

RESSALVA

Atendendo solicitação do(a)
autor(a), o texto completo desta tese
será disponibilizado somente a partir
de 28/07/2017.

ANDRÉ LUIS DA SILVA FABRIS

**ANÁLISE HISTOLÓGICA,
IMUNOISTOQUÍMICA E MORFOMÉTRICA DE
BIÓPSIAS DE TECIDO ÓSSEO DE PACIENTES
HIPERTENSOS COMPENSADOS**

Araçatuba – São Paulo

2016

ANDRÉ LUIS DA SILVA FABRIS

**ANÁLISE HISTOLÓGICA,
IMUNOISTOQUÍMICA E MORFOMÉTRICA DE
BIÓPSIAS DE TECIDO ÓSSEO DE PACIENTES
HIPERTENSOS COMPENSADOS**

Tese apresentada à Faculdade de Odontologia do Campus de Araçatuba – Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”- UNESP, para obtenção do Título de DOUTOR EM ODONTOLOGIA (Área de concentração em Cirurgia e Traumatologia Bucomaxilofacial).

Orientador: Prof^a. Ass. Dr^a. Roberta Okamoto

Coorientador: Prof. Ass. Dr. Leonardo Perez Faverani

Araçatuba – São Paulo

2016

Catálogo na Publicação (CIP)

Diretoria Técnica de Biblioteca e Documentação – FOA / UNESP

Fabris, André Luís da Silva.

F128a Análise histológica, imunoistoquímica e morfométrica de biópsias de tecido ósseo de pacientes hipertensos compensados

André Luís da Silva Fabris. - Araçatuba, 2016

66f. : il. + 1 CD-ROM

Tese (Doutorado) – Universidade Estadual Paulista,
Faculdade de Odontologia de Araçatuba

Orientadora: Profa. Roberta Okamoto

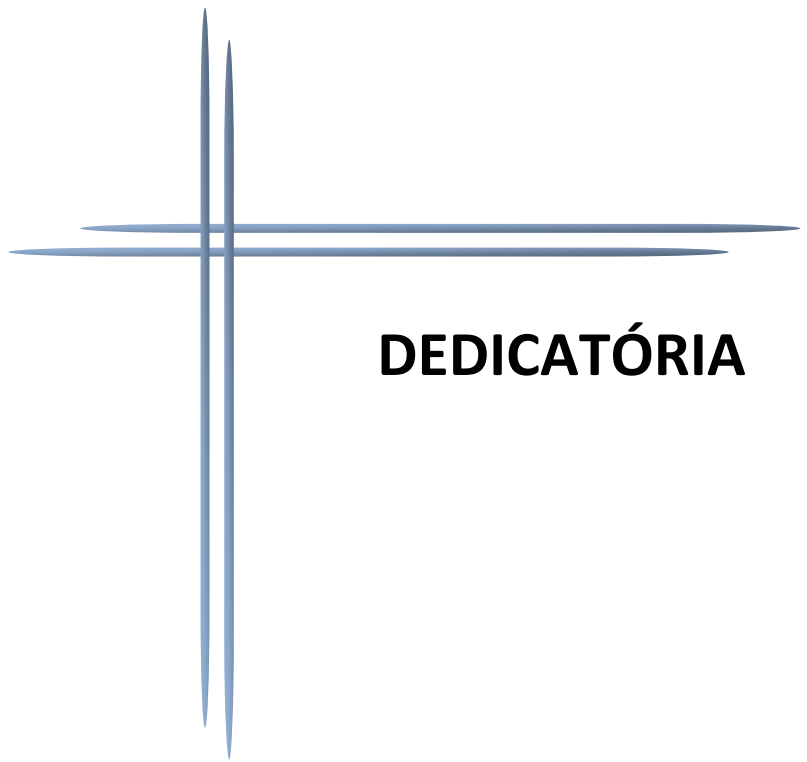
Coorientador: Prof. Leonardo Perez Faverani

1. Hipertensão 2. Implantes dentários 3. Osso e ossos

I. T.

Black D7

CDD 617.64



DEDICATÓRIA

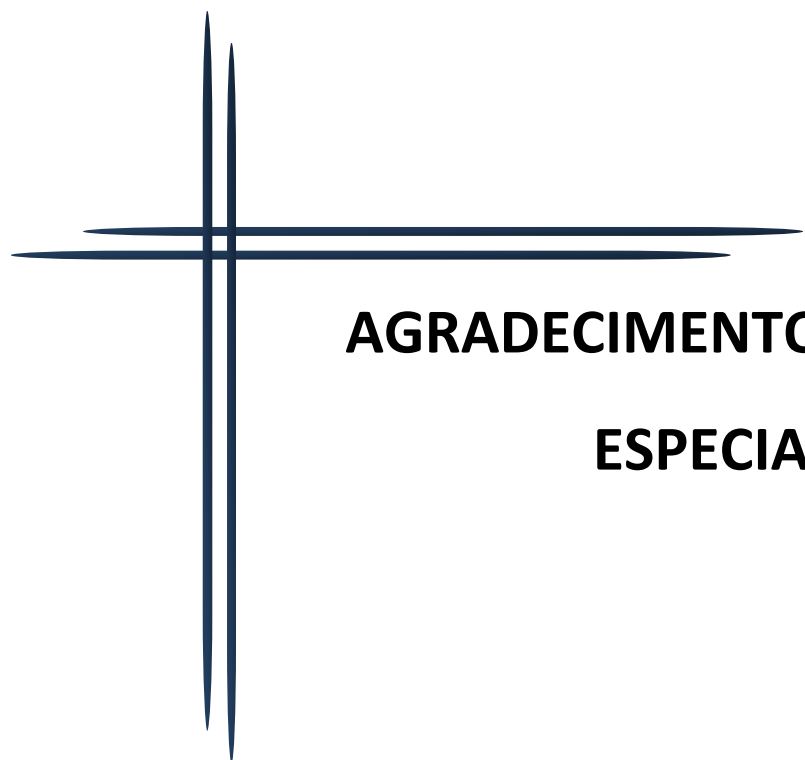
Dedicatória

Dedico esta tese às pessoas mais importantes para mim: aos meus pais Abílio Fabris (*in Memoriam*), porém vivo em mim, e Maria Ivone da Silva Fabris (Dona Ivone) por me ajudarem sempre durante minha caminhada sendo tão especiais não só na minha formação, educação, mas me ensinando a ser uma pessoa melhor, justa e honesta. Só uma palavra que resume isso, Amor. Aos meus irmãos Rodrigo da Silva Fabris e Gustavo da Silva Fabris por sempre me apoiarem em todas as fases da minha vida, me amparando nas dificuldades ensinando a ter paciência, perseverança e uma força no qual nos une de forma extraordinária.

Aos meus tios José Alberto da Silva (Zé Branco) e Claudineia Green Silva por cuidarem de mim de forma tão especial durante um período no qual ingressei na odontologia e me acolheram na casa de vocês como um filho, tendo uma gratidão eterna.

Tia Sônia Maria da Silva sendo minha segunda mãe, cuidando de tudo e de todos abdicando de suas próprias coisas para cuidar dos demais. Deixo aqui meu sentimento de amor por você.

Tio Paulo Roberto da Silva uma pessoa especial que sempre mostrou a todos sua honestidade, seriedade e compromisso me ajudando na formação de meu caráter. Deixo aqui meu profundo abraço.



AGRADECIMENTOS

ESPECIAIS

Agradecimentos Especiais

A minha orientadora, Professora Assistente Doutora Roberta Okamoto. Agradeço o apoio, a amizade, a disponibilidade, a partilha do saber e as valiosas contribuições para o trabalho. Acima de tudo, obrigado por me acompanhar nesta jornada e por estimular o meu interesse pelo conhecimento e vida académica, que me recebeu sempre de braços abertos e com um sorriso estampado no rosto, constantemente disponível para resolver os meus problemas, indecisões e impasses

Ao Prof. Adj. Idelmo Rangel Garcia Júnior. Uma pessoa iluminada, no qual não mede esforços para ajudar o próximo, ser mestre é o seu dom. Meu muito obrigado e receba meu carinho!

Ao Prof. Titular Tetuo Okamoto (*in memoriam*). Desde a minha graduação estive ao meu lado segurando minha mão durante cirurgias, tendo como espelho e um exemplo de vida como pessoa e como pesquisador. **Ao Prof. Ruy dos Santos Pinto** minha sincera gratidão por me proporcionar momentos de extrema felicidade durante atendimentos no CAOE "centrinho" um lugar onde pacientes recebem amor de forma plena.

Ao Professor Adj Osvaldo Magro Filho, por ser um exemplo de professor para todos os alunos da FOA. Sempre extremamente carinhoso no qual me recepcionou com um aperto de mão, palavras de conforto e tranquilidade, nos mostra o caminho desta linda profissão. Muito obrigado pelo incentivo e ensinamentos. Receba minha admiração!

Ao meu coorientador Professor Assistente Dr. Leonardo Perez Faverani. Um amigo especial e agora professor desta instituição tão respeitada, merecedor de estar trilhando o caminho da docência com extrema competência e brilho, deixo aqui meu abraço especial.

Ao Professor Assistente Dr. Francisley Ávila Souza. Por várias conversas de incentivo pela confiança e a oportunidade em abrir caminhos aonde jamais havia pensado seguir,

mesmo sem me conhecer. Agradeço por sempre me ajudar em tudo. Saiba que é uma dádiva a confiança depositada em mim.

A Professora Assistente Doutora Alessandra Marcondes Aranega. Muito obrigado por todo o carinho e amizade que me manifestou. Agradeço, de forma especial, a ajuda, o apoio e a preocupação, nos momentos de maior aflição.

Aos Professores da Disciplina da Cirurgia e Traumatologia Bucomaxilofacial Daniela Ponzoni e Ana Paula Farnezi Bassi, pela amizade desfrutada em nosso departamento. Recebam o meu carinho e admiração.

Ao Professor Wilson Roberto Poi, pelo maior exemplo do “Ser Professor”. Muito obrigado por fazer parte da minha formação e me fazer descobrir o professor que está em mim.

Ao Professor Claudio Maldonado Pastori, um professor e acima de tudo uma pessoa extremamente humana, educada, solícita e que sempre me inspirou durante a residência a sermos cirurgiões melhores. Deixo aqui um abraço forte e minha gratidão.

Ao professor Paulo Roberto Botacin, uma pessoa extremamente contagiante, maravilhosa e educada, sempre preocupado com a formação dos alunos, mas nunca deixando de ser amigo. Deixo aqui meu abraço.

A professora Ass. Dra Ana Claudia Rossi, pela educação, empenho e disponibilidade em aceitar o convite para formar a banca examinadora em um momento impar para minha formação, muito obrigado. Estendo meus agradecimentos ao **Professor Alexandre Freire,** pela pronta disposição na interpretação dos dados microtomográficos e das imagens tridimensionais deste trabalho. Assim, agradeço a **Faculdade de Odontologia de Piracicaba - UNICAMP** pela facilitação destas análises.

Aos professores da Disciplina de Clínica Integrada (Sônia Regina Panzarini Barioni, Denise Pedrini, Daniela Brandini e Celso Sonoda), por serem os maiores exemplos de

professores. Pela disposição e empenho com o crescimento da nossa faculdade. Pelo cuidado no trato com os alunos da graduação e da pós-graduação. Vocês são mestres por excelência. Recebam minha eterna gratidão, carinho e admiração neste momento.

À “Sassá” (Sabrina Ferreira), pelo imenso respeito e carinho que existe entre nós. O Doutorado não seria tão legal sem a sua presença. Uma menina especial, competente, dedicada e que tem um futuro brilhante pela frente, pois do fundo do coração desejo o melhor pra você minha amiga.

À “Ju Zorzi” (Juliana Zorzi Colete), pelo respeito, amor e amizade. Obrigado por estar ao meu lado.

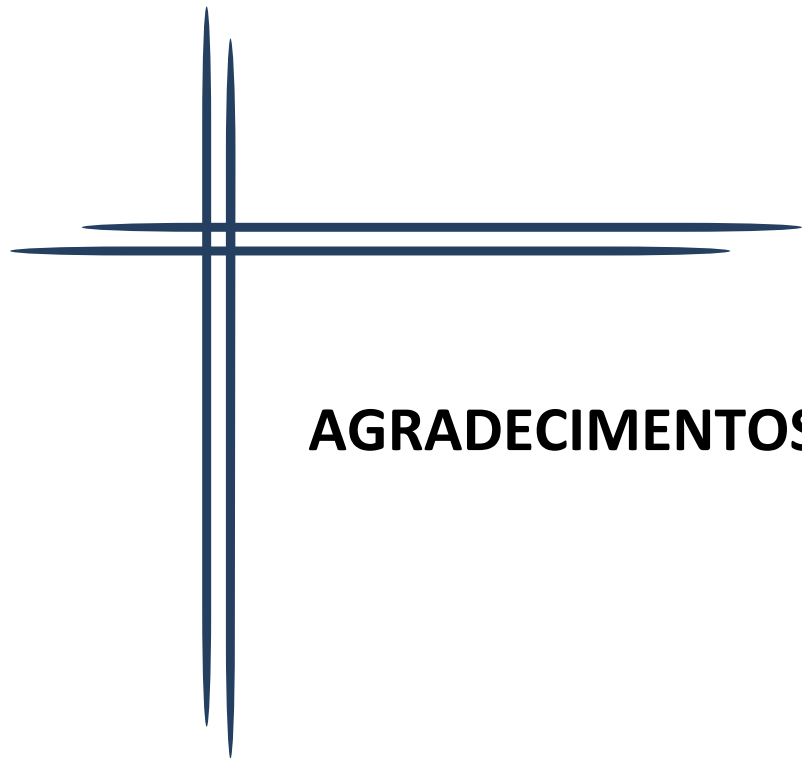
À “Pili” (Maria del Pilar), pela amizade, carinho e alegria que você irradia. Receba meu carinho!

Aos amigos da pós graduação, Valthierre, João Paulo, Erik, Pedro, Leonardo, Heldo, Carulina, Wilian, Ricardo, Tarik, Igor, Gabriel, André, Ciro, Jhonathan, Rodrigo, Sormani , por estarem ao nosso lado e sempre dispostos a nos ajudar no desenvolvimento de nossas pesquisas. Vocês são exemplos a serem seguidos.

Ao senhor Camilo Roberto Venancio pela disponibilidade, carinho e atenção com os animais do biotério desta faculdade, assim como o senhor **Arnaldo Cezar Dos Santos**, que com o mesmo carinho vem tratando dos animais aqui operados sendo de fundamental importância para o andamento de nossas pesquisas. Deixo aqui um grande abraço.

A Faculdade de Odontologia de Araraquara - UNESP, pela facilitação na obtenção das imagens microtomográficas.

A Coordenação de Aperfeiçoamento Pessoal de Nível Superior (CAPES), pela concessão da Bolsa de Doutorado durante o curso. Meus sinceros agradecimentos por promover o apoio financeiro e com isso, permitir que fosse possível a realização do doutorado.



AGRADECIMENTOS

Agradecimentos

À Faculdade de Odontologia de Araçatuba – UNESP, na pessoa do diretor **Prof. Titular Wilson Roberto Poi** pela oportunidade de realização do curso de Doutorado.

Ao Coordenador do Programa de Pós-Graduação em Odontologia, da Faculdade de Odontologia de Araçatuba, da Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” **Prof. Adj. André Luiz Fraga Briso**, pela competência e afinco na condução da nossa pós-graduação.

Aos funcionários da Pós-graduação da Faculdade de Odontologia de Araçatuba - UNESP pela disponibilidade e paciência em todas as etapas do doutorado. Pelo trabalho honesto e sempre ágil.

Aos funcionários da Biblioteca da Faculdade de Odontologia de Araçatuba – UNESP pela prontidão em nos atender e carinho.

Aos funcionários do Departamento de Cirurgia e Clínica Integrada (Dirce, Gilmar, Odair, Tina, Paulo Gratão, Renato e Joilson). Muito obrigado pelo carinho e respeito.

Aos colegas da pós-graduação da área de Cirurgia e Traumatologia Bucomaxilofacial. Tenho aprendido a cada momento com cada um de vocês. Obrigado pelo auxílio constante na minha vida e na pós-graduação.



LISTAS E SUMÁRIO

Lista de Figuras

- Figura 1** – Imagens microtomográficas com transparência da biópsia do grupo GSA (A) e GAS (B) em vista frontal 34
- Figura 2.** Imagens microtomográficas sem transparência da biópsia do grupo GSA (A) e GAS (B) em vista frontal 35
- Figura 3** –Representação dos valores médios de BV entre os grupos experimentais GSA e GAS. 36
- Figura 4** – Representação dos valores médios de BV/TV entre os grupos experimentais GSA e GAS. 36
- Figura 5** - Representação dos valores médios de Tb.Th entre os grupos experimentais GSA e GAS. 37
- Figura 6** - Representação dos valores médios de Tb.N entre os grupos experimentais GSA e GAS. 37
- Figura 7** - Representação dos valores médios de Tb.Sp entre os grupos experimentais GSA e GAS. 38
- Figura 8** - Representação dos valores médios de Potot entre os grupos experimentais GSA e GAS. 38
- Figura 9** - Imagens histológicas da biópsia do grupo GSA (A) e GAS (B) no aumento de 6,3X. 40
- Figura 10** - Imagens histológicas das biópsia do grupo GAS (A) e GSA (B) em aumento de 40X. 40
- Figura 11** - Imagens imunoistoquímicasdos grupo GSA e GAS com imunomarcações de Runx2, OP e OC no aumento de 40X. 43

Lista de Tabelas

Tabela 1 – Valores médios, desvio padrão e do coeficiente estatístico (p) para os parâmetros volumétricos (BV, BV/TV, Tb.Th, Tb.N, Tb. Sp e Po (tot), na comparação entre os grupos GSA e GAS.

34

Tabela 2 – Representação dos escores mais frequentes durante a análise qualitativa ordinal da imunohistoquímica das proteínas Runx2, OP e OP, para os grupos GSA e GAS.

41

Lista de Abreviaturas

| | |
|----------------------------|---|
| mm | = Unidade de medida milímetros |
| HAS | = Hipertensão arterial sistêmica |
| SRAA | = Sistema renina-angiotensina-aldosterona |
| Ang II | = Angiotensina II |
| ECA | = Enzima conversora de angiotensina |
| Runx2 | = Fator 2 de transcrição relacionado a Runt |
| OP | = Osteopontina |
| OC | = Osteocalcina |
| α | = Coeficiente estatístico de confiabilidade |
| p | = Nível de significância estatística ($p < 0,05$) |
| mg/kg | = Unidade de medida miligramas por quilograma |
| IM | = Via de administração intramuscular |
| % | = Percentual |
| Rpm | = Rotação por minuto |
| ml | = Unidade de volume mililitro |

| | |
|-----------------------------------|---|
| EDTA | = Ácido etilenodiamino tetra-acético |
| HE | = Corantes Hematoxilina e Eosina |
| μm^2 | = Unidade de medida micrometros ao quadrado |
| BV | = Volume ósseo |
| BV/TV | = Percentual de volume ósseo |
| Tb.Th | = Espessura trabecular |
| Tb.N | = Número de trabéculas |
| Tb.S | = Separação trabecular |
| Potot | = Porosidade total |
| GSA | = Grupo sem alteração |
| GAS | = Grupo alteração sistêmica |
| ASA | = Articulador Semi-ajustável |
| INR | = Razão normalizada internacional |
| N.cm | = Newtons por centímetros |

Sumário

Análise histológica, imunoistoquímica e morfométrica de biópsias de tecido ósseo de pacientes hipertensos compensados

| | |
|---------------------------|----|
| Resumo | 20 |
| Abstract | 22 |
| Introdução | 24 |
| Material e Métodos | 27 |
| Resultados | 33 |
| Discussão | 44 |
| Referências | 49 |
| Anexos | 53 |

Análise histológica, imunoistoquímica e morfométrica de biópsias de tecido ósseo de pacientes hipertensos compensados

**Este trabalho foi formatado de acordo com as normas do periódico Clinical Oral Implants Research*

Fabris ALS. Análise histológica, imunoistoquímica e morfométrica de biópsias de tecido ósseo de pacientes hipertensos compensados [Tese]. Araçatuba: Faculdade de Odontologia da Universidade Estadual Paulista; 2016.

Resumo

Objetivo: O presente estudo objetivou avaliar as características morfométricas, histológicas e imunoistoquímicas do tecido ósseo coletado de pacientes portadores de hipertensão arterial sistêmica compensada pelo uso de medicamentos antagonistas do sistema renina-angiotensina-aldoesterona (SRAA).

Materiais e Métodos: Trinta pacientes com indicação para reabilitação por meio de implantes instalados na região posterior de mandíbula foram divididos em dois grupos, seguindo os critérios de inclusão e exclusão previamente estabelecidos. O primeiro grupo não apresentava alterações sistêmicas (GSA) e não fazia uso de qualquer medicação e, o segundo grupo foi composto por pacientes hipertensos diagnosticados e medicados por antagonistas do SRAA (GAS). Durante o procedimento cirúrgico para instalação dos implantes osseointegráveis com superfície texturizada, foram coletados blocos ósseos por meio de biópsia com broca trefina de 3,0mm de diâmetro nos locais de instalação dos implantes. As biópsias coletadas foram separadas para avaliação por microtomografia computadorizada, sendo avaliados os seguintes parâmetros: volume ósseo (BV/TV), percentual de volume ósseo (BV/TV), espessura de trabéculas (Tb.Th), número de trabéculas (Tb.N), separação entre as trabéculas (Tb.S) e porosidade total (Po-tot). Também foi realizada a análise dos cortes histológicos corados por hematoxilina e eosina, bem como a avaliação

imunohistoquímica de proteínas que caracterizam as células da linhagem osteoblástica: Runx2, Osteopontina e Osteocalcina

Resultados: Para todos os parâmetros analisados (BV, BV/TV, Tb.Th, Tb.N, Tb.S e Po-tot), houve similaridade na comparação entre os grupos GAS e GSA ($p < 0,05$, teste t). As imunomarcações para osteopontina e osteocalcina mostraram-se semelhantes nos dois grupos. Vale destacar importante marcação observada no grupo GAS para o fator de transcrição Runt 2 (Runx2), em comparação a marcação da mesma proteína no grupo GSA. Além disso, a biologia do tecido ósseo do ponto de vista histológico foi semelhante nos dois grupos.

Conclusões: Foi possível concluir que indivíduos hipertensos tratados com antagonistas do SRAA apresentam grande similaridade óssea microestrutural e também celular/protéica aos indivíduos normotensos.

Palavras chaves: hipertensão, implantes dentários, osso e ossos.

Fabris ALS. Histological, molecular and morphometric analysis of bone tissue biopsies in compensated hypertensive patients [Thesis]. Araçatuba: UNESP - São Paulo State University; 2016.

Abstract

Objectives: This study aimed to evaluate the morphometric characteristics, histological and immunohistochemical bone tissue collected from patients with hypertension offset by the use of drugs antagonists of the renin angiotensin system.

Material and Methods: 30 patients referred for rehabilitation with implants placed in the posterior mandible were divided into two groups, following the criteria of inclusion and exclusion previously established. The first group showed no systemic changes (GSA) and did not use any medication and the second group was composed of diagnosed hypertensive patients treated by RAAS (RAS) antagonists. During the procedure for installation of dental implants with textured surface, they were collected bone blocks through biopsy trephine drill 3.0mm diameter implants in the installation sites. The collected biopsies were separated for evaluation by microtomography, being evaluated the following parameters: bone volume (BV / TV), trabecular thickness (Tb.Th), trabecular number (Tb.N), separation of the trabecular (Tb.S) and total porosity (Po-tot). Also the analysis of histological sections stained with hematoxylin and eosin staining was performed as well as the immunohistochemical evaluation of proteins that characterize the cells of osteoblast lineage: Runx2, osteopontin and osteocalcin

Results: For all parameters (BV, BV / TV, Tb.Th, Tb.N, Tb.S and E-tot) were similar in the comparison between GAS and GSA ($p > 0.05$, t test). The biology of bone tissue to analyze by immunohistochemistry presented similar results in both groups, with markings scores in ordinal qualitative analysis for transcription factor related to Runt 2 (Runx2) - GSA (light) and GAS (moderate), osteopontin (OP) - GSA (mild to moderate) and GAS (moderate to intense), osteocalcin (OC) - GSA (intense) and GAS (moderate). Furthermore, the biology of bone tissue was histologically similar in both groups.

Conclusions: Therefore, it was concluded that hypertensive subjects treated with renin-angiotensin system antagonists have great bone microstructural similarity and also cell / protein to normotensive individuals.

Key-words: hypertension, dental implants, bone and bones.

Introdução

A hipertensão arterial sistêmica (HAS) foi considerada como a complicação cardiovascular mais encontrada em todo o mundo nas últimas duas décadas (Afghani e Goran, 2007; Otgontuya *et al.*, 2013; Tibazarwa e Damasceno, 2014). De acordo com a pesquisa Vigilância de Fatores de Risco e Proteção para Doenças Crônicas por Inquérito Telefônico – Vigitel de 2014, 24,8% da população brasileira apresenta hipertensão arterial, segundo dados da American Heart Association 2013, uma a cada 3 pessoas na população adulta dos EUA tem hipertensão. Estima-se que cerca de 50% dos acidentes vasculares encefálicos, 42% das doenças isquêmicas do coração e 22% de outras complicações cardiovasculares em homens e mulheres com idade superior a 30 anos, são decorrentes da HAS (Mohan *et al.*, 2013; Gealh *et al.*, 2014; Tibazarwa e Damasceno, 2014).

Dentre as disfunções metabólicas observadas na hipertensão em relação ao tecido ósseo, é conhecido que indivíduos hipertensos apresentam metabolismo anormal de cálcio resultando em concentrações inferiores desse mineral, de vitamina D, magnésio e altas concentrações de hormônio da paratireoide (PTH) (Mccarron *et al.*, 1981; Wright e Rankin, 1982; Javed *et al.*, 2012; Pludowski *et al.*, 2013), prejudicando a qualidade e a densidade do tecido ósseo (Afghani e Goran, 2007; Manrique *et al.*, 2012). Portanto, uma questão que precisa ser abordada de forma adequada, refere-se à qualidade do tecido ósseo em pacientes hipertensos, e ainda, a capacidade de formação óssea em situações como a osseointegração após a instalação desses implantes.

O sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) consiste numa cascata hormonal que atua como um dos principais controladores da pressão sanguínea e volume de fluidos corporais (Haznedaroglu e Buyukasik, 1997; Namazi *et al.*, 2011). Estudos recentes mostraram que componentes deste sistema como a renina, a enzima conversora de angiotensina e receptores da angiotensina II (Ang II), são expressos no tecido ósseo, tendo a Ang II a capacidade de interferir através de receptores localizados nos osteoblastos e osteoclastos ou pelo fluxo sanguíneo capilar da medula óssea. Existem dois principais subtipos de receptores da angiotensina, AT1 e AT2 (Wright e Rankin, 1982; Whitebread *et al.*, 1989; Ludwig *et al.*, 2013).

O losartan, droga da classe de antagonistas de receptor da Ang II, é um fármaco seletivo e age especificamente nos receptores de AT1 da Ang II no músculo liso vascular e a glândula supra-renal, tendo efeito vasoconstritor e de secreção de aldosterona. Esta é uma droga de interesse, não apenas sua eficácia, mas também por ter a capacidade de proteger órgãos alvo, com uma baixa incidência de efeitos adversos (Broulik *et al.*, 2001; Al-Majed *et al.*, 2015). Já o captopril, droga pertencente a classe de inibidores da enzima conversora da angiotensina (ECA), tem efeito de inibir toda cascata SRAA, inclusive a formação de Ang II e seus efeitos (Diao *et al.*, 2014; Zhang *et al.*, 2014).

O SRAA está presente nos tecidos periodontais de humanos e em ratos, e mostra uma ação funcional nos tecidos periodontais. Podendo assim, haver a prevenção da perda óssea periodontal em ratos com periodontite induzida por meio do bloqueio do receptor AT1 com o losartan de forma significativa (13).

Investigações *in vitro* (Nishiya e Sugimoto, 2001; Nakai *et al.*, 2013) e *in vivo* (Strawn e Ferrario, 2008; Donmez *et al.*, 2012; Pereira, 2013; Rajkumar *et al.*, 2013) mostraram uma participação importante desta classe de medicamentos na melhora das respostas do metabolismo ósseo, aumentando a quantidade de osso formado, bem como suas características biomecânicas (Shimizu *et al.*, 2008; Nakai *et al.*, 2013; Rajkumar *et al.*, 2013; Zhang, Y. *et al.*, 2013). Os bloqueadores dos receptores AT1 como o losartan, parecem agir de maneira seletiva nas células do tecido ósseo, como observado em experimentos de cultura de células (Nakai *et al.*, 2013).

No entanto, ainda permanecem dúvidas e algumas controvérsias em relação à ação destes medicamentos e faltam informações consistentes quanto às vias de sinalização celulares envolvidas nas respostas já observadas e também quanto a microestrutura óssea presente nesses casos de hipertensão compensada. Tendo em vista a alta frequência de extrações dentárias e o aumento da procura pela instalação de implantes osseointegráveis, faz-se necessária a busca por respostas do tecido ósseo comprometido pela hipertensão, mesmo que compensada por anti-hipertensivos.

O presente estudo teve como objetivo caracterizar o tecido ósseo comprometido pela hipertensão instalada, levando-se em conta a terapia anti-hipertensiva que tem sido bastante utilizada na atualidade, que são as medicações antagonistas do SRAA. A caracterização ocorreu a partir de aspectos histológicos, imunoistoquímicos e microtomográficos tridimensionais de pacientes com hipertensão submetidos a instalação de implantes e tratados com medicações do SRAA ou pacientes sem alteração sistêmica (normotensos).

Referências

AFGHANI, A.; GORAN, M. I. Lower bone mineral content in hypertensive compared with normotensive overweight Latino children and adolescents. **Am J Hypertens**, v. 20, n. 2, p. 190-6, Feb 2007. ISSN 0895-7061 (Print)

0895-7061.

AL-MAJED, A. R. et al. Losartan: Comprehensive Profile. **Profiles Drug Subst Excip Relat Methodol**, v. 40, p. 159-94, 2015. ISSN 1871-5125 (Print)

1871-5125.

BOUXSEIN, M. L. et al. Guidelines for assessment of bone microstructure in rodents using micro-computed tomography. **J Bone Miner Res**, v. 25, n. 7, p. 1468-86, Jul 2010. ISSN 1523-4681 (Electronic) 0884-0431 (Linking). Disponível em: <
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20533309>>.

BROULIK, P. D. et al. Impact of antihypertensive therapy on the skeleton: effects of enalapril and AT1 receptor antagonist losartan in female rats. **Physiol Res**, v. 50, n. 4, p. 353-8, 2001. ISSN 0862-8408 (Print)

0862-8408.

CHEN, S. et al. Losartan increases bone mass and accelerates chondrocyte hypertrophy in developing skeleton. **Mol Genet Metab**, v. 115, n. 1, p. 53-60, May 2015. ISSN 1096-7192.

DIAO, T. Y. et al. Effects of angiotensin-converting enzyme inhibitor, captopril, on bone of mice with streptozotocin-induced type 1 diabetes. **J Bone Miner Metab**, v. 32, n. 3, p. 261-70, May 2014. ISSN 0914-8779.

DONMEZ, B. O. et al. Effect of angiotensin II type 1 receptor blocker on osteoporotic rat femurs. **Pharmacol Rep**, v. 64, n. 4, p. 878-88, 2012. ISSN 1734-1140 (Print)

1734-1140.

GEALH, W. C. et al. Healing process of autogenous bone graft in spontaneously hypertensive rats treated with losartan: an immunohistochemical and histomorphometric study. **J Oral Maxillofac Surg**, v. 72, n. 12, p. 2569-81, Dec 2014. ISSN 0278-2391.

HAZNEDAROGLU, I. C.; BUYUKASIK, Y. Current evidence for the existence of a local renin-angiotensin system affecting physiological and pathological haemopoiesis in the bone marrow. **Br J Haematol**, v. 99, n. 2, p. 471, Nov 1997. ISSN 0007-1048 (Print)

0007-1048.

JAVED, F. et al. Association of hypertension and bone mineral density in an elderly African American female population. **J Natl Med Assoc**, v. 104, n. 3-4, p. 172-8, Mar-Apr 2012. ISSN 0027-9684 (Print)

0027-9684.

LUDWIG, M. et al. Characterization of ion currents of murine CD117(pos) stem cells in vitro and their modulation under AT2 R stimulation. **Acta Physiol (Oxf)**, v. 208, n. 3, p. 274-87, Jul 2013. ISSN 1748-1708.

MANRIQUE, N. et al. Alveolar bone healing process in spontaneously hypertensive rats (SHR). A radiographic densitometry study. **J Appl Oral Sci**, v. 20, n. 2, p. 222-7, Mar-Apr 2012. ISSN 1678-7757.

_____. Hypertension modifies OPG, RANK, and RANKL expression during the dental socket bone healing process in spontaneously hypertensive rats. **Clin Oral Investig**, v. 19, n. 6, p. 1319-27, Jul 2015. ISSN 1432-6981.

MCCARRON, D. A. et al. Disturbances of calcium metabolism in the spontaneously hypertensive rat. **Hypertension**, v. 3, n. 3 Pt 2, p. 1162-7, May-Jun 1981. ISSN 0194-911X (Print)

0194-911x.

MOHAN, V.; SEEDAT, Y. K.; PRADEEPA, R. The rising burden of diabetes and hypertension in southeast asian and african regions: need for effective strategies for prevention and control in primary health care settings. **Int J Hypertens**, v. 2013, p. 409083, 2013. ISSN 2090-0384 (Print).

MOURA, A. P. et al. Effects of angiotensin II type I receptor blocker losartan on orthodontic tooth movement. **Am J Orthod Dentofacial Orthop**, v. 149, n. 3, p. 358-65, Mar 2016. ISSN 0889-5406.

NAKAI, K. et al. Angiotensin II induces the production of MMP-3 and MMP-13 through the MAPK signaling pathways via the AT(1) receptor in osteoblasts. **Biochimie**, v. 95, n. 4, p. 922-33, Apr 2013. ISSN 0300-9084.

NAMAZI, S.; ARDESHIR-ROUHANI-FARD, S.; ABEDTASH, H. The effect of renin angiotensin system on tamoxifen resistance. **Med Hypotheses**, v. 77, n. 1, p. 152-5, Jul 2011. ISSN 0306-9877.

NISHIYA, Y.; SUGIMOTO, S. Effects of various antihypertensive drugs on the function of osteoblast. **Biol Pharm Bull**, v. 24, n. 6, p. 628-33, Jun 2001. ISSN 0918-6158 (Print)

0918-6158.

OTGONTUYA, D. et al. Assessment of total cardiovascular risk using WHO/ISH risk prediction charts in three low and middle income countries in Asia. **BMC Public Health**, v. 13, p. 539, 2013. ISSN 1471-2458.

PEDROSA, W. F., JR. et al. Immunohistochemical, tomographic and histological study on onlay bone graft remodeling. Part II: calvarial bone. **Clin Oral Implants Res**, v. 20, n. 11, p. 1254-64, Nov 2009. ISSN 1600-0501 (Electronic) 0905-7161 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19531103> >.

PEREIRA, C. **Análise do processo de reparo alveolar em ratos espontaneamente hipertensos (SHR) não tratados e tratados com losartan. Estudo imunoistoquímico e histomorfométrico.** <http://unesp.br/portal/cgb/bibliotecas-digitais/cthedra-biblioteca-digital-teses/>: Aracatuba Dental School (Univ. Estadual Paulista - UNESP) 2013.

PLUDOWSKI, P. et al. Vitamin D status, body composition and hypertensive target organ damage in primary hypertension. **J Steroid Biochem Mol Biol**, Nov 1 2013. ISSN 0960-0760.

RAJKUMAR, D. S. et al. Comparative evaluation of enalapril and losartan in pharmacological correction of experimental osteoporosis and fractures of its background. **J Osteoporos**, v. 2013, p. 325693, 2013. ISSN 2090-8059 (Print)

2042-0064.

SHIMIZU, H. et al. Angiotensin II accelerates osteoporosis by activating osteoclasts. **Faseb j**, v. 22, n. 7, p. 2465-75, Jul 2008. ISSN 0892-6638.

STRAWN, W. B.; FERRARIO, C. M. Angiotensin II AT1 receptor blockade normalizes CD11b+ monocyte production in bone marrow of hypercholesterolemic monkeys. **Atherosclerosis**, v. 196, n. 2, p. 624-32, Feb 2008. ISSN 0021-9150.

TIBAZARWA, K. B.; DAMASCENO, A. A. Hypertension in developing countries. **Can J Cardiol**, v. 30, n. 5, p. 527-33, May 2014. ISSN 0828-282x.

WHITEBREAD, S. et al. Preliminary biochemical characterization of two angiotensin II receptor subtypes. **Biochem Biophys Res Commun**, v. 163, n. 1, p. 284-91, Aug 30 1989. ISSN 0006-291X (Print)

0006-291x.

WRIGHT, G. L.; RANKIN, G. O. Concentrations of ionic and total calcium in plasma of four models of hypertension. **Am J Physiol**, v. 243, n. 3, p. H365-70, Sep 1982. ISSN 0002-9513 (Print)

0002-9513.

YOU, D. et al. Hypertension impairs postnatal vasculogenesis: role of antihypertensive agents. **Hypertension**, v. 51, n. 6, p. 1537-44, Jun 2008. ISSN 0194-911x.

ZHANG, Y. et al. Effects of angiotensin II type 1 receptor blocker on bones in mice with type 1 diabetes induced by streptozotocin. **J Renin Angiotensin Aldosterone Syst**, Jan 2 2013. ISSN 1470-3203.

_____. Effects of angiotensin II type 1 receptor blocker on bones in mice with type 1 diabetes induced by streptozotocin. **J Renin Angiotensin Aldosterone Syst**, v. 15, n. 3, p. 218-27, Sep 2014. ISSN 1470-3203.

ZHANG, Y. F. et al. Effect of angiotensin II type I receptor blocker losartan on bone deterioration in orchietomized male hypertensive and normotensive rats. **Chin Med J (Engl)**, v. 126, n. 14, p. 2661-5, Jul 2013. ISSN 0366-6999 (Print)

0366-6999.