, v.52, p.155-170, 1981.

ALBREKTSSON, T. Direct bone anchorage of dental implants. **J. Prosth. Dent.**, Gothenburg, v.50, n.2, p.255-61, 1983.

ALBREKTSSON, T. et al. The long-term efficacy of currently used dental implants: a review and proposed criteria of success. **Int. J. Oral Maxillofac. Implant.**, Gothenburg, v.1,n.1,p. 11-25, Summer, 1986.

ALBREKTSSON, T. A multicenter report on osseointegrated implants. **J. Prosth. Dent.**, Gothenburg, v.60, n.4, p. 75-84, July, 1988.

ALBREKTSSON T, ZARB GA. Current interpretations of the osseointegrated response: clinical significance. **Int J Prosthodont**, Toronto, v.6: p.95-105, 1993.

BAKER, D. et al. Rate of pull-out strength gain of dual-etched titanium implants: a comparative study in rabbits. **Int. J. Oral Maxillofac. Implant.**, Seattle, v.14, n.5, p.722-728, 1999.

BRÅNEMARK P-I, BREINE U, ADELL R, HANSSON BO, LINDSTRÖM J, OHLSSON A. Intra-osseous anchorage of dental prostheses. **Scand J Plast Reconstr Surg.**, Gothenburg, v.3, p.81-100, 1969.

BRÅNEMARK P-I. Osseointegrated implants in the treatment of the edentulous jaw:experience from a 10-year period, **Scand J Plast Reconstr Surg** 16 (Suppl) 1977.

²⁷ De acordo com a NBR 14724 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).

BRÅNEMARK, P.I. Osseointegration and its experimental background. **J. Prosth. Dent.**, v.50, n.3, p.399-410, Sep., 1983.

BURR DB, HIRANO T, TURNER CH, HOTCHKISS C, BROMMAGE R, HOCK JM. 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**, v.16, p.157-165, 2001.

CARLSSON, L. et al. Removal torques for polished and rough titanium implants. **Int. J. Oral Maxillofac. Implants**, Gothenburg, v.3, n.1, p.21-24, 1988.

CARLSSON, L.V. et al. Bone response to plasma-cleaned titanium implants. **Int. J. Oral Maxillofac. Implants**, Gothenburg, v.4, n.3, p.199-204, 1989.

COLÉGIO BRASILEIRO DE EXPERIMENTAÇÃO ANIMAL (COBEA). Manual para técnicos em bioterismo. São Paulo: Yellow Grafth 1996. p.259

DAHLIN, C. et al. Generation of new bone around titanium implants using a membrane technique: an experimental study in rabbits. **Int. J. Oral Maxillofac. Implants**, Gothenburg, v.4, n.1, p.19-25, 1989.

DEMPSTER DW, et al. Anabolic actions of Parathyroid Hormone on Bone. **Endocrine Reviews**, New York, v.14, n.3, p.690-709, 1993.

ENGQUIST B, BERGEDAL T, KALLUS T, LINDEN U. A retrospective multicenter evaluation of osseointegrated implants supporting overdentures. **Int J Oral Maxillofac Surg**, v.27, p.445-447, 1998.

FORTEO (teriparatide [rDNA origin] injection) [package insert]. Product information. Indianapolis, Ind: Eli Lilly and Co; 2002

FRIBERG B, JEMT T, LEKHOLM U. Early failures in 4,641 consecutively placed Brånemark dental implants: A study from stage 1 surgery to the connection of completed prostheses. **Int J Oral Maxillofac Implants**, Gothenburg, v.6, p.142-146, 1991.

HILL PA, et al. Bone Remodeling. *British Journal of Orthodontics* v.25 p. 101-107, 1998

HIRANO T, BURR DB, TURNER CH, SATO M, CAIN RL, HOCK JM. Anabolic effects of human Biosynthetic Parathyroid hormone fragment (1-34), LY333334, on remodeling and mechanical properties of cortical bone in rabbits. **J Bone Miner Res**, Indianapolis, v. 14, p.536-545, 1999.

HIRANO T, BURR DB, CAIN RL, HOCK JM. Changes in geometry and porosity in adult, ovary-intact rabbits after 5 months treatment with LY333334 (Hpth 1-34). **Calcif Tissue Int.**, Indianapolis, v.66, p.456-460, 2000.

HOCK JM, GERA I, FONSECA J, RAISZ LG. Human parathyroid hormone (1-34) increases bone mass in ovariectomized and orchidectomized rats. **Endocrinology**, Boston, v.122, p.2899-2904, 1988.

HOCK JM, GERA I. Effects of continuous and intermittent administration and inhibition of resorption on the anabolic response of bone to parathyroid hormone. **J Bone Miner Res**, Boston, v.7, p.65-72, 1992.

HUNZIKER J. et al. Mandibular bone formation rates in aged ovariectomized rats treated with anti-resorptive agents alone and in combination with intermittent parathyroid hormone. **J Dent Res.**, Salt Lake City, v.79, n.6, p.1431-1438, 2000.

IVANOFF, C.J.; SENNERBY, L.; LEKHOLM, U. Influence of mono and bicortical anchorage on the integration of titanium implants. **Int. J. Oral Maxillofac. Surg.**, v.25, p.229-235, 1996.

JAFFIN RA, BERMAN CL. The excessive loss of Brånemark fixtures in type IV bone: a 5-year analysis. **J Periodontol**, Hackensack, v.62, p.2-4, 1991.

JIANG Y. et al. Recombinant human parathyroid hormone(1-34)[teriparatide]improves both cortical and cancellous bone structure. **J Bone Miner Res**, San Francisco, v.18, p.1932-1941, 2003.

JILKA RL. et al. Increased bone formation by prevention of osteoblast apoptosis with parathyroid hormone. **J Clin Invest**, v.104, p.439-446, 1999.

JOHANSSON, C.; ALBREKTSSON, T. Integration of screw implants in the rabbit: a 1 year follow-up of removal torque of titanium implants. **Int Journal Oral Maxillofac Implants.**, Gothenburg, v.2, p.69-75, 1987.

JOHANSSON, C.B.; SENNERBY, L.; ALBREKTSSON, T. A removal torque and histomorphometric study of bone tissue reactions to commercially pure titanium and vitallium implants. **Int. J. Oral Maxillofac. Implants**, Gothenburg, v.6, n.4, p.437-441, 1991.

JOHNS RB, JENT T, HEALTH MR. A multicenter study of overdentures supported by Brånemark implants. **Int J Oral Maxillofac Implants**, Sheffield, v.7, p.513-522, 1992.

LEKHOLM U, ZARB GA. Patient selection and preparation. In: Brånemark PI, Zarb GA, Albrektsson T, eds. **Tissue-integrated prostheses: Osseointegration in clinical dentistry**. Chicago: Quintessence, p.199-210, 1985.

- LEKHOLM U, et al. Osseointegrated implants in the treatment of partially edentulous jaws. A prospective 5-year multicenter study. **Int J Oral Maxillofac Implants**, Gothenburg, v.9, p.627-635, 1994.
- LINDER, L. et al. Eletron microscopic analysis of the bone titanium interface. **Acta Orthop. Scand.**, v.54, p.45-52, Fev 1983.
- MASHIBA T et al. Effects of human parathyroid hormone (1-34), LY333334, on bone mass, remodeling, and mechanical properties of cortical bone during the first remodeling cycle in rabbits. **Bone**, Indianapolis, v.28, p.538-547, 2001.
- MORI, H. et al. Osseointegration of dental implants in rabbit bone with low mineral density. **J. Oral Maxillofac. Surg.**, v.55, n.4, p.351-362, Apr., 1997
- NEER RM et al. Effect of parathyroid hormone (1-34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. **N Engl J Med**, Indianapolis, v.344, p.1434-1441, 2001.
- NIGG, B.M.; GRIMSTRON, S.K. Bone. In: NIGG, B.M.; HERZOG, W. **Biomechanics of the musculo-skeletal system**. 1.ed. Chichester: John Wiley & Sons. Cap.2.1,p.48-78.
- OLIVEIRA, J. H. A. et al. Teriparatida (PTH[1-34]rh): Uma nova perspectiva no tratamento da osteoporose. **Acta. Orthop. Bras.**, São Paulo, v.11, n.3, p.184-189, Jul 2003.
- ORWOLL ES. et al. The effect of teriparatide [human parathyroid hormone (1-34)]therapy on bone density in men with osteoporosis. **J Bone Miner Res**, Portland, v.18, p.9-17, 2003.
- PENG, Z. et al. The mechanical strength of bone in different rat models of experimental osteoporosis. **Bone**, v.15, n.5, p.523-532, Oct. 1994.
- QUATTROCCHI, E.; KOURLAS, H. Teriparatide: a review. **Clin Ther.**, New York, v.26, n.6, p.841-854, 2004.
- REEVE J, MEUNIER PJ, PARSONS JA. Anabolic effect of human parathyroid hormone fragment on trabecular bone in involuntional osteoporosis: a multicenter trial. **Br Med J** v.280 (6228): 1340-4, 1980.
- RIGGS BL, MELTON LJ III. Involuntional osteoporosis. **N Engl J Med**. 26; 314 (26) : p. 1676-1686, Jun. 1986

RIGGS BL, PARFITT AM. Drugs used to treat osteoporosis: The critical need for a uniform nomenclature based on their action on bone remodeling. **J Bone Miner Res.**, Rochester, v. 20, p.177-184, 2005.

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 biphosphonates. **Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.**, Palo Alto, v.38, p.375-388, 1998.

ROSEN CJ, BILEZIKIAN JP. Anabolic therapy for osteoporosis: **J Clin Endocrinol Metab** v.86, p.957-964, 2001.

RUBIN MR, BILEZIKIAN JP. The potential of parathyroid hormone as a therapy for osteoporosis. **Int J Fertil** 47:103-115, 2002.

SAADOUN AP, LEGALL ML. Clinical results and guidelines in Steri-Oss endosseous implants. **Int J Periodontics Restorative Dent.**, Paris, v.12, p.487-500, 1992.

SENNERBY et al. A morphometric and biomechanic comparison of titanium implants inserted in rabbit cortical and cancellous bone. **Int. J. Oral Maxillofac. Imp.**, Gothenburg, v.7, n.1, p.62-71, 1992.

SHIROTA T, TASHIRO M, OHNO K, YAMAGUCHI A. Effect of intermittent Parathyroid Hormone (1-34) Treatment on the bone response after placement of titanium implants into the tibia of ovariectomized rats. **J Oral Maxillofac Surg.**, Tokyo; v.61, p.471-480, 2003.

SKRIPITZ R, ANDREASSEN TT, ASPENBERG P. Strong effect of PTH (1-34) on regenerating bone. **Acta Orthop Scand.**, Lund, v.71, n.6, p.619-624, 2000.

SKRIPITZ R, ASPENBERG P Implant fixation enhanced by intermittent treatment with parathyroid hormone. **J Bone Joint Surg Br.**, Lund, 83-B(3):437-440, 2001.

TAM CS, et al. Parathyroid hormone stimulates the bone apposition rate independently of its resorptive action: differential effects of intermittent and continuous administration. **Endocrinology** 110(2):506-12. Feb 1982

VENTURELLI A. A modified surgical protocol for placing implants in the maxillary tuberosity: Clinical results at 36 months after loading with fixed partial dentures. **Int. J. Oral Maxillofac. Implants**, Turin, v.11, p.743-749, 1996.

VIEIRA, S. Test t. In:_____. **Introdução à bioestatística**. 3.ed. Rio de Janeiro: Campus, 1980. cap.12, p.121-136.

ANEXO A – Parecer do Comitê de Ética



MINISTERIO DA SAUDE
Conselho Nacional de Saude
Comissão 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 90/2005

REGISTRO CEP UNISA N.º 186/05

Projeto de Pesquisa "Efeito do tratamento intermitente com hormônio paratireodiano humano recombinante (1-34). (PTH[1-34]rh) na força de contra-torque de implantes colocados em tibias de coelhos"

Responsável: Pós-Graduando: Marcelo Soeiro Corsini

Orientadora: Profª Drª Fatima Neves Faraco

Área Temática Especial Odontologia

Prezado Pesquisador

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

As informações apresentadas atendem aos aspectos fundamentais da Lei 6.638, de 8 de maio de 1979, que estabelece as Normas para Prática Didática Científica da Vivissecção de Animais e os Princípios Internacionais para a pesquisa Biomedica envolvendo Animais

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, visando avaliar se o uso intermitente do PTH (1-34) pode atuar positivamente na força de contra-torque de implantes colocados em tibias de coelhos e desta maneira melhorando a qualidade da osseointegração

São Paulo, 02 de maio de 2005

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

ANEXO B – Certificados de Calibração dos torquímetros



Certificado de Calibração

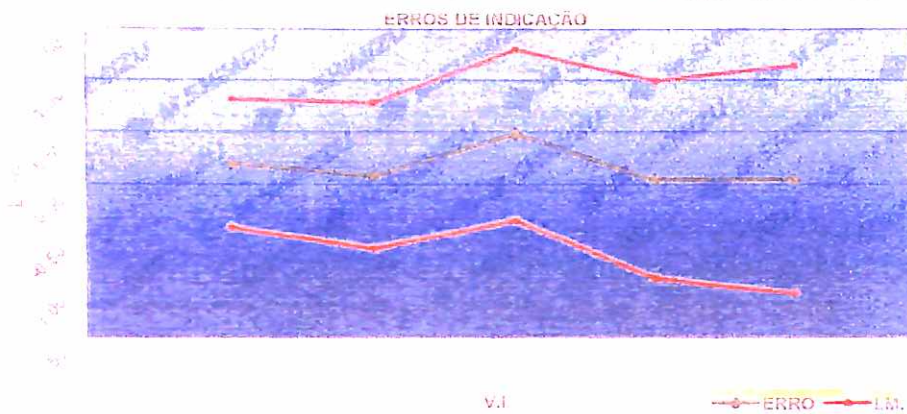
LABORATÓRIO DE METROLOGIA DE TORQUE

NÚMERO: SH1485/04

FL. 02/02

REDE BRASILEIRA DE CALIBRAÇÃO
LABORATÓRIO DE CALIBRAÇÃO CREDENCIADO PELO Cgcre/INMETRO SOB
Nº 150

4.2) GRÁFICO DOS ERROS DE INDICAÇÃO



5) GLOSSÁRIO

- V.I. Valor indicado no instrumento;
- L.M. Limite superior de medição;
- V.V.C. Valor verdadeiro convencional;

6) NOTAS

- 1) Para V.I. = V.V.C.
- 2) Incerteza expandida relatada e baseada em uma incerteza padronizada combinada, multiplicada pelo fator de abrangência k , para um nível de confiança de aproximadamente 95%.
- 3) Os valores expressos são médias de 5 leituras.
- 4) Os resultados deste certificado referem-se exclusivamente ao instrumento submetido à calibração nas condições especificadas, não sendo extensivo a quaisquer lotes, mesmo que similares.
- 5) A reprodução deste certificado só poderá ser total e depende da aprovação, por escrito do laboratório emissor.

FÁBIO O. AGUIAR
EXECUTANTE

IVÃ CORTÉZ JUNIOR
Gerente Técnico LabMetro



INTRA-LOCK®
S Y S T E M
Sistemas Avançados em Implantologia.

São Paulo, 20 de Maio de 2005

Caro Dr. Marcelo S. Corsini

Recebemos sua catraca Torque-Lock lote # 5275 dentro do programa atual de aferição e após a análise detalhada chegamos a resultados dentro dos padrões estabelecidos, estando portanto a sua catraca em condições normais de utilização

Desde já colocamos a sua disposição a nossa equipe da área técnica para esclarecimentos adicionais.

Atenciosamente,

Dra. Claudía S. Canicoba
Consultora Técnica

