



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
FACULDADE DE ODONTOLOGIA DE ARARAQUARA



Gabriela Giro

Avaliação radiográfica e biomecânica
da influência da osteoporose
induzida em ratas, e seu tratamento
com alendronato e estrógeno, sobre o
tecido ósseo ao redor de implantes
com osseointegração estabelecida.

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação da
Faculdade de Odontologia de Araraquara, da Universidade
Estadual Paulista, para a obtenção do Título de Mestre em
Periodontia.

Orientadora: **Prof^a Dr^a Silvana Regina Perez Orrico**

Co-orientador: **Prof. Dr. Elcio Marcantonio Junior**

ARARAQUARA
2006

Giro, Gabriela

Avaliação radiográfica e biomecânica da influência da osteoporose induzida em ratas, e seu tratamento com alendronato de sódio e estrógeno, sobre o tecido ósseo ao redor de implantes com osseointegração estabelecida / Gabriela Giro. – Araraquara: [s.n.], 2006

115 f. ; 30 cm.

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

Orientadora: Profa. Dra. Silvana Regina Perez Orrico

Co-orientador: Prof. Dr. Elcio Marcantonio Junior

1. Implante dentário 2. Ovariectomia 3. Torque
4. Desintometria por Raios-X 5. Radiografia 6. Alendronato
7. Terapia de reposição de estrogênios I. Título.

Gabriela Giro

Avaliação radiográfica e biomecânica
da influência da osteoporose
induzida em ratas, e seu tratamento
com alendronato e estrógeno, sobre o
tecido ósseo ao redor de implantes
com osseointegração estabelecida.

Comissão Julgadora

Dissertação para obtenção do grau de Mestre

Presidente e orientadora: Prof^a. Dr^a. Silvana Regina Perez Orrico

2º examinador: Prof. Dr. Luiz Antonio Pugliesi Alves de Lima

3º examinador: Prof. Dr. Roberto Henrique Barbeiro

Araraquara, 24/03/2006.

Gabriela Giro

NASCIMENTO 24.09.1979 – Nova Europa / SP

FILIAÇÃO João Giro Filho
Belmira Conceição da Costa Giro

1998/2002 Curso de Graduação.
Faculdade de Odontologia de Araraquara – UNESP

2003/2004 Curso de aperfeiçoamento em Implantologia Oral
INPLANTCENTER – Instituto de Ciência em
Implantologia e Reabilitação Oral

2003/2005 Curso de Especialização em Periodontia.
Escola de Aperfeiçoamento Profissional EAP –
APCD

2004/2006 Curso de Pós-Graduação em Periodontia, Nível
Mestrado; Faculdade de Odontologia de Araraquara
UNESP.

Dedico este trabalho...

Às pessoas mais importantes da minha vida, meus amados pais, João e Belmira, pelo amor incondicional, atenção, exemplo de vida e por todas as condições que me deram para buscar o conhecimento, algumas vezes abrindo mão dos seus sonhos para a realização dos meus. Sem o apoio e incentivo de vocês, com certeza eu não teria chegado até aqui. Aos meus queridos irmãos, Gustavo e Valéria, pela companhia, por nossa amizade, pelo amor, pela convivência, e por todo apoio. É muito bom ter vocês ao meu lado. E à Maggiezinha, por fazer a vida de todos nós mais feliz....

Amo Muito Vocês!!!!

Agradeço especialmente....

À Deus, pela vida e por sua presença constante, 'Obrigada por sempre iluminar meus caminhos.

Ao Dani, que em pouco tempo se tornou uma pessoa muito especial na minha vida, por seu amor, sua atenção, seu carinho, companheirismo e respeito.

À Prof^a. Dr^a. Silvana Regina Perez Orrico, minha orientadora, pelo exemplo de seriedade, dedicação, respeito, competência e honestidade, pelo incentivo, pela confiança depositada no meu trabalho e pela disposição e paciência com que me orientou desde os meus primeiros passos na vida acadêmica. À minha amiga Sil, pelos papos, conselhos, por seu ombro amigo e imenso carinho durante todos esses anos.

Ao meu co-orientador, Prof. Dr. Elcio Marcantonio Júnior, pela confiança depositada em nosso trabalho, pelo carinho e atenção sempre dispensados a mim.

Aos demais docentes do curso de Periodontia, Prof. Dr. Benedicto Egbert Corrêa de Toledo, Prof. Dr. Carlos Rossa Jr,, Prof. Dr. Joni Augusto Cirelli, Prof. Dr. José Eduardo Cezar Sampaio, Prof. Dr. Ricardo Samih

Agradecimentos Especiais

Georges Abi Rached e Profa. Dra. Rosemary Adriana Chiérici Marcantonio, pelo respeito, amizade, pelos conhecimentos transmitidos e pela minha formação pessoal e profissional.

Aos meus grandes amigos Ligia, Marquinho, Raquel, Gisela, Magoo, Karine, Paula, Tobal, Hermes, Matheus, Márcio, Pablo, Frank e Alisson. Agradeço a Deus por ter colocado pessoas como vocês em meu caminho.

À Dani Gonçalves pela ajuda, pela companhia, pelas conversas e risadas, fazendo com que as intermináveis horas dentro do biotério passassem mais depressa. Por sua paciência, disponibilidade e dedicação durante toda a realização desse trabalho.

Às minhas grandes companheiras durante esses dois anos de luta na pós-graduação, minhas irmãs de coração: Débora, Denise, Dani Spirandeli, Joseane e Jú Rico, por fazer os meus dias mais alegres, por todo apoio e carinho, pelo companheirismo e pela valiosa convivência nos bons e maus momentos...

Agradeço

À Faculdade de Odontologia de Araraquara, nas pessoas da Exma. diretora Prof^a. Dr^a. Rosemary Adriana Chiérici Marcantonio e, Vice-Diretor, Prof. Dr. José Cláudio Martins Segalla.

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (*CAPES*) e Fundação de Amparo a Pesquisa do Estado de São Paulo (*FAPESP*) pelo apoio financeiro.

Ao Prof. Dr. Joni Augusto Cirelli e ao Prof. Dr. Carlos Rossa Júnior, pela competência, dedicação e seriedade com que coordenaram o curso de Pós-Graduação na área de Periodontia.

A todos os professores do curso de Pós-Graduação em Periodontia da Faculdade de Odontologia de Araraquara - *UNESP*.

À Profa. Dra. Rosa Maria Rodrigues. Pereira pela disponibilização do laboratório do Metabolismo Ósseo do Departamento de Reumatologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo para a realização do experimento e à bióloga Lílian Takayama pela companhia e colaboração durante a parte experimental do trabalho.

Ao Prof. Dr. José Vanderlei Menani e Prof. Dr. Laurival Antônio de Luca da disciplina de Fisiologia por toda atenção, orientação e disponibilização do laboratório para a realização do experimento.

Às funcionárias da Disciplina de Periodontia, D^a. Maria do Rosário, D^a Teresinha, Zezé e Cláudia pelo respeito, atenção e carinho.

A todos os funcionários do Depto. de Diagnóstico e Cirurgia, em especial à Sueli, Toninho e Telma pela dedicação e eficiência com que sempre me atenderam.

À Regina Lúcia, pela amizade e por sua indiscutível competência, paciência e disponibilidade.

Aos amigos da turma de mestrado: Dani Spirandeli, Débora, Denise, Miltinho, Rafa Sartori, Maurício, Rafa Faeda, Dani Zandim, Fabio e Rafaela e aos demais alunos do curso de Pós-Graduação em Periodontia pela oportunidade de aprendizagem, pela convivência e amizade conquistada.

Ao Celso Sakakura pela colaboração na parte prática deste trabalho.

À Dona Maria do Carmo Clemente da Cruz (*in memoriam*) pela dedicação, carinho, pelos

Agradecimentos

ensinamentos e convivência. A senhora nos fez muita falta nesses dois últimos anos.

À Betinha, por sua colaboração e cuidado com os animais.

A todos os funcionários da Biblioteca, pela atenção e disponibilidade.

Aos funcionários da Seção de Pós-Graduação pela preocupação, atenção e colaboração.

À AS Technology, na pessoa de sr. Sidival Dias, que gentilmente forneceu os implantes para que fosse possível a realização desse estudo.

E finalmente, a todos àqueles que de alguma forma contribuíram para a realização deste trabalho...

Minha eterna gratidão

Sumário

Introdução.....	12
Modelos animais para o estudo da osteoporose.....	14
Osteoporose e perda óssea nos maxilares.....	15
Osteoporose e osseointegração.....	18
1 Estudos em humanos.....	18
2 Estudos em animais.....	20
Tratamentos para osteoporose.....	27
1 Estrógeno.....	28
2 Alendronato.....	30
Proposição.....	37
Artigo 1.....	39
Artigo 2.....	65
Conclusão.....	90
Referências.....	92
Anexos.....	109
Resumo.....	111
Abstract.....	114

A osseointegração é definida como o contato direto do tecido ósseo vivo com o metal de um implante em função (BRANEMARK et al., 1969), observado em nível de microscopia óptica. A obtenção e a manutenção da osseointegração de forma previsível é uma questão muito importante na prática clínica. Segundo Lindquist et al. (1996), uma boa ancoragem óssea depende de um preparo cirúrgico atraumático, estabilidade primária e ausência de distúrbios ósseos no período de reparo ósseo.

Embora muitos trabalhos demonstrem que os implantes dentais apresentam um nível de sucesso acima de 90% (BAIN e MOY, 1993; JONES et al., 1999), existe ainda um percentual de fracassos. Estudos têm demonstrado que algumas condições sistêmicas como doenças reumatológicas e hormonais, podem alterar o processo de reparo ósseo ao redor dos implantes dentais, levando a uma deficiência na osseointegração (DUARTE et al., 2003a; MARGONAR, et al., 2003; SAKAKURA et al., 2003 DUARTE et al., 2005). Roberts et al. (1992) relataram que algumas desordens osteometabólicas, como a osteodistrofia renal, osteomalacia, doença de Paget e osteoporose, são exemplos de alterações sistêmicas possivelmente correlacionadas com prejuízos na osseointegração.

Diversos autores (TRESGUERRES et al., 2002; DUARTE et al., 2003b; NARAI e NAGAHATA, 2003) tem estudado o papel da osteoporose no reparo de implantes dentais, sendo demonstrado que a

osteoporose pode resultar em menor quantidade de tecido ósseo em contato com a superfície dos implantes. Assim, tem sido sugerido que tal distúrbio sistêmico pode prejudicar severamente a previsibilidade de sucesso de implantes dentais para esses pacientes (van STEENBERGHE et al., 2003).

Albright et al., em 1941, definiram osteoporose como uma doença na qual há uma diminuição do tecido ósseo, sendo que o tecido remanescente encontra-se completamente calcificado, sem alteração na sua composição química. Esse achado fez com que a osteoporose fosse diferenciada da osteomalacia, doença na qual ocorre um atraso na mineralização da matriz óssea, uma vez que essas doenças foram consideradas sinônimas por muito tempo.

Atualmente a osteoporose é definida como uma condição de fragilidade do esqueleto, sendo caracterizada pela diminuição da massa óssea e pela deterioração da microarquitetura do tecido ósseo, ocasionando o aumento dos espaços medulares, gerando maior fragilidade e, portanto, aumentando o risco a fraturas (MARCUS, 1996; CONSENSUS DEVELOPMENT CONFERENCE ON OSTEOPOROSIS, 1993). Atualmente, o diagnóstico de osteoporose é dado àquela paciente que ao realizar o exame de densitometria óssea, apresentar a média de densidade mineral óssea (BMD) com 2.5 pontos de desvio padrão abaixo da média estabelecida para mulheres jovens (CONSENSUS DEVELOPMENT CONFERENCE ON OSTEOPOROSIS, 1993).

A osteoporose pós-menopausa, caracteriza-se por um aparente excesso de perda óssea trabecular com relativa redução do osso cortical, associada à deficiência do estrógeno (SUDA e MIYAURA, 1997). A deficiência do hormônio resulta em um alto “turnover” ósseo no qual a reabsorção excede a formação, apresentando, dessa forma, uma perda de massa óssea corpórea. Células ósseas de homens e mulheres, quando isoladas, demonstraram que possuem receptores para estrógenos e andrógenos, sendo que os osteoblastos respondem ao 17β -estradiol por meio do aumento da proliferação e, portanto, expressão genética do colágeno, e os osteoclastos exibem decréscimo da atividade de reabsorção (ERNEST et al., 1998).

MODELOS ANIMAIS PARA O ESTUDO DA OSTEOPOROSE

Muitos modelos animais, como ratos, cachorros, coelhos, ovelhas e suínos, já foram utilizados para se estudar a patofisiologia da perda óssea. Porém, nenhum desses animais mimetizava a osteoporose humana, devido a diferenças óbvias na fisiologia da reprodução, perfis hormonais e características biomecânicas do osso nas diferentes espécies (THORNDIKE e TURNER, 1998). Como, a maioria dos modelos animais não apresenta um estado de menopausa natural, a ovariectomia (OVX) passou a ser empregada como um método bastante confiável para a indução de osteoporose em animais, promovendo, assim, o estabelecimento da deficiência hormonal semelhante ao encontrado na

menopausa (DEVLIN e FERGUSON,1990; KALU,1991; THORNDIKE e TURNER, 1998).

O modelo animal mais utilizado para o estudo da osteoporose é o rato, havendo uma vasta literatura que comprova a resposta à deficiência estrogênica nesse animal por meio de avaliações histomorfométricas, de marcadores bioquímicos, de densitometria e da fragilidade óssea (CHOW et al., 1992; DEVLIN e FERGUSON,1990; FROST e JEEW, 1992; HSIEH et al.,1995; KALU et al.,1989; KALU,1991; MOSEKILDE,1995; WRONSKI et al.,1985; WRONSKI et al., 1986 WRONSKI et al.,1988; WRONSKI et al.,1989, WRONSKI e YEN, 1991), disponibilizando dados para comparações.

OSTEOPOROSE E PERDA ÓSSEA NOS MAXILARES

Na Odontologia, a influência da deficiência de estrogênio no osso mandibular tem atraído atenção e os relatos sobre esse problema têm aumentado. A análise da literatura (HORNER et al., 1996; JACOBS et al., 1996; von WOWERN et al., 1994) proporciona a observação da existência de uma relação positiva entre a perda de massa óssea esquelética e o comprometimento da cavidade bucal através de achados como maior número de dentes perdidos (INAGAKI et al., 2001; KRIBBS, 1990; NORDERYD et al., 1993), maior perda de inserção periodontal (von WOWERN et al., 1994; DUARTE et al., 2004), diminuição do número de trabéculas e volume ósseo na região interradicular (TANAKA et al., 2002),

menor densidade mineral óssea na mandíbula (ELOVIC et al., 1995; KURODA et al., 2003), maior reabsorção óssea alveolar pós-exodontia (HSIEH et al., 1995), severa reabsorção de rebordo residual (DANIELL, 1983; von WOWERN e KOLLERUP, 1992), maior velocidade de movimentação dentária (YAMASHIRO e TAKANO-YAMAMOTO, 2001) e alterações condilares (OKUDA et al., 1996; TANAKA et al., 2000).

Kribbs et al. (1989) realizaram um estudo com a finalidade de avaliar a relação entre a massa óssea mandibular e a massa óssea do rádio e vértebras em 85 mulheres osteoporóticas na fase de pós-menopausa. Para isso, foram realizadas análises do cálcio corporal total e análise microdensitométrica do rádio e vértebras, correlacionando-as com altura do rebordo alveolar e massa óssea mandibular. Os resultados apresentaram uma correlação positiva entre a altura do rebordo alveolar de pacientes edêntulos e as medidas de cálcio total corporal e massa mandibular.

Kribbs et al. (1990), com o objetivo de determinar quais parâmetros na cavidade bucal melhor distinguem uma população osteoporótica de uma população normal, compararam 85 mulheres com osteoporose com 27 mulheres saudáveis, em idade variando entre 50 e 85 anos. O exame periodontal, representado por avaliação da profundidade de sondagem, nível gengival e percentual de bolsas com sangramento à sondagem, não demonstrou diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos. Entretanto, o grupo com osteoporose

apresentou maior taxa de indivíduos edêntulos, sendo que nos indivíduos dentados foi verificado um maior número de dentes ausentes, menor massa óssea e densidade mandibular, além de cortical óssea mais fina na região do gônio mandibular.

Hirai et al. (1993) investigaram o relacionamento entre altura do rebordo residual mandibular, grau de severidade da osteoporose e níveis séricos de cálcio, de fósforo inorgânico, de hormônio paratireóideo e calcitonina, em 44 indivíduos idosos edêntulos. Os autores verificaram menor rebordo residual no sexo feminino, além de significativa correlação entre altura do rebordo residual e vários graus de severidade de osteoporose e idade. Neste estudo, a osteoporose demonstrou forte associação com a redução do rebordo residual em pacientes edêntulos.

Elovic et al. (1995) realizaram um estudo em ratas ovariectomizadas para determinar se a deficiência estrogênica e a idade avançada afetavam o osso mandibular. Os autores mensuraram a BMD, por meio de Dual-energy X-ray Absorptiometry (DXA), e as propriedades mecânicas, por meio de teste de força da mandíbula, concluindo que a falta de estrogênio por um longo período leva a uma diminuição da BMD e alterações das propriedades estruturais mandibulares. Esses achados indicam que a ovariectomia contribui para perda óssea oral e que a idade pode acentuar essa perda.

OSTEOPOROSE E OSSEOINTEGRAÇÃO

1. Estudos em Humanos

Friberg, em 1994, relatou o caso clínico de uma paciente de 57 anos, com osteoporose, que fazia uso contínuo de corticoesteróides há 27 anos. Indicada para a colocação de implantes, a paciente recebeu 5 implantes na maxila, num osso classificado como tipo IV. Durante o primeiro ano de função dos implantes, a paciente perdeu todos os dentes inferiores e recebeu 6 implantes na mandíbula. Dois anos após a colocação dos implantes na mandíbula, o quadro de osteoporose agravou-se, deteriorando as condições gerais da paciente. Mesmo assim, após 5 anos de controle na mandíbula e 6 anos, na maxila, a avaliação radiográfica mostrou que os implantes encontravam-se estáveis, com perda mínima da crista óssea e sem sinais de radiolusidez periimplantar, levando os autores à conclusão de que a osteoporose severa não é uma provável contra-indicação para o tratamento com implantes dentais.

Em 2000, Becker et al. desenvolveram um estudo retrospectivo, caso-controle, com a finalidade de avaliar a associação entre osteoporose e fracasso dos implantes dentais. O estudo foi composto por 2 grupos: um grupo teste, constituído por 49 indivíduos (19 homens e 30 mulheres), com história de perda de pelo menos 1 implante e um grupo controle foi constituído por 49 indivíduos (19 homens e 30 mulheres) sem passado de perda de implantes. Os pacientes foram submetidos a uma avaliação da densidade óssea das áreas distais e

proximais dos ossos rádio e ulna, por meio da técnica de Dual-energy X-ray Absorptiometry periférica (p-DXA) e no momento da colocação dos implantes, a quantidade e qualidade óssea eram subjetivamente classificadas através de escores de Lekholm e Zarb (1985). Os resultados não mostraram diferenças significantes entres os grupos quanto à p-DXA. A qualidade óssea local classificada no momento da colocação do implante mostrou ser o melhor meio para a avaliação da chance de falha do implante.

August et al. (2001) testaram, em estudo retrospectivo, a hipótese de que mulheres na pós-menopausa apresentam menores níveis de osseointegração, em comparação aos homens e às mulheres no período pré-menopausa. A amostra foi constituída de pacientes que possuíam implantes osseointegrados, instalados nos 5 anos anteriores ao estudo, sendo: 1) mulheres na pós-menopausa que não faziam uso da terapia de reposição hormonal (n=168); 2) mulheres na pós-menopausa que faziam uso da terapia de reposição hormonal (n=75); 3) mulheres na pré-menopausa (n=114); 4) homens com idade inferior a 50 anos (n=59); 5) homens com idade superior a 50 anos (n=110). A estabilidade do implante foi o parâmetro adotado para a verificação do sucesso da osseointegração e foi avaliada através da utilização de um torquímetro manual e através de imagens radiográficas. Os implantes instalados na mandíbula e maxila foram avaliados independentemente. Os resultados mostraram que o insucesso dos implantes, instalados na maxila, no grupo

de mulheres na pós-menopausa que não faziam uso da terapia de reposição hormonal foi significativamente maior do que nos grupos de mulheres na pré-menopausa e de homens com idade superior à 50 anos. Não houve diferença para os implantes instalados na mandíbula. Baseados nesses resultados, os autores concluíram que a deficiência estrogênica pode ser um fator de risco para o sucesso ou insucesso dos implantes osseointegrados.

2. Estudos em animais

Os estudos sobre osseointegração de implantes dentais em animais com osteoporose foram conduzidos empregando como modelo animal, ratas e coelhas (SHIROTA et al., 2003; TOKUGAWA et al., 2003; TRESGUERRES et al., 2002). Entretanto, o rato parece ser o modelo preferido pela possibilidade de uma avaliação completa do tecido ósseo (arquitetura, força e massa óssea) e da utilização de um número maior de animais em comparação ao coelho. Esse modelo apresenta algumas vantagens como baixo custo, reduzido tamanho o qual possibilita fácil manejo, padronização, curto período de observação e fácil manutenção. Além disso, o rato é um animal geneticamente bem definido, assemelhando-se ao ser humano em vários aspectos, como a presença de osso cortical e trabecular e alterações ósseas similares às observadas na menopausa, envelhecimento ou decorrentes da ovariectomia (WRONSKI et al., 1989). Ainda, os estudos têm demonstrado a

possibilidade de realização de avaliação histomorfométrica (TOKUGAWA et al., 2003) e biomecânica (NARAI e NAGAHATA, 2003), parâmetros consagrados nos estudos sobre osseointegração.

Mori et al., em 1997, realizaram um estudo em coelhos com o objetivo de, primeiramente, estabelecer um modelo de experimentação em animais com baixa densidade óssea, para então investigar a reação da interface de contato osso/implante nesses animais. Para isso foram utilizadas 36 coelhas divididas em 3 grupos: ovariectomia, ovariectomia associada à dieta pobre em cálcio e controle. A densidade mineral óssea da tíbia foi medida por DXA no dia da cirurgia, e repetida no primeiro, terceiro e sexto mês pós-cirurgia. Os resultados mostraram que o grupo que associava ovariectomia à dieta pobre em cálcio apresentou redução significativa da densidade mineral óssea da tíbia após o primeiro mês, demonstrando a validade do modelo. Portanto, esse protocolo foi utilizado para a continuação do experimento. Assim, 20 animais foram ovariectomizados e mantidos com dieta pobre em cálcio e 20 animais foram submetidos à cirurgia sham e mantidos com dieta normal. Cada animal recebeu um implante de titânio na tíbia, um mês após a realização da ovariectomia. Os animais foram sacrificados 2, 4, 8 e 12 semanas após a instalação dos implantes e o tecido ósseo ao redor dos implantes foi analisado histológica e radiograficamente. Através da análise microrradiográfica de contato foi observado que, comparado ao controle, o grupo experimental apresentou menor espessura e maior porosidade da

cortical óssea da tíbia, sendo que esses parâmetros tenderam a agravar-se com o passar do tempo. Os achados histológicos na interface osso/implante evidenciaram, no grupo controle, nova formação óssea 2 semanas após a instalação dos implantes, sendo que após 8 semanas a superfície do implante encontrava-se quase que totalmente coberta pelo osso neoformado. No grupo experimental, foi observado um atraso na formação óssea, com quantidade considerável de osso em contato com o implante somente após 12 semanas.

Motohashi et al. (1999) investigaram as alterações ósseas ao redor de implantes de titânio, inseridos em ratas ovariectomizadas. Para a realização desse estudo, foram utilizadas 96 ratas Wistar divididas em 2 grupos: OVX e cirurgia fictícia (SHAM). Os implantes foram instalados na metáfise tibial 3 semanas após a realização das cirurgias. Os animais foram sacrificados 7, 14, 28, 56, 84 e 169 dias após a colocação dos implantes para a realização da análise histológica e histomorfométrica. Os resultados foram similares durante todo o tempo experimental, apesar do grupo OVX apresentar menor quantidade óssea formada. Esse estudo demonstrou que a deficiência estrogênica não afeta intensamente o processo de cicatrização óssea após a inserção dos implantes na região de osso cortical, porém o volume ósseo formado e o contato osso/implante são reduzidos na região de osso medular.

Yamazaki et al. (1999) propuseram um estudo para investigar o comportamento do tecido ósseo após a colocação de

implantes na tíbia de ratas ovariectomizadas, divididas em grupo OVX e SHAM. Os implantes foram colocados 168 dias após a excisão dos ovários. O contato osso/implante e as mudanças no tecido ósseo ao redor dos implantes foram analisados histomorfometricamente 7, 14, 28 e 56 dias após a colocação dos implantes. Os autores encontraram uma porcentagem maior de osso neoformado para o grupo SHAM, em relação ao grupo OVX, em todos os períodos analisados. Quanto à interface de contato osso/implante, os resultados mostraram-se superiores para o grupo SHAM somente na observação do período de 56 dias. Os demais períodos não mostraram diferença significativa entre os grupos. Baseado nesses dados, os autores sugeriram que a diminuição da massa óssea causa uma redução na área de contato osso/implante e da quantidade de osso ao redor dos implantes na região de osso medular.

Lugero et al. (2000), estudaram a influência da osteoporose na cicatrização de implantes dentais inseridos em tíbias de ratos. A osteoporose foi induzida pela OVX e comprovada por densitometria realizada nas vértebras dos animais, 4 meses após a remoção dos ovários. Após esse período, implantes foram cirurgicamente instalados na diáfise proximal das tíbias e mantidos por um período de 8 semanas. Nos animais osteoporóticos foi observado, por meio de histomorfometria, menor formação óssea ao redor dos implantes dentais.

Pan et al., em 2000, realizaram um estudo, em ratas, para avaliar os efeitos da deficiência de estrógeno na remodelação óssea ao

redor de implantes de titânio. Os implantes foram instalados e, após 168 dias, realizada a excisão dos ovários. Os animais foram sacrificados 28, 84 e 168 dias após a realização da OVX. Os autores encontraram um percentual significativamente maior de massa óssea neoformada ao redor dos implantes do grupo controle, em todos os períodos avaliados. Em relação à área de contato osso/implante na região medular, não foi encontrada diferença entre os grupos para o período de 28 dias. Porém, nos períodos de 84 e 168 dias, o grupo OVX apresentou valores significativamente menores, em relação ao grupo SHAM. Os resultados desse estudo levaram os autores à conclusão de que a deficiência do estrógeno leva a uma progressiva perda de massa óssea, diminuindo a área de contato osso/implante, principalmente na região medular.

Ozawa et al. (2002) avaliaram a interferência da ovariectomia no processo inicial da integração osso/implante através da utilização de técnicas de biologia molecular, análise biomecânica e histomorfométrica. Cinquenta e seis ratas Sprague-Dawley, foram divididas em 2 grupos: 28 foram submetidas à OVX e 28 ratas foram submetidas à cirurgia sham. Cada animal recebeu 2 implantes na região distal do fêmur. Os implantes foram instalados 2 semanas após a realização das cirurgias. Os animais foram sacrificados 2 e 4 semanas após a instalação dos implantes, sendo então realizadas análises histomorfométrica e biomecânica dos implantes. Os resultados mostraram que no período de 2 semanas o grupo OVX apresentou menor volume

ósseo formado, comparado ao grupo SHAM, igualando-se no período de 4 semanas. Os valores de resistência ao teste biomecânico apresentaram diferenças significantes somente em relação ao tempo, sendo que para os animais sacrificados 2 semanas após a instalação dos implantes foram obtidos resultados significativamente menores em relação aos animais sacrificados na quarta semana. Não houve diferença entre os grupos no mesmo intervalo de tempo.

Duarte et al. (2003a), avaliaram a influência da deficiência de estrógeno sobre o tecido ósseo ao redor de implantes por meio de análise da fosfatase alcalina plasmática e análise histométrica do percentual de contato osso/implante (BIC), da densidade óssea em uma região lateral à superfície do implante (BD) e da área de osso entre as roscas (BA). Para isso foram utilizadas 30 ratas Wistar fêmeas, que receberam um implante de titânio na tibia 21 dias após a realização da OVX (grupo teste) ou da cirurgia fictícia (grupo controle). Os resultados mostraram uma concentração da fosfatase alcalina estatisticamente maior para o grupo teste, em relação ao grupo controle. A análise histométrica da região de osso cortical não mostrou diferença significativa entre os grupos para BIC e BD. Por outro lado a deficiência estrogênica diminuiu a porcentagem de BA entre as roscas. Para a região de osso medular pode-se observar uma diminuição de BIC, BD e BA no grupo teste. Os autores concluíram que a deficiência de estrógeno exerce um efeito negativo tanto

no reparo ósseo, quanto na qualidade óssea ao redor de implantes de titânio.

Cho et al., em 2004, desenvolveram um estudo em ratas ovariectomizadas com o objetivo de avaliar o efeito negativo da osteoporose sobre a osseointegração de implantes dentais, utilizando 35 ratas Sprague-Dawley, divididas em 5 grupos experimentais. Os grupos 1 e 2 serviram como controle da OVX e da osseointegração, respectivamente. No grupo 3, a OVX foi realizada 12 semanas após a instalação dos implantes. No grupo 4, a OVX foi realizada 12 semanas antes da colocação dos implantes. O grupo 5 teve os implantes colocados no mesmo momento da realização da OVX. Após o sacrifício dos animais, dos 7 blocos de cada grupo, contendo os implantes, 5 foram incluídos em resina para a avaliação histomorfométrica e 2 foram descalcificados e embebidos em parafina para a realização da análise imunohistoquímica. Os resultados da análise histomorfométrica mostraram que o grupo 2 apresentou uma maior porcentagem de área óssea formada ao redor do implante e todos os demais grupos apresentaram valores significativamente menores, quando comparados à esse grupo. Não houve diferença significativa quando comparados os grupos submetidos à ovariectomia. O grupo 2 também apresentou maiores valores na avaliação do contato osso/implante. Com exceção do grupo 4, todos os outros grupos, comparados ao grupo 2, apresentaram valores significativamente menores. Os autores concluíram que a ovariectomia influencia

negativamente na osseointegração, porém ainda são necessários estudos que avaliem o torque de remoção desses implantes e outros testes biomecânicos para concluir se essa diminuição da quantidade óssea ao redor dos implantes é capaz de comprometer seu uso ao longo do tempo.

TRATAMENTOS PARA OSTEOPOROSE

Além de prevenir os fatores de risco relacionados à perda de massa óssea, existem alguns tratamentos específicos para a doença. Os agentes farmacológicos empregados, atualmente, no tratamento da osteoporose são classificados em dois grupos: os anti-reabsortivos (cálcio, vitamina D, estrógenos, calcitonina, bisfosfonatos, entre outros), que levam ao desacoplamento do processo normal de reabsorção óssea e os formadores ósseos (esteróides anabólicos, fragmentos de paratormônio (PTH), alguns fatores de crescimento como IGF e TGF e prostaglandina E2), que atuam estimulando a formação óssea (CONSENSUS DEVELOPMENT CONFERENCE ON OSTEOPOROSIS, 1993).

O método mais efetivo na prevenção da osteoporose pós-menopausa, sem dúvida nenhuma, é a reposição hormonal do estrógeno. Porém, estudos têm demonstrado que a mesma apresenta algumas contra-indicações e oferece riscos, como o aumento da incidência de neoplasias e doenças cardiovasculares (ROSSOUW et al., 2002). Dado esse fato, muitos estudos têm buscado uma alternativa terapêutica para a

osteoporose pós-menopausa, sendo que a utilização dos bisfosfonatos tem apresentado resultados bastante satisfatórios.

1. Estrógeno

A fração estrogênica mais importante é o 17 β -estradiol. A síntese desse composto ocorre principalmente nas células da camada granulosa dos ovários. Na menopausa, outros tecidos, tais como o adiposo, ganham importância na síntese dos estrogênios.

Além de suas funções na regulação do crescimento, dos ciclos menstruais e do desenvolvimento sexual, o estrógeno exerce papel importante na manutenção da massa óssea, indiretamente pela inibição da osteoclastogênese e, diretamente pela inibição da função dos osteoclastos (MONROE e SPELSBERG, 2003).

Wronski et al. (1988), estudaram o osso trabecular de ratas ovariectomizadas sob tratamento com estrógeno. Para tanto, injetaram 17 β -estradiol nas concentrações de 10, 25 e 50 μ g/Kg enquanto o grupo controle recebeu placebo, durante 35 dias. Os grupos ovariectomizados com reposição hormonal apresentaram maior volume ósseo trabecular, baixa superfície de osteoclastos e osteoblastos, menor crescimento ósseo longitudinal, menor superfície de formação ativa e baixa taxa de formação óssea quando comparados aos grupos com ovariectomia sem reposição hormonal. Entre os grupos que receberam hormônio, não houve diferença estatística em relação à dosagem. Os autores concluíram que o

tratamento estrogênico previne osteopenia e suprime a remodelação óssea em ratas ovariectomizadas.

Chow et al. (1992), avaliaram o efeito da aplicação de estradiol nas concentrações de 1, 10 e 100µg/Kg, na metáfise proximal da tibia em ratas Wistar, concluindo que o hormônio promoveu aumento no volume ósseo da área avaliada.

Jacobs et al. (1996) estudaram em mulheres com idade entre 32 a 64 anos, a influência da terapia de reposição hormonal com estrógeno sobre o estado mineral do osso mandibular e da coluna lombar. Os autores observaram um efeito positivo da terapia de reposição hormonal sobre a densidade mineral óssea das áreas avaliadas, concluindo que o nível de estrógeno pode estar diretamente relacionado à massa óssea mandibular.

Na menopausa, quanto mais precocemente o tratamento é iniciado, ou seja, até os 3 anos consecutivos ao início da menopausa, melhor são as condições da manutenção do metabolismo ósseo. Quando a administração do estrógeno ocorre em um período tardio, a quantidade de osso perdida até o momento não é recuperada, porém futuras perdas ósseas advindas da deficiência do estrógeno passam a ser prevenidas (TURNER et al., 1994).

2. Alendronato

Em 1969, Fleisch et al., utilizando como modelo de osteoporose ratos imobilizados, demonstrou pela primeira vez que os bisfosfonatos diminuía a osteopenia presente nesses animais. Atualmente, os bisfosfonatos estão entre as drogas anti-reabsortivas mais potentes para o tratamento da osteoporose pós-menopáusia.

O alendronato (4-amino-1-hidroxybutyidene) é o representante da terceira geração dos bisfosfonatos. Os primeiros compostos, tais como o etidronato, promoviam defeito na mineralização óssea, comprovado por estudos clínicos e experimentais (FLEISCH et al., 1969; MASARACHIA et al., 1996). A introdução de radicalamina fez com que o alendronato ganhasse característica especial para o uso clínico quando comparado aos compostos iniciais (SCHENK, 1996), além de não apresentar os efeitos indesejáveis, como defeito na mineralização óssea.

O desenvolvimento do alendronato como opção terapêutica mais segura e eficaz no tratamento da osteoporose deu um novo impulso à compreensão do mecanismo de ação dos bisfosfonatos. A localização preferencial do alendronato no tecido ósseo é na superfície de reabsorção (SATO et al.; 1991; MASARACHIA et al., 1996), atuando na redução da atividade reabsortiva dos osteoclastos e acelerando seu processo de apoptose, o que resulta em um aumento na densidade mineral óssea, principalmente das vértebras lombares e pescoço do fêmur, diminuindo

consequentemente os níveis de marcadores de “turnover” ósseo (WATTS, 2003; PÉREZ-LÓPEZ, 2004).

Paz et al., em 2001, observaram o efeito da administração de estrógeno e alendronato sobre o tecido ósseo em ratas ovariectomizadas. Os resultados mostraram que ambas as drogas são efetivas na prevenção da perda óssea pós-ovariectomia, apresentando aumento do volume trabecular e diminuição da remodelação óssea, restaurando a microarquitetura óssea, com resultados superiores para o grupo tratado com alendronato.

Andersson et al., em 2002, avaliaram a eficiência de drogas anti-reabsortivas, como o alendronato, estrógeno e PTH na prevenção do desenvolvimento de osteopenia induzida por ovariectomia e gastrectomia (GX), através da análise da BMD da vértebra lombar 5 (L5) e de seções da metáfise distal do fêmur por tomografia computadorizada quantitativa periférica (pQCT). Os resultados mostraram a efetividade do alendronato em prevenir a osteopenia induzida tanto pela GX, quanto pela OVX, enquanto o estrógeno e o PTH preveniram a perda do trabeculado ósseo apenas após a OVX .

Em 2004, utilizando as mesmas análises do estudo anterior, Andersson et al., realizaram um estudo com a finalidade de observar a efetividade do alendronato, do estrógeno e do PTH na reversão de uma osteopenia estabelecida por OVX e GX. Através desse estudo, os autores puderam verificar que somente o alendronato e o PTH restauraram o

trabeculado ósseo perdido após a OVX, enquanto que as 3 drogas utilizadas foram capazes de reverter a osteopenia causada pela GX.

Tem sido demonstrado que o PTH, estrógeno, bisfosfonatos, calcitonina e hormônio de crescimento têm proporcionado tratamento da osteoporose e diminuído o efeito deletério sobre a osseointegração de implantes dentais (SHIROTA et al., 2003; TOKUGAWA et al., 2003; TRESGUERRES et al., 2002).

Nociti et al. (2002) avaliaram a influência da administração de estrógeno e calcitonina sobre o tecido ósseo ao redor de implantes de titânio inseridos na tíbia de ratas ovariectomizadas. Os animais foram divididos nos grupos: 1) SHAM, 2) OVX, 3) OVX + administração subcutânea de calcitonina e 4) OVX + administração subcutânea de 17 β -estradiol. A análise do contato osso/implante demonstrou que a deficiência de estrógeno parece não influenciar a área de osso cortical. Por outro lado, na região medular, os animais submetidos à OVX apresentaram valores significativamente menores que os demais grupos. Quanto à área de osso entre as roscas, para as regiões de osso cortical e medular, não foi encontrada diferença estatisticamente significativa entre os grupos 1, 2 e 3. Os animais do grupo 4 apresentaram resultados estatisticamente maiores que os animais dos grupos 2 e 3 ($p < 0.05$), evidenciando que a administração de estrógeno imediatamente após a ovariectomia, previne os efeitos negativos da deficiência estrogênica sobre o reparo do tecido ósseo ao de implantes.

Duarte et al. (2003b) avaliaram a influência da administração de estrógeno e calcitonina sobre a densidade óssea em uma área lateral, adjacente ao implante inserido na tíbia de ratas ovariectomizadas. Os resultados da análise histométrica demonstraram que não houve diferença significativa entre os grupos quando analisada a região de osso cortical. Na região de osso medular foi observada menor densidade óssea para os animais do grupo OVX e grupo OVX + administração de calcitonina em relação aos grupos SHAM e OVX + administração de estrógeno, evidenciando que a administração do estrógeno previne os efeitos negativos da deficiência estrogênica sobre a densidade óssea ao redor de implantes.

Narai e Nagata, em 2003, demonstraram o efeito do alendronato no torque de remoção e na osseointegração de implantes dentais inseridos em ratas ovariectomizadas. Os animais foram divididos nos grupos OVX-alendronato, OVX-controle, e SHAM-controle. Vinte e oito dias após a ovariectomia, os animais receberam implantes na tíbia e iniciaram o tratamento com alendronato. Os resultados demonstraram, após um mês de tratamento, Os valores do torque de remoção dos implantes mostraram que os animais que receberam a administração do alendronato de sódio (OVX-alendronato) foram semelhantes aos animais do grupo SHAM-controle e ambos os grupos apresentaram resultados significativamente maiores em relação aos animais que não receberam o tratamento (OVX-controle). A análise histomorfométrica revelou que todos

os implantes encontravam-se osseointegrados, porém no grupo OVX-controle a arquitetura óssea encontrava-se a certa distância da superfície do implante, apresentando-se mais imatura que os demais grupos. Em relação à área de contato osso/implante, não foram observadas diferenças entre os grupos OVX-alendronato e OVX-controle; porém, obteve-se diferença significativa quando comparados os grupos OVX-alendronato e SHAM e os grupos OVX-controle e SHAM, sendo os maiores valores obtidos pelo grupo SHAM. Desta forma, os autores sugeriram que a instalação de implantes dentais pode ser viável em ratos ovariectomizados sob tratamento com alendronato, porém a utilização desse medicamento não contribuiu para a manutenção da área de contato osso/implante.

Duarte et al. (2005) realizaram um estudo com 87 ratas Wistar, que receberam implante de titânio na tíbia 28 dias após a realização da cirurgia sham e OVX. Os animais foram divididos nos seguintes grupos: SHAM e OVX, com e sem tratamento com alendronato e estrógeno, durante os períodos de 40 e 80 dias. Os animais foram sacrificados 60 dias após a colocação dos implantes. Quando analisada a região de osso cortical, a deficiência de estrógeno não influenciou negativamente a área de contato osso/implante (BIC), densidade óssea em uma área lateral, adjacente à superfície do implante (BD) e a área de osso entre as roscas do implante (BA). Por outro lado, quando analisada a região de osso medular foi observado que as terapias com alendronato

e estrógeno tiveram um efeito positivo para o percentual de BIC. Na análise BD e BA o efeito negativo causado pela ovariectomia somente não foi revertido para o grupo OVX que recebeu estrógeno por 40 dias. Mediante os achados os autores concluíram que a terapia com estrógeno, quando interrompida, pode oferecer alguns riscos para a perda óssea ao redor de implantes de titânio, enquanto que o alendronato mantém o osso medular dentro dos parâmetros de normalidade, mesmo após um período sem o tratamento.

A análise dos resultados dos diversos estudos sobre osteoporose e osseointegração levanta a hipótese de que a osteoporose provocada pela menopausa pode prejudicar a cicatrização dos implantes dentais e que existem diversos tratamentos que podem proporcionar resultados favoráveis. Entretanto, poucos são os estudos que correlacionam os possíveis efeitos deletérios da osteoporose provocada por ovariectomia em implantes que já se encontram osseointegrados. Deve-se lembrar que muitas pacientes do gênero feminino portadoras de implantes dentais possivelmente entrarão na menopausa com implantes instalados e já reparados.

O presente estudo teve como objetivo avaliar a influência da deficiência estrogênica e seu tratamento com alendronato e estrógeno, sobre o tecido ósseo ao redor de implantes com osseointegração estabelecida, instalados em ratas.

INFLUÊNCIA DA DEFICIÊNCIA ESTROGÊNICA, E SEU TRATAMENTO
COM ALENDRONATO E ESTRÓGENO, NA DENSIDADE ÓSSEA AO
REDOR DE IMPLANTES OSSEOINTEGRADOS. ESTUDO
RADIOGRÁFICO EM RATAS.

Gabriela Giro, DDS¹

Daniela Gonçalves, DDS, MSc¹

Celso Eduardo Sakakura, DDS, MSc, PhD¹

Rosa Maria Rodrigues Pereira, MD, PhD²

Elcio Marcantonio Júnior, DDS, MSc, PhD¹

Silvana Regina Perez Orrico, DDS, MSc, PhD¹

RUNNING-TITLE: Influência da ovariectomia na densidade óssea ao
redor de implantes osseointegrados.

Palavras chave: implantes dentários; densidade óssea radiográfica;
ovariectomia; ratos, alendronato, terapia de reposição de estrogênios .

¹ Departamento de Diagnóstico e Cirurgia, Faculdade de Odontologia, Universidade Estadual Paulista, UNESP, Araraquara, SP, Brasil.

² Departamento de Reumatologia, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, USP, São Paulo, SP, Brasil.

GIRO, G.; GONÇALVES, D.; SAKAKURA, C. E.; PEREIRA, R. M. R.; MARCANTONIO-JÚNIOR, E.; ORRICO, S. R. P. Influência da deficiência estrogênica, e seu tratamento com alendronato e estrógeno, na densidade óssea ao redor de implantes osseointegrados. Estudo radiográfico em ratas.

RESUMO

OBJETIVO: esse estudo teve como objetivo avaliar a influência da deficiência estrogênica, induzida por ovariectomia, e seu tratamento com alendronato e estrógeno na densidade do tecido ósseo ao redor de implantes osseointegrados.

MATERIAIS E MÉTODOS: A amostra consistiu em 66 ratas Wistar que receberam um implante de titânio com superfície porosa na metáfise tibial. Após um período de 60 dias, necessário para a osseointegração dos implantes, os animais foram aleatoriamente divididos em 5 grupos: controle (CTLE, n=10), cirurgia fictícia (SHAM, n=14), ovariectomia (OVX, n=14), ovariectomia + tratamento de reposição hormonal (EST, n=14) e ovariectomia + tratamento com alendronato (ALE, n=14). O grupo CTLE foi sacrificado nesse momento para a confirmação da osseointegração. Os demais animais foram submetidos à cirurgia fictícia ou ovariectomia, de acordo com o grupo ao qual pertenciam. Após um período de 90 dias todos os animais foram sacrificados. A densitometria do fêmur e vértebras

lombares foi realizada por DXA para a confirmação da perda de massa óssea esquelética dos animais. As tíbias contendo os implantes foram radiografadas e a densidade óssea radiográfica foi obtida, através da análise dos níveis de cinza, em 6 regiões adjacentes ao implante (cortical superior, medular e cortical inferior, em ambos os lados do implantes).

RESULTADOS: A análise densitométrica do fêmur e das vértebras lombares confirmou a perda de massa óssea dos animais ovariectomizados. Na análise da densidade óssea radiográfica, o grupo OVX não apresentou diferença estatisticamente significativa em relação aos grupos SHAM E CTLE para as regiões de osso cortical. Pode-se observar um efeito negativo da privação estrogênica somente na região de osso medular. O grupo EST mostrou diferença estatística em relação ao grupo OVX, porém não apresentou diferença estatística quando comparado aos grupos SHAM e CTLE em nenhuma das áreas avaliadas. Os animais do grupo ALE apresentaram os maiores valores de densidade para todas as regiões avaliadas.

CONCLUSÃO: A privação estrogênica promoveu diminuição da densidade óssea medular ao redor dos implantes osseointegrados. O alendronato foi o tratamento mais efetivo na prevenção da perda óssea ao redor dos implantes com osseointegração estabelecida.

INTRODUÇÃO

Os implantes osseointegrados representam uma importante alternativa para a reabilitação de pacientes parcial ou totalmente edêntulos. Entretanto, alterações sistêmicas, como a osteoporose, têm sido relatadas como fatores possivelmente correlacionados a prejuízos na osseointegração. Assim, tem sido sugerido que tal distúrbio sistêmico pode prejudicar severamente a previsibilidade de sucesso de implantes dentais inseridos em pacientes osteoporóticos (VAN STEENBERGHE et al., 2003).

A osteoporose é uma desordem osteometabólica que comumente afeta as mulheres no período pós-menopausa, devido à perda da função ovariana, o que gera uma conseqüente diminuição dos níveis de estrogênios (CONSENSUS DEVELOPMENT CONFERENCE ON OSTEOPOROSIS, 1993). A deficiência de estrogênios aumenta o *turnover* ósseo, o que resulta em alta taxa de remodelação óssea na qual a reabsorção excede a formação, levando à reabsorção óssea excessiva, comprometendo o trabeculado ósseo (BAGI, 1997; FRIEDLANDER, 2002). Este processo culmina na diminuição da massa óssea, a qual gera maior fragilidade e aumento do risco a fraturas.

Diversos autores (TRESGUERRES et al., 2002; DUARTE et al., 2003; NARAI & NAGAHATA, 2003) têm estudado o papel da osteoporose, e seus tratamentos, na cicatrização de implantes dentais, e tem-se evidenciado que as drogas atualmente utilizadas para o controle

da osteoporose são eficazes na prevenção da perda óssea ao redor dos implantes. Porém, poucos são os relatos quanto ao efeito da osteoporose em implantes que já se encontram osseointegrados. Tendo em vista esse fato, o objetivo desse estudo foi avaliar a influência da deficiência estrogênica induzida, e seu tratamento com alendronato e estrógeno sobre o tecido ósseo ao redor de implantes com osseointegração estabelecida.

MATERIAIS E MÉTODOS

Animais

Foram utilizadas 66 ratas Wistar, com idade aproximada de 60 dias e peso variando entre 180g a 220g. Os animais foram mantidos em gaiolas de propileno, sendo alimentados com ração sólida e água ad libitum. A temperatura foi controlada a 25°C e a umidade em 55%, sendo o tempo de exposição ao claro de 12 horas e 30 minutos e, ao escuro, de 11 horas e 30 minutos. Este estudo foi previamente aprovado pelo Comitê de Ética em Experimentação Animal da Faculdade de Odontologia de Araraquara - UNESP (Proc.nº 15/2004).

Desenho do estudo (Fig. 1)

Após um período de dois dias para instalação e adequação ao ambiente do biotério, os animais foram submetidos à cirurgia para instalação dos implantes na metáfise tibial esquerda. Para isso os animais

foram anestesiados com uma combinação de cloridrato de ketamina (Ketamina Agener[®]; Agener União Ltda, São Paulo, SP, Brasil) na concentração de 0,08 ml/100g de peso corpóreo e xilazina 2% (Rompum[®] Bayer S.A. São Paulo, SP, Brazil) na concentração de 0,04 ml/100g de peso corpóreo, via intramuscular. Uma incisão de aproximadamente 10 mm foi realizada, em planos, na face interna da tíbia. Após uma dissecação delicada, o tecido ósseo exposto foi submetido à osteotomia realizada por meio de uma seqüência progressiva de fresas, sob abundante irrigação, para acomodar um microimplante de titânio (AS Technology, São José dos Campos, SP, Brasil) de superfície porosa, com dimensões de 4 mm de comprimento por 2.2 mm de espessura. Após a instalação do implante a região foi suturada e os animais receberam injeção intramuscular de penicilina associada à estreptomicina (Pentabiótico Pequeno Porte – Fort Dodge[®], Campinas, SP, Brasil), em dose única.

Decorrido um período de 60 dias, necessário à cicatrização dos implantes (CLOKIE & WARSHAWSKY,1995), 10 animais foram aleatoriamente selecionados e, então, sacrificados com o intuito de se obter um de padrão da osseointegração dos implantes (GRUPO CTLE).

Os demais animais foram divididos nos seguintes grupos:

Grupo SHAM: animais submetidos à cirurgia fictícia (N=14 ratas);

Grupo OVX: animais submetidos à ovariectomia (N=14 ratas);

Grupo EST: animais submetidos à ovariectomia e terapia de reposição hormonal (N=14 ratas);

Grupo ALE: animais submetidos à ovariectomia e tratamento com alendronato (N=14 ratas).

Os animais pertencentes ao grupo EST receberam injeções subcutâneas diárias de 20µg/Kg (NOCITI et al., 2002; DUARTE et al., 2003; DUARTE et al., 2005) do hormônio 17 β-estradiol (Sigma Chem. Co), iniciadas 5 dias pós-ovariectomia. Os animais pertencentes ao grupo ALE receberam doses de 50 µg/kg de alendronato, via subcutânea, em dias alternados, iniciado após um período de 5 dias. Finalizado o período de 90 dias pós-ovariectomia, os animais dos grupos SHAM, OVX, EST e ALE foram sacrificados com uma dose intraperitoneal letal de hidrato de cloral a 20%.

Avaliação densitométrica por DXA

O fêmur e as vértebras lombares (L2, L3 e L4) foram submetidos à análise densitométrica por Dual Energy X-ray Absorptiometry (DXA) para constatação da perda de massa óssea sistêmica. Para isso foi utilizado um densitômetro (QDR 2000 Hologic – Bedford, MA, USA), empregando-se o software “Small Animal”, fornecido pelo fabricante do aparelho, no modo “High Resolution”. A técnica foi padronizada para o fêmur e vértebras lombares, sendo que no fêmur foram efetuadas medidas de densidade mineral óssea (BMD) global e de três sub-regiões, assim determinadas: epífise distal (R1); epífise proximal (R2) e diáfise (R3). Na região de vértebras lombares foi avaliada a densidade global e das vértebras L2, L3 e L4 (Fig. 2).

A precisão da DXA na determinação da BMD foi avaliada pela mensuração do coeficiente de variação, expresso como uma porcentagem da média (GALA-PANIÁGUA et al., 1998; GRIER et al., 1996). Para isso, foram realizadas cinco medidas consecutivas de cada região anatômica de uma mesma amostra. O coeficiente de variação do densitômetro obtido para a amostra do fêmur foi de 0,6% e para a amostra das vértebras lombares foi de 1,2%.

Densidade óssea radiográfica

Aquisição das imagens

As imagens radiográficas da tíbia foram obtidas por meio de um sistema de imagem digital direta - CDR (Computed Dental Radiography para Microsoft Windows, Shick® Technologies, Inc, Dialom Dental Products.), o qual utiliza um sensor eletrônico em substituição ao filme radiográfico. As tíbias foram fixadas em um posicionador, com o longo eixo vertical do implante posicionado perpendicularmente ao feixe central de raios X e paralelo ao sensor, numa distância foco-objeto de 40 cm. O sensor foi exposto à tomada radiográfica a uma potência de 70KVp e 10mA, com tempo de exposição de 18 pulsos por segundo. A resolução da imagem foi de 635 ppi (pixels per inch), com tamanho da imagem de 900x641 dpi e tamanho dos pixels de 40 microns. As imagens foram armazenadas em formato TIFF (Tagged Image File Format), sem compressão (8 bits com resolução de 600 dpi).

Análise das imagens

As imagens foram analisadas por meio de um software analisador de imagens (Adobe® Photoshop® 6.0) utilizando-se um computador com processador de 1.73 GHz (Intel Pentium M), 512k, 1 DDR GB e sistema operacional Windows XP Home (Microsoft, EUA), em tela plana WXGA Trubite de 15.4 polegadas. A densidade óssea foi obtida por meio da análise dos níveis de cinza da radiografia (histograma) em uma área de 5x5 pixels, em 6 pontos adjacentes ao implante, nas seguintes regiões de interesse: cortical superior e inferior e medular, em ambos os lados do implante (Fig.3).

O cálculo da densidade óssea foi realizado obtendo-se primeiramente a média dos níveis de cinza de cada região de interesse. Em seguida, foi obtido o valor de nível de cinza do implante. O valor relativo às regiões de interesse foi dividido pelo valor relativo ao implante, com o objetivo de compensar diferenças mínimas entre as radiografias.

ANÁLISE ESTATÍSTICA

O teste de Kolmogorov e Smirnov foi aplicado para a verificação da normalidade dos dados. Os dados relativos à análise densitométrica do fêmur e vértebras lombares foram analisados utilizando-se o teste de Kruskal-Wallis e Comparações Múltiplas. Os dados relativos à densidade óssea radiográfica foram analisados empregando-se o teste ANOVA e teste de Tukey.

RESULTADOS

Densitometria

A análise densitométrica do fêmur mostrou, para todas as regiões, diferenças significantes entre os grupos, com os menores valores pertencendo ao grupo OVX, e os maiores valores foram verificados para o grupo ALE. Resultado semelhante a esse foi encontrado também na análise das vértebras lombares. Entretanto, não foi observada diferença estatisticamente significante entre os grupos CTLE, SHAM e ALE em algumas regiões avaliadas, como pode ser observado na tabela 1. O grupo EST apresentou resultados sem diferença estatística aos grupos CTLE e SHAM.

Análise Radiográfica

Os dados referentes à análise radiográfica das regiões de interesse encontram-se na tabela 2. A análise da densidade óssea radiográfica da cortical superior e inferior mostrou que a OVX não promoveu alterações consideráveis, em relação aos grupos CTLE e SHAM. O grupo EST também manteve a densidade óssea radiográfica com valores próximos aos encontrados nos grupos CTLE e SHAM, demonstrando que o estrógeno é um tratamento bastante efetivo para a prevenção da perda óssea induzida pela ovariectomia. O grupo ALE, embora tenha apresentado maiores valores, não apresentou diferença estatística em relação ao grupo EST. Na análise dos dados referentes à região medular pode-se observar que o grupo OVX apresentou uma

densidade óssea radiográfica estatisticamente menor que os demais grupos avaliados, enquanto o grupo ALE apresentou os maiores resultados, sendo estatisticamente diferente de todos os outros grupos em questão. O grupo EST apresentou resultados sem diferença estatística dos grupos CTLE e SHAM.

DISCUSSÃO

Osteoporose é uma desordem osteometabólica caracterizada por reabsorção óssea progressiva, acompanhada de redução da osteogênese (NASU, 1998). O objetivo do presente estudo foi avaliar a influência da deficiência estrogênica induzida pela ovariectomia, e seus tratamentos, sobre o tecido ósseo ao redor de implantes com osseointegração estabelecida. A osteoporose pode ser induzida, em animais, por meio de vários métodos, porém o mais utilizado para obtenção de um modelo animal de osteoporose pós-menopausa é a ovariectomia, motivo pelo qual este foi o método escolhido para o presente estudo (DEVLIN; FERGUSON, 1990; KALU, 1991; THORNDIKE; TURNER, 1998). Quanto ao intervalo de tempo pós-ovariectomia empregado, a seleção de um período de 90 dias de privação estrogênica deveu-se ao fato de que as alterações ósseas decorrentes da OVX podem ser observadas histologicamente após 30 dias (WRONSKI et al., 1985).

Em relação aos tratamentos selecionados para avaliação, deve-se esclarecer que a terapia de reposição hormonal é a primeira escolha e a mais utilizada para a prevenção e tratamento da osteoporose. A seleção do alendronato deveu-se ao fato deste ser uma droga bastante empregada no tratamento da osteoporose, sendo considerada uma alternativa aos estrógenos, os quais são relacionados, entre outros efeitos colaterais, ao desenvolvimento de câncer de endométrio (WOMEN'S HEALTH INITIATIVE, 2002).

Alguns estudos foram desenvolvidos com o objetivo de determinar as condições sistêmicas que afetam o tecido ósseo, quanto à estrutura e função (SAKAKURA et al., 2003; MARGONAR et al., 2003; LUGERO et al., 2000; CHO et al., 2004; DUARTE et al., 2005), uma vez que o sucesso da osseointegração depende, entre outros fatores, da capacidade de reparação do tecido ósseo ao redor do implante. A análise da literatura (HORNER et al., 1996; JACOBS et al., 1996; VON WOWERN et al., 1994) revela que a osteoporose pode ser considerada uma contra-indicação relativa à colocação de implantes na cavidade bucal, uma vez que a doença afeta os maxilares, assim como atinge o esqueleto axial e apendicular. Assim, o prejuízo no metabolismo ósseo poderia prejudicar o reparo ao redor de implantes (DAO, 1993).

Nesse estudo, a análise de densitometria óssea por DXA realizada em 3 regiões distintas do fêmur e em 3 diferentes vértebras lombares revelou que a OVX conduziu à perda de massa óssea em todas

as regiões analisadas. Esses achados para o grupo OVX são similares ao encontrados por Rico et al. (1999), onde a indução da deficiência estrogênica pela OVX causou mudanças na estrutura óssea, como menor densidade em ossos longos. Entretanto, a perda de massa óssea não foi observada nos grupos CTLE, SHAM, EST e ALE, sendo que os tratamentos com estrógeno e alendronato mostraram-se efetivos na prevenção da perda de massa óssea após a OVX, tanto no fêmur, como nas vértebras lombares. Esses resultados são compatíveis com os encontrados por Paz et al. (2001) e Omi e Ezawa (1995) que analisaram os efeitos do estrógeno em ossos longos e vértebras lombares, após a realização da ovariectomia e observaram que a administração do hormônio foi capaz de inibir a perda de massa óssea, principalmente nas áreas de osso medular. Quanto ao osso cortical, os autores não verificaram diferença, uma vez que este não sofre os efeitos da privação estrogênica. O alendronato promoveu um aumento significativo da BMD nas regiões analisadas, principalmente quando comparado ao grupo OVX, concordando com os relatos encontrados na literatura (ANDERSSON et al., 2002; ANDERSSON et al. 2004), que demonstraram que o alendronato promove uma elevação da massa óssea, devido à diminuição da remodelação óssea, com conseqüente aumento do volume trabecular e do número de traves ósseas (PAZ et al. 2001).

Diferentes métodos têm sido utilizados para a avaliação das condições do tecido ósseo ao redor de implantes. A análise radiográfica

vem sendo uma forte aliada na clínica por ser um método rápido, não invasivo e de baixo custo. O método utilizado para análise radiográfica no presente estudo, desenvolvido por Taba-Júnior et al. (2003) permite avaliar a densidade óssea relativa ao redor dos implantes, por meio da análise dos níveis de cinza presentes em uma determinada área, com a utilização de um software analisador de imagens. Estudos afirmam que esse método é capaz de produzir resultados similares aos achados em estudos histológicos (NOVAES et al., 2002; TABA-JÚNIOR et al., 2003).

Os resultados de densidade óssea radiográfica mostraram que os efeitos da privação estrogênica são maiores na região de osso medular, em comparação às corticais ósseas. Entretanto, embora o grupo OVX não tenha apresentado diferença estatisticamente significativa para a região cortical em relação aos grupos CTLE e SHAM, este apresentou os menores valores. Quanto à região de osso medular, o grupo OVX apresentou os menores valores, sendo estatisticamente diferente ($p < 0.05$), dos demais grupos avaliados. Essa diferença pode ser explicada pelo aumento dos espaços medulares, resultante da diminuição do número e espessura das trabéculas, com conseqüente diminuição do conteúdo mineral ósseo nessa região (MARCUS, 1996). Deve-se levar em conta também a velocidade de remodelamento ósseo das regiões em questão, uma vez que o osso medular tem um remodelamento 10 vezes maior em relação ao osso cortical, o que pode resultar na diferença de resposta entre as regiões avaliadas (VAANANEN, 1993).

O grupo EST não mostrou diferença estatisticamente significativa em relação aos grupos CTLE e SHAM para nenhuma das áreas avaliadas, concordando com os estudos de Duarte et al. (2003), Wronski et al. (1993) e Sims et al. (1996), comprovando que a administração diária do hormônio protege o tecido ósseo dos efeitos deletérios da privação estrogênica.

O grupo ALE apresentou os maiores valores, sendo estatisticamente diferente dos demais grupos para todas as áreas estudadas, porém o efeito da droga foi mais pronunciado na região de osso medular. Os resultados encontrados nesse estudo equivalem aos efeitos sistêmicos do alendronato, relatados por Paz et al. (2001) e Andersson et al. (2002). Equivalem ainda aos resultados encontrados por Duarte et al. (2005) e Narai e Nagata (2003) que mostraram, por meio de análise histométrica e biomecânica, que os animais tratados com alendronato possuíam maior força necessária para a remoção dos implantes, maior área de contato osso/implante, maior área de osso entre as roscas e maior densidade óssea em uma área lateral à superfície do implante.

Dentro dos limites desse estudo podemos concluir que a ovariectomia afetou negativamente a densidade óssea radiográfica na área de osso medular ao redor de implantes com osseointegração estabelecida. Os tratamentos sistêmicos avaliados foram efetivos na prevenção da perda de massa óssea, com o alendronato apresentando os

maiores valores de densidade óssea, principalmente na região de osso medular.

AGRADECIMENTOS

Este estudo foi financiado pela FAPESP (Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo) e CAPES (Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior). Os autores agradecem a gentileza da AS Technology (São José dos Campos, SP, Brasil) por ter cedido os implantes utilizados no estudo.

REFERÊNCIAS

Andersson N, Surve VV, Lehto-Axtelius D, Andersson K, Ryberg B, Ohlsson C, Hakanson R. Pharmacological treatment of osteopenia induced by gastrectomy or ovariectomy in young female rats. *Acta Ortho Scand* 2004; 75: 201-209.

Andersson N, Surve VV, Lehto-Axtelius D, Ohlsson C, Hakanson R, Andersson K, Ryberg B. B. Drug-induced prevention of gastrectomy and ovariectomy-induced osteopenia in the young female rat. *J Endocrinol* 2002; 175: 695-703.

Bagi CM, Wilkie D, Georgelos K, Williams D, Bertolini D. Morphological and structural characteristics of the proximal femur in human and rat. *Bone* 1997; 21: 261-267.

Chow, J, Tobias JH, Colston KW, Chambers TJ. Estrogen maintains trabecular bone volume in rats not only by suppression of bone resorption but also by stimulation of bone formation. *J Clin Invest* 1992; 89: 74-78.

Clokie CM, Warshawsky H. Development of a rat tibia model for morphological studies of the interface between bone and a titanium implant. *Compendium*. 1995; 16: 56-60.

Consensus Development Conference on Osteoporosis. *Am J Med* 1993; 95A: (5A): 5S-16S.

Dao TT, Anderson JD, Zarb GA. Is osteoporosis a risk factor for osseointegration of dental implants? *Int J Oral Maxillofac Implants* 1993;8:137-144.

Devlin H, Ferguson MWJ. The rate of incisor dentine calcification and of mandibular growth in the molar region of the ovariectomized rat. *Archs Oral Biol* 1990; 35: 29-32.

Duarte PM, Cesar-Neto JB, Gonçalves PF, Sallum EA, Nociti FHJr. Estrogen deficiency affects bone healing around titanium implants: a histometric study in rats. *Implant Dent* 2003; 12: 340-346.

Duarte PM, de Vasconcelos Gurgel BC, Sallum AW, Filho GR, Sallum EA, Nociti FHJr. Alendronate therapy may be effective in the prevention of bone loss around titanium implants inserted in estrogen-deficient rats. *J Periodontol* 2005; 76: 107-114.

Elovic RP, Hipp JA, Hayes WC. Ovariectomy decreases the bone area fraction of the rat mandible. *Calcif Tissue Int* 1995; 56: 305-310.

Friedlander AH. The physiology, medical management and oral implications of menopause. *J Am Dent Assoc.* 2002; 133: 73-81.

Gala Paniagua J, Diaz-Curiel M, de la Piedra Gordo C, Castilla Reparaz C, Torralbo Garcia M. Bone mass assessment in rats by dual energy X-ray absorptiometry. *Br J Radiol* 1998; 71: 754-758.

Grier SJ, Turner AS, Alvis MR. The use of Dual-Energy X ray absorptiometry in animals. *Invest Radiol* 1996; 31: 50-62.

Jacobs R, Ghyselen J, Koninckx P, Van Steenberghe D. Long-term bone mass evaluation of mandible and lumbar spine in a group of women receiving hormone replacement therapy. *Eur. J. Oral Sci* 1996; 104: 10-16.

Lugero GG, De Falco Caparbo V, Guzzo ML, Konig BJr, Jorgetti V. Histomorphometric evaluation of titanium implants in osteoporotic rabbits. *Implant Dent* 2000; 9: 303-309.

Marcus R. Biochemical assessment of bone resorption and formation. *Bone* 1996; 18: 15S-16S.

Margonar R, Sakakura CE, Holzhausen M, Pepato MT, Alba RC, Marcantonio E. The influence of diabetes mellitus and insulin therapy on biomechanical retention around dental implants: a study in rabbits. *Implant Dent* 2003;12: 333-339.

Narai S, Nagahata S. Effects of alendronate on the removal torque of implants in rats with induced osteoporosis. *Int J Oral Maxillofac Impl* 2003; 18: 218-223.

Nasu M, Amano Y, Kurita A, Yosue T. Osseointegration in implant-embedded mandible in rats fed calcium-deficient diet: a radiological study. *Oral Dis* 1998; 4: 84-89.

Novaes AB Jr, Souza SL, de Oliveira PT, Souza AM. Histomorphometric analysis of the bone-implant contact obtained with 4 different implant surface treatments placed side by side in the dog mandible. *Int J Oral Maxillofac Implants* 2002; 17:377-383.

Omi N, Ezawa I. The effect of ovariectomy on bone metabolism in rats. *Bone* 1995; 17: 163-168.

da Paz LH, de Falco V, Teng NC, dos Reis LM, Pereira RM, Jorgetti V. Effect of 17 beta-estradiol or alendronate on the bone densitometry, bone histomorphometry and bone metabolism of ovariectomized rats. *Braz J Med Biol Res* 2001; 34:1015-1022.

Rico H, Gomez M, Revilla M, Gonzalez-Riola J, Seco C, Hernandez ER, Villa LF, Gervas JJ. Effects of promethazine on bone mass and on bone remodeling in ovariectomized rats: A morphometric, densitometric, and histomorphometric experimental study. *Calcif Tissue Int* 1999; 65: 272-275.

Sakakura CE, Margonar R, Holzhausen M, Nociti FH Jr, Alba RC Jr, Marcantonio EJr. Influence of cyclosporin A therapy on bone healing around titanium implants: a histometric and biomechanic study in rabbits. *J Periodontol.* 2003; 74: 976-981.

Sims NA, Morris HA, Moore RJ, Durbridge TC. Estradiol treatment transiently increases trabecular bone volume in ovariectomized rats. *Bone* 1996; 19: 455-461.

Taba Junior M, Novaes Junior AB, Souza SL, Grisi MF, Palioto DB, Pardini LC. Radiographic evaluation of dental implants with different surface treatments: an experimental study in dogs. *Implant Dent* 2003;12(3):252-258.

Tresguerres IF, Clemente C, Donado M, Gomez-Pellico L, Blanco L, Alobera MA, Tresguerres JA. Local administration of growth hormone enhances periimplant bone reaction in an osteoporotic rabbit model. *Clin Oral Implants Res* 2002; 13: 631-636.

Väänänen H.K. Mechanism of bone turnover. *Ann Med* 1993; 25: 353-359.

van Steenberghe D, Quirynen M, Molly L, Jacobs R. Impact of systemic diseases and medication on osseointegration. *Periodontol 2000* 2003; 33: 163-71.

von Wowern N, Klausen B, Kollerup G. Osteoporosis: a risk factor in periodontal disease. *J Periodontol* 1994; 65:1134-1138.

Women`s Health Initiative. Risks and benefits of estrogen plus progesterin in healthy postmenopausal women. 2002; 288: 321-333.

Wronski TJ, Dann LM, Qi H, Yen CF. Skeletal effects of withdrawal of estrogen and diphosphonate treatment in ovariectomized rats. *Calcif Tissue Int* 1993; 53: 210-216.

Wronski TJ, Lowry PL, Walsh CC, Ignaszewski LA. Skeletal alterations in ovariectomized rats. *Calcif Tissue Int* 1985; 37: 324-328.

FIGURA 1 – Protocolo experimental do estudo.

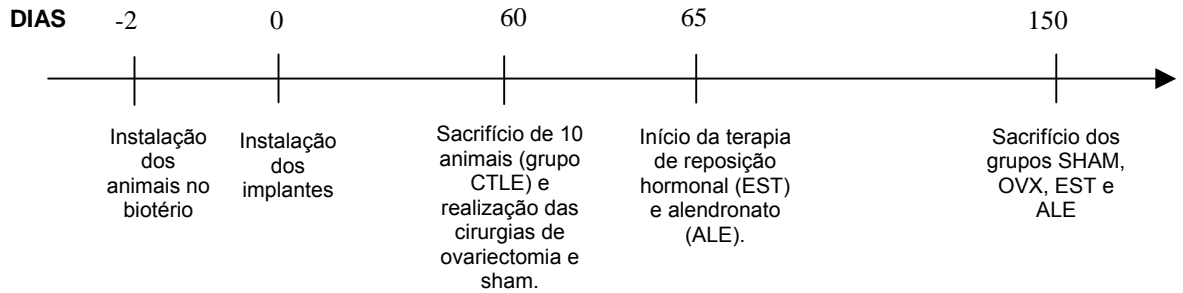


FIGURA 2 – Regiões avaliadas na densitometria óssea do fêmur (1) e vértebras lombares (2).

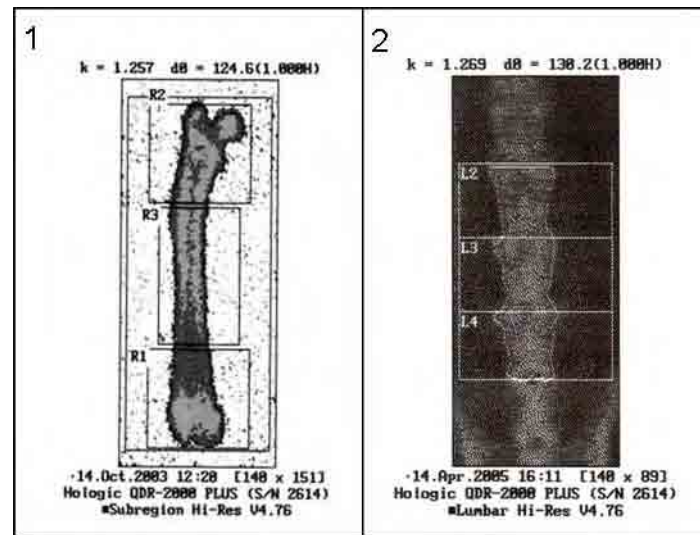


FIGURA 3 – Regiões de interesse para análise da densidade óssea radiográfica: (1 e 2: cortical superior; 3 e 4: medular; 5 e 6: cortical inferior).

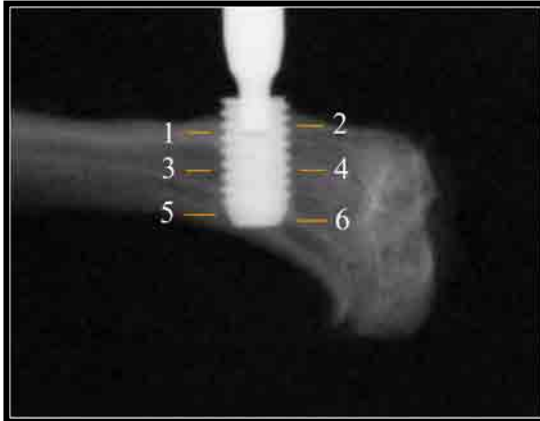


TABELA 1 – Teste de Kruskal-Wallis e comparações múltiplas para valores de densitometria óssea das vértebras lombares e fêmur.

Grupo	n	Densitometria das vértebras lombares				Densitometria do fêmur			
		Região	Mediana	Teste de Kruskal-Wallis	Comparações múltiplas*	Região	Mediana	Teste de Kruskal-Wallis	Comparações múltiplas*
CTLE	10	GLOBAL	0.2217	p<0.05	A	GLOBAL	0.2190	p<0.05	A
SHAM	14		0.2276		A		0.2306		A
OVX	14		0.2047		B		0.2042		B
EST	14		0.2248		A		0.2292		A
ALE	14		0.2446		C		0.2522		C
CTLE	10	L2	0.2238	p<0.05	A,C	R1	0.2300	p<0.05	A
SHAM	14		0.2252		A,C		0.2329		A
OVX	14		0.1956		B		0.2039		B
EST	14		0.2124		A		0.2282		A
ALE	14		0.2375		C		0.2808		C
CTLE	10	L3	0.2240	p<0.05	A,C	R2	0.2237	p<0.05	A
SHAM	14		0.2229		A,C		0.2384		A
OVX	14		0.2029		B		0.2078		B
EST	14		0.2113		A,B		0.2299		A
ALE	14		0.2359		C		0.2526		C
CTLE	10	L4	0.2329	p<0.05	A	R3	0.2207	p<0.05	A
SHAM	14		0.2385		A		0.2266		A
OVX	14		0.2047		B		0.2045		B
EST	14		0.2282		A		0.2256		A
ALE	14		0.2584		C		0.2408		C

*Letras diferentes indicam grupos com características distintas

TABELA 2 – Média e desvio-padrão dos valores de densidade óssea radiográfica dos grupos CTLE, SHAM, OVX, EST e ALE nas diferentes regiões de interesse.

Grupo	Cort Superior	Medular	Cort Inferior
	Media ± DP	Media ± DP	Media ± DP
CTLE	0.48±0.02 ^a	0.34±0.03 ^a	0.33±0.03 ^{a, b}
SHAM	0.52±0.03 ^{a, b}	0.34±0.01 ^a	0.34±0.02 ^{a, b}
OVX	0.49±0.05 ^a	0.28±0.01 ^b	0.32±0.02 ^a
EST	0.54±0.02 ^{b, c}	0.37±0.02 ^a	0.37±0.02 ^{b, c}
ALE	0.57±0.05 ^c	0.43±0.05 ^c	0.4±0.03 ^c

*Letras diferentes indicam grupos com características distintas

AVALIAÇÃO DOS EFEITOS DA DEFICIÊNCIA ESTROGÊNICA, E DO TRATAMENTO COM ALENDRONATO E ESTRÓGENO, SOBRE O TORQUE DE REMOÇÃO DE IMPLANTES OSSEOINTEGRADOS. ESTUDO EM RATAS.

Gabriela Giro, DDS¹

Celso Eduardo Sakakura, DDS, MSc, PhD¹

Daniela Gonçalves, DDS, MSc¹

Rosa Maria Rodrigues Pereira, MD, PhD²

Elcio Marcantonio Júnior, DDS, MSc, PhD¹

Silvana Regina Perez Orrico, DDS, MSc, PhD¹

RUNNING-TITLE: Influência da ovariectomia no torque de remoção de implantes osseointegrados.

PALAVRAS CHAVE: implantes dentários; torque; ovariectomia; terapia de reposição de estrogênios; alendronato; ratos; densitometria por raios X.

¹ Departamento de Diagnóstico e Cirurgia, Faculdade de Odontologia, Universidade Estadual Paulista, UNESP, Araraquara, SP, Brasil.

² Departamento de Reumatologia, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, USP, São Paulo, SP, Brasil.

GIRO, G.; SAKAKURA, C. E.; GONÇALVES, D.; PEREIRA, R. M. R.; MARCANTONIO-JÚNIOR, E.; ORRICO, S. R. P. Avaliação dos efeitos da deficiência estrogênica, e do tratamento com alendronato e estrógeno, sobre o torque de remoção de implantes osseointegrados. Estudo em ratas.

RESUMO

Esse estudo teve como objetivo avaliar a influência da deficiência estrogênica, induzida por ovariectomia, e seu tratamento com alendronato e estrógeno, sobre o torque de remoção de implantes osseointegrados. Foram utilizadas 58 ratas Wistar, que receberam um implante de titânio com superfície tratada na metáfise tibial. Após um período de 60 dias, necessário para a osseointegração dos implantes, os animais foram aleatoriamente divididos em 5 grupos: controle (CTLE, n=10), cirurgia fictícia (SHAM, n=12), ovariectomia (OVX, n=12), ovariectomia + tratamento de reposição hormonal (EST, n=12), e ovariectomia + tratamento com alendronato (ALE, n=12). O grupo CTLE foi sacrificado nesse momento para a confirmação da osseointegração. Os demais animais foram submetidos à cirurgia fictícia ou ovariectomia, de acordo com o grupo ao qual pertenciam. Após um período de 90 dias pós-ovariectomia os animais foram sacrificados. A densitometria do fêmur e vértebras lombares foi realizada por DXA para a confirmação do

comprometimento sistêmico dos animais. Os implantes instalados nas tíbias foram submetidos ao teste de torque reverso. A análise densitométrica do fêmur e das vértebras lombares confirmou o envolvimento sistêmico dos animais ovariectomizados, com menores valores de BMD para os animais do grupo OVX. A análise do torque reverso dos implantes mostrou valores estatisticamente menores ($p < 0.05$) para o grupo OVX em relação ao grupo CTLE, SHAM e EST. O grupo ALE apresentou valores significativamente maiores quando comparado aos demais grupos. Dentro dos limites deste estudo foi constatado que a deficiência hormonal influenciou negativamente o torque de remoção dos implantes com osseointegração estabelecida, sendo que o tratamento com alendronato resultou no aumento da força necessária para a remoção desses implantes.

INTRODUÇÃO

A osseointegração é definida como o contato direto do tecido ósseo vivo com o metal de um implante em função (BRANEMARK *et al* 1969). A obtenção e a manutenção da osseointegração de forma previsível é uma questão importante na prática clínica.

A osteoporose é definida como uma doença generalizada do esqueleto, caracterizada pela diminuição da massa óssea e pela deterioração da microarquitetura do tecido ósseo, ocasionando um aumento dos espaços medulares, o que leva à fragilidade do tecido ósseo e conseqüente aumento do risco a fraturas (CONSENSUS DEVELOPMENT CONFERENCE ON OSTEOPOROSIS, 1993). Em vista disso, a osteoporose tem sido relatada, atualmente, como uma alteração sistêmica possivelmente relacionada a prejuízos na osseointegração, uma vez que os estudos demonstram que a osteoporose pode resultar em menor quantidade de tecido ósseo em contato com a superfície dos implantes (DUARTE *et al.* 2003; YAMAZAKI *et al.* 2003; CHO *et al.*, 2004). Assim, tem sido sugerido que a previsibilidade de sucesso de implantes dentais pode ser severamente prejudicada, quando inseridos em pacientes com esse tipo de alteração sistêmica (VAN STEENBERGHE *et al.*, 2003).

A terapia de reposição hormonal e os bisfosfonatos têm sido utilizados no tratamento da osteoporose, na tentativa de suprimir a reabsorção óssea (DELMAS *et al.*, 2000).

Estudos têm mostrado que o estrógeno exerce papel importante na manutenção da massa óssea, indiretamente pela inibição da osteoclastogênese e, diretamente pela inibição da função dos osteoclastos (WRONSKI et al. 1988; MONROE & SPELSBERG, 2003). Apesar da terapia de reposição hormonal com estrógeno ser considerada o método mais efetivo na prevenção da osteoporose pós-menopausa, estudos têm demonstrado que a mesma apresenta algumas contra-indicações e oferece sérios riscos, como o aumento da incidência de neoplasias e doenças cardiovasculares (WOMEN'S HEALTH INITIATIVE, 2002). Dado esse fato, foram procuradas alternativas terapêuticas para a osteoporose pós-menopausa, como os bisfosfonatos, sendo que o mais utilizado nos dias atuais é o alendronato, considerado um bisfosfonato de 3ª geração. O alendronato se liga na superfície de reabsorção (SATO *et al.*, 1991; MASARACHIA *et al.*, 1996), atuando na redução da atividade reabsortiva dos osteoclastos e acelerando o seu processo de apoptose, o que resulta em um aumento na densidade mineral óssea e diminuição dos marcadores de "turnover" ósseo (WATTS, 2003).

Diversos estudos têm sido realizados com o objetivo de esclarecer o papel da osteoporose na osseointegração de implantes dentais. Entretanto, há poucos relatos na literatura sobre o efeito da osteoporose sobre implantes que já se encontram osseointegrados e os benefícios do tratamento das alterações sistêmicas sobre o tecido ósseo ao redor desses implantes. Sendo assim, o presente estudo teve como

objetivo avaliar, por meio do torque de remoção dos implantes, a influência da osteoporose induzida, e seu tratamento com alendronato e estrógeno, sobre o tecido ósseo ao redor de implantes osseointegrados.

MATERIAIS E MÉTODOS

Animais

Foram utilizadas 58 ratas Wistar, com idade aproximada de 60 dias, e peso variando entre 180g a 220g. Os animais foram mantidos em gaiolas de propileno, sendo alimentados com ração sólida e água *ad libitum*. A temperatura foi controlada a 25°C e a umidade em 55%, sendo o tempo de exposição ao claro de 12 horas e 30 minutos e, ao escuro, de 11 horas e 30 minutos. Este estudo foi previamente aprovado pelo Comitê de Ética em Experimentação Animal da Faculdade de Odontologia de Araraquara, UNESP (Proc.nº 15/2004).

Desenho do estudo (Fig. 1)

Após um período de dois dias para instalação e adequação ao ambiente do biotério, os animais foram submetidos à cirurgia para instalação dos implantes na metáfise tibial. Para isso, os animais foram anestesiados com uma combinação de cloridrato de ketamina (Ketamina Agener®; Agener União Ltda, São Paulo, SP, Brasil) na concentração de 0,08 ml/100g de peso corpóreo e xilazina 2% (Rompum® Bayer S.A. São Paulo, SP, Brasil) na concentração de 0,04 ml/100g de peso corpóreo, via

intramuscular. Uma incisão de aproximadamente 10 mm foi realizada, em planos, na face interna da tíbia. Após dissecação delicada, o tecido ósseo exposto foi submetido à osteotomia realizada por meio de uma seqüência progressiva de fresas, sob abundante irrigação, para acomodar um microimplante de titânio (AS Technology, São José dos Campos, SP, Brasil) de superfície porosa, com dimensões de 4 mm de comprimento por 2.2 mm de espessura. Após a instalação do implante a região foi suturada e os animais receberam injeção intramuscular de penicilina associada à estreptomicina (Pentabiótico Pequeno Porte – Fort Dodge[®], Campinas, SP, Brasil), em dose única.

Decorrido um período de 60 dias, necessário para a cicatrização dos implantes (Clokier & Warshawsky, 1995), os animais foram aleatoriamente divididos em 5 grupos de acordo com o quadro 1.

O grupo CTLE foi sacrificado nesse momento para a obtenção de um padrão de osseointegração dos implantes. Os animais dos grupos OVX, EST e ALE foram submetidos à ovariectomia (OVX). Foram realizadas incisões cutâneas bilaterais, divulsionados os tecidos e excisados os ovários. Em seguida, foi suturado o plano mais interno com fio reabsorvível (Vicryl 4-0 – Johnson & Johnson, São José dos Campos, SP, Brasil) e a superfície cutânea com fio de seda (Seda 4-0 - Johnson & Johnson, São José dos Campos, SP, Brasil). O grupo SHAM foi submetido à cirurgia fictícia, onde procedimentos semelhantes à OVX foram realizados, com a diferença que os ovários foram expostos e

recolocados na posição original com o objetivo de simular o estresse cirúrgico, sendo então realizado o procedimento de sutura.

Os animais pertencentes ao grupo EST, após um período de 5 dias pós-ovariectomia, receberam injeções subcutâneas diárias de 20µg/Kg (NOCITI et al., 2002; DUARTE et al., 2003) do hormônio 17 β-estradiol (Sigma Chem. Co). Os animais pertencentes ao grupo ALE, após um período de 5 dias pós-ovariectomia, receberam doses de 50 µg/kg (BUSHINSKY et al. 1998; ANDERSSON et al, 2002; ANDERSSON et al. 2004) de alendronato por via subcutânea, em dias alternados.

Finalizado o período de 90 dias pós-ovariectomia, os animais dos grupos SHAM, OVX, EST e ALE foram sacrificados com uma dose intraperitoneal letal de hidrato de cloral a 20%.

Avaliação densitométrica por DXA

Para constatação da perda de massa óssea sistêmica, foi realizada análise da densidade mineral óssea (BMD) do fêmur e vértebras lombares por Dual Energy X-ray Absorptiometry (DXA) por meio de um densitômetro (QDR 2000 Hologic – Bedford, MA, EUA), empregando-se o software “Small Animal”, fornecido pelo fabricante do aparelho, no modo “High Resolution”, com técnica padronizada para o fêmur e vértebras lombares (Fig. 2).

Para o fêmur foram efetuadas medidas de BMD global e de três sub-regiões, assim determinadas: epífise distal (R1); epífise proximal

(R2) e diáfise (R3). Na região de vértebras lombares foi avaliada a BMD global e das vértebras L2, L3 e L4.

A precisão da DXA na determinação da BMD foi avaliada pela mensuração do coeficiente de variação, expresso como uma porcentagem da média (GRIER *et al*, 1996; GALA-PANIÁGUA *et al*, 1998). Para isso, foram realizadas cinco medidas consecutivas de cada região anatômica de uma mesma amostra. O coeficiente de variação do densitômetro obtido para a amostra do fêmur foi de 0,6% e para as vértebras lombares foi de 1,2%.

Análise do torque de remoção dos implantes

A análise do torque de remoção dos implantes foi realizada após o sacrifício dos animais. A tíbia foi dissecada, os implantes foram expostos e fixados em um dispositivo. Um torquímetro analógico (Tohnichi, modelo ATG24CN-S) com escala graduada de 0.05 N.cm, com variação de mensuração de força de 3 a 24 N.cm foi utilizado para o teste. Uma chave hexagonal foi adaptada à cabeça do implante e, em seguida, aplicada uma força reversa ao sentido de colocação do implante, até o rompimento completo da interface osso/implante, resultando em um giro do implante, sendo então registrado o valor apontado, assim considerado como a força necessária para rompimento da osseointegração.

ANÁLISE ESTATÍSTICA

O teste de Kolmogorov e Smirnov foi aplicado para a verificação da normalidade dos dados. Para os dados relativos à análise densitométrica do fêmur e das vértebras lombares foi utilizado o teste de Kruskal-Wallis e Comparações Múltiplas. O teste ANOVA e o teste de Tukey foram utilizados para a comparação dos dados relativos ao torque de remoção dos implantes.

RESULTADOS

Análise densitométrica

A análise densitométrica do fêmur demonstrou que, para todas as regiões avaliadas o grupo OVX apresentou os menores valores, enquanto o grupo ALE apresentou os maiores valores, sendo estes estatisticamente diferentes dos demais grupos avaliados. Para as vértebras lombares, semelhante à análise do fêmur, a OVX foi capaz de promover uma redução da BMD, com valores estatisticamente diferentes dos demais grupos para todas as regiões. O grupo ALE apresentou valores maiores em relação aos demais grupos, embora para algumas regiões sem diferença estatisticamente significativa quando comparados aos grupos CTLE e SHAM. O grupo EST apresentou valores estatisticamente maiores que o grupo OVX, sem diferença estatística em relação aos grupos CTLE e SHAM (Tab 1).

Análise do torque de remoção dos implantes

A análise do torque de remoção dos implantes mostrou uma diferença estatisticamente significativa quando comparados os grupos OVX e ALE, respectivamente os menores e os maiores valores, em relação aos demais grupos avaliados. Os grupos CTLE, SHAM e EST não demonstraram diferença significativa entre si (Fig 1).

DISCUSSÃO

Alguns estudos foram desenvolvidos com o objetivo de determinar as condições sistêmicas que afetam o tecido ósseo ao redor de implantes, em sua quantidade ou qualidade (SAKAKURA *et al.*, 2003; MARGONAR *et al.*, 2003; LUGERO *et al.*, 2000; CHO *et al.*, 2004; DUARTE *et al.*, 2005), uma vez que o sucesso da osseointegração depende, entre outros fatores, da capacidade de reparação do tecido ósseo ao redor do implante.

A análise da literatura (HORNER *et al.*, 1996; JACOBS *et al.*, 1996; VON WOWERN *et al.*, 1994) proporciona a observação de que a osteoporose possa ser um fator de risco para a instalação de implantes na cavidade bucal, pelo fato de que a doença pode afetar a mandíbula e a maxila assim como atinge outras partes do corpo. Portanto, estando o metabolismo ósseo prejudicado, o reparo ao redor do implante poderia ser afetado negativamente (DAO, 1993)

A perda óssea associada à deficiência do hormônio ovariano durante o período da menopausa constitui o tipo mais comum de osteoporose (CONSENSUS DEVELOPMENT CONFERENCE ON OSTEOPOROSIS, 1993). Entretanto, o mecanismo pelo qual essa deficiência resulta em perda óssea ainda não está totalmente esclarecido.

O objetivo desse estudo foi avaliar, por meio da análise do torque de remoção dos implantes, a influência da osteoporose induzida e do tratamento com alendronato e estrógeno sobre o tecido ósseo ao redor de implantes que já se encontravam osseointegrados.

Para avaliação do comprometimento sistêmico dos animais foi realizada densitometria óssea do fêmur e vértebras lombares. O resultado da DXA mostrou que os animais submetidos à OVX desenvolveram perda sistêmica de massa óssea, sendo que a BMD femoral e das vértebras lombares das ratas do grupo OVX foi estatisticamente menor ($p < 0.05$) em relação aos demais grupos, para todas as regiões avaliadas. Paz et al. (2001) avaliando ossos longos, obtiveram resultados semelhantes de perda de massa óssea após 6 semanas de deficiência estrogênica, enquanto Garcia-Moreno et al. (1995) apresentaram resultados semelhantes somente 6 meses após a realização da OVX. Os resultados do presente estudo concordam também com os resultados encontrados por Kuroda et al., 2003, que mostraram que o protocolo da ovariectomia para indução da deficiência

estrogênica traz alterações para a estrutura óssea, resultando em menor BMD nos ossos longos.

No estudo de Paz et al. (2001) também foi possível observar, assim como no presente estudo, que a administração sistêmica de estrógeno foi capaz de inibir a reabsorção óssea decorrente da OVX, tanto no fêmur, como nas vértebras lombares.

O grupo ALE apresentou os maiores valores, sendo estatisticamente diferente dos demais grupos para todas as regiões avaliadas, concordando com Andersson et al. (2002), que verificaram que o alendronato previne a perda de massa óssea induzida pela ovariectomia.

Johansson e Albrektsson demonstraram, em 1991, a existência de forte correlação positiva entre o grau de contato osso/implante e a força necessária para a remoção dos mesmos. Desde então, o torque de remoção de implantes tem sido um método biomecânico bastante utilizado para a identificação do grau de contato osso/implante.

A análise dos resultados do presente estudo quanto ao teste de torque de remoção dos implantes, demonstrou que a ovariectomia exerce uma influência negativa nas características biomecânicas do tecido ósseo ao redor dos implantes com osseointegração estabelecida, caracterizada pela necessidade de uma força de menor intensidade para a remoção dos mesmos. Esses resultados são concordantes com os

obtidos no estudo de Ozawa et al. (2002), no qual o valor da resistência ao teste biomecânico foi 50% menor para o grupo de ratas ovariectomizadas em relação ao controle.

O grupo EST não apresentou diferença estatisticamente significativa em relação ao grupo CTLE e SHAM. Os resultados do presente estudo concordam com os resultados obtidos por Nociti et al. (2002), que avaliaram, por meio de análise histométrica, a área de osso entre as roscas nas regiões de osso cortical e medular, demonstrando que os animais que receberam a administração de estrógeno apresentaram resultados estatisticamente maiores em relação aos animais sem tratamento ($p < 0.05$). Estes resultados evidenciam que a administração de estrógeno imediatamente após a ovariectomia, previne os efeitos negativos da deficiência estrogênica sobre o reparo do tecido ósseo ao redor dos implantes osseointegrados.

O alendronato é um bisfosfonato que tem sido largamente utilizado no tratamento da osteoporose, devido a sua capacidade de inibir a perda óssea (RODAN, 1998). No presente estudo foi possível observar que a administração do alendronato aumentou significativamente a força necessária para a remoção dos implantes, apresentando valores significativamente maiores ($p < 0.05$) para o grupo ALE, em relação aos demais grupos avaliados. Esses resultados assemelham-se aos achados de Narai e Nagata (2003), que, ao avaliarem o torque de remoção dos implantes em ratas ovariectomizadas, com e sem administração de

alendronato, encontraram valores maiores para o grupo que recebeu a administração sistêmica do medicamento. Esse aumento na força necessária para a remoção dos implantes deve-se, provavelmente, ao fato que o alendronato promove uma elevação da massa óssea, devido à diminuição da remodelação óssea, com conseqüente aumento do volume trabecular e do número de traves ósseas (PAZ et al. 2001).

Os resultados desse estudo permitem concluir que a ovariectomia afeta negativamente as características biomecânicas do tecido ósseo ao redor de implantes com osseointegração estabelecida. Os tratamentos instituídos para o tratamento e prevenção da osteoporose mostraram-se eficientes na manutenção das características biomecânicas, com o alendronato apresentando um aumento da retenção dos implantes.

AGRADECIMENTOS

Este estudo foi financiado pela FAPESP (Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo) e CAPES (Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior). Os autores agradecem a gentileza da AS Technology (São José dos Campos, SP, Brazil) por ter cedido os implantes utilizados no estudo.

REFERÊNCIAS

Branemark PI, Adell R, Breine U, Hansson BO, Lindstrom J, Ohlsson A. Intra-osseous anchorage of dental prosthesis. I. Experimental studies. *Scand J Plast Reconstr Surg* 1969; 3: 81-100.

Cho P, Schneider GB, Krizan K, Keller JC. Examination of the bone-implant interface in experimentally induced osteoporotic bone. *Implant Dent* 2004; 13: 79-87.

Clokie CM, Warshawsky H. Development of a rat tibia model for morphological studies of the interface between bone and a titanium implant. *Compendium* 1995; 16: 56- 60.

Consensus Development Conference on Osteoporosis. *Am J Med* 1993; 95A: 1S-16S.

Dao TT, Anderson JD, Zarb GA. Is osteoporosis a risk factor for osseointegration of dental implants? *Int J Oral Maxillofac Implants* 1993; 8:137-144.

Delmas PD, Eastell R, Garnero P, Seibel MJ, Stepan J. The use of biochemical markers of bone turnover in osteoporosis. *Osteoporos Int* 2000; 11: S2-S17.

Duarte PM, Cesar-Neto JB, Goncalves PF, Sallum EA, Nociti FHJr. Estrogen deficiency affects bone healing around titanium implants: a histometric study in rats. *Implant Dent* 2003; 12: 340-346.

Duarte PM, de Vasconcelos Gurgel BC, Sallum AW, Filho GR, Sallum EA, Nociti FHJr. Alendronate therapy may be effective in the prevention of

bone loss around titanium implants inserted in estrogen-deficient rats. *J Periodontol* 2005; 76: 107-114.

Gala Paniagua J, Diaz-Curiel M, de la Piedra Gordo C, Castilla Reparaz C, Torralbo Garcia M. Bone mass assessment in rats by dual energy X-ray absorptiometry. *Br J Radiol* 1998; 71: 754-758.

Garcia-Moreno C, Calvo OM, Herrero S, Martin E, Suquia B, San Roman JI, Martin M, Garcia-Talavera JR, Calvo JJ, del Pino J. Heterogeneous decrease of bone mineral density in the vertebral column of ovariectomized rats. *Bone* 1995; 16: 295S-300S.

Grier SJ, Turner AS, Alvis MR. The use of Dual-Energy X ray absorptiometry in animals. *Invest Radiol* 1996; 31: 50-62.

Horner K, Devlin H, Alsop CW, Hodgkinson IM, Adams JE. Mandibular bone mineral density as a predictor of skeletal osteoporosis. *Br J Radiol* 1996; 69: 1019-1025.

Jacobs R, Ghyselen J, Koninckx P, van Steenberghe D. Long-term bone mass evaluation of mandible and lumbar spine in a group of women receiving hormone replacement therapy. *Eur J Oral Sci* 1996; 104: 10-16.

Kuroda S, Mukohyama H, Kondo H, Aoki K, Ohya K, Ohyama T, Kasugai S. Bone mineral density of the mandible in ovariectomized rats: analyses using dual energy x-ray absorptiometry and peripheral quantitative computed tomography. *Oral Dis* 2003; 9: 24-28.

Johansson CB, Albrektsson T. A removal torque and histomorphometric study of commercially pure niobium and titanium implants in rabbit bone. *Clin Oral Implants Res* 1991; 2: 24-29.

Lugero GG, de Falco Caparbo V, Guzzo ML, König BJr, Jorgetti V. Histomorphometric evaluation of titanium implants in osteoporotic rabbits. *Implant Dent* 2000; 9: 303-309.

Masarachia P, Weinreb M, Balena R, Rodan GA. Comparison of the distribution of 3H-alendronate and 3H-etidronate in rat and mouse bones. *Bone* 1996; 19: 281-290.

Margonar R, Sakakura CE, Holzhausen M, Pepato MT, Alba RC, Marcantonio E. The influence of diabetes mellitus and insulin therapy on biomechanical retention around dental implants: a study in rabbits. *Implant Dent* 2003; 2: 333-339.

Monroe DG, Spelsberg TC. *in* Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism 2003; Cap.5, p.32-37. 5ª ed.

Narai S, Nagahata S. Effects of alendronate on the removal torque of implants in rats with induced osteoporosis. *Int J Oral Maxillofac Implants* 2003; 18: 218-223.

Ozawa S, Ogawa T, Iida K, Sukotjo C, Hasegawa H, Nishimura RD, Nishimura I. Ovariectomy hinders the early stage of bone-implant integration: histomorphometric, biomechanical, and molecular analyses. *Bone* 2002; 30: 137-143.

da Paz LHBC, de Falco V, Teng NC, dos Reis LM, Pereira RM, Jorgetti V. Effect of 17 β -estradiol or alendronate on the bone densitometry, bone histomorphometry and bone metabolism of ovariectomized rats. *Braz J Med Biol Res* 2001; 34: 1015-1022.

Rico H, Gomez M, Revilla M, Gonzalez-Riola J, Seco C, Hernandez ER, Villa LF, Gervas JJ. (1999) Effects of promethazine on bone mass and on bone remodeling in ovariectomized rats: A morphometric, densitometric, and histomorphometric experimental study. *Calcif. Tissue Int* 1999; 65: 272-5.

Rodan GA. Mechanisms of action of bisphosphonates. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 1998; 38: 375-388.

Sakakura CE, Margonar R, Holzhausen M, Nociti FHJr, Alba RCJr, Marcantonio-Junior E. Influence of cyclosporin A therapy on bone healing around titanium implants: a histometric and biomechanic study in rabbits. *J Periodontol* 2003; 74: 976-981.

Sato M, Grasser W, Endo N, Akins R, Simmons H, Thompson DD, Golub E, Rodan GA. Bisphosphonate action. Alendronate localization in rat bone and effects on osteoclast ultrastructure. *J Clin Invest* 1991; 88: 2095-2105.

van Steenberghe D, Quirynen M, Molly L, Jacobs R. Impact of systemic diseases and medication on osseointegration. *Periodontol 2000* 2003; 33: 163-171.

von Wowern N, Klausen B, Kollerup G. Osteoporosis: a risk factor in periodontal disease. *J Periodontol* 1994; 65:1134-1138.

Watts NB. Bisphosphonate treatment of osteoporosis. *Clin Geriatr Med* 2003; 19: 395-414.

Women`S Health Initiative Risks and benefits of estrogen plus progesterin in healthy postmenopausal women. 2002; 288: 321-333.

Yamazaki M, Shirota T, Tokugawa Y, Motohashi M, Ohno K, Michi K, Yamaguchi A. Bone reactions to titanium screw implants in ovariectomized animals. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1999; 87: 411-418.

QUADRO 1 – Distribuição dos animais nos grupos.

58 Animais com implante inserido na tíbia	Grupo CTLE	Animais sacrificados para confirmação da osseointegração		N=10
	Grupo SHAM	Cirurgia fictícia	–	N=12
	Grupo OVX	Ovariectomia bilateral	–	N=12
	Grupo EST		Terapia com 17 β - estradiol	N=12
	Grupo ALE		Terapia com alendronato	N=12

FIGURA 1 – Protocolo experimental do estudo.

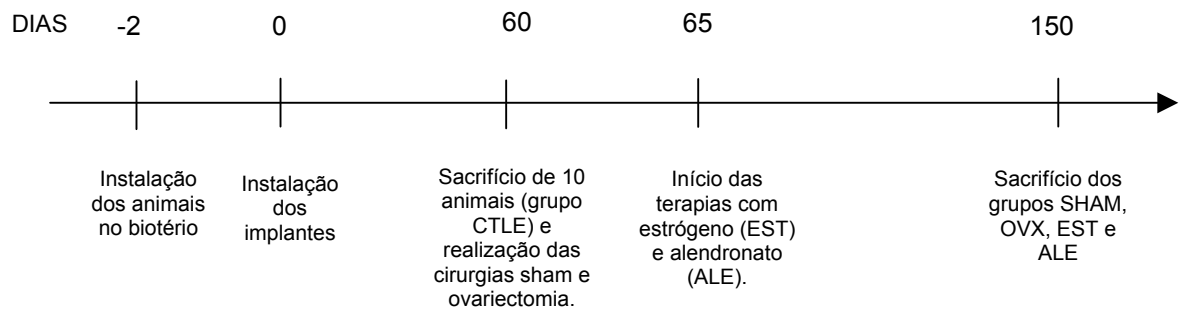


FIGURA 2 - Regiões avaliadas na densitometria óssea do fêmur (1) e vértebras lombares (2).

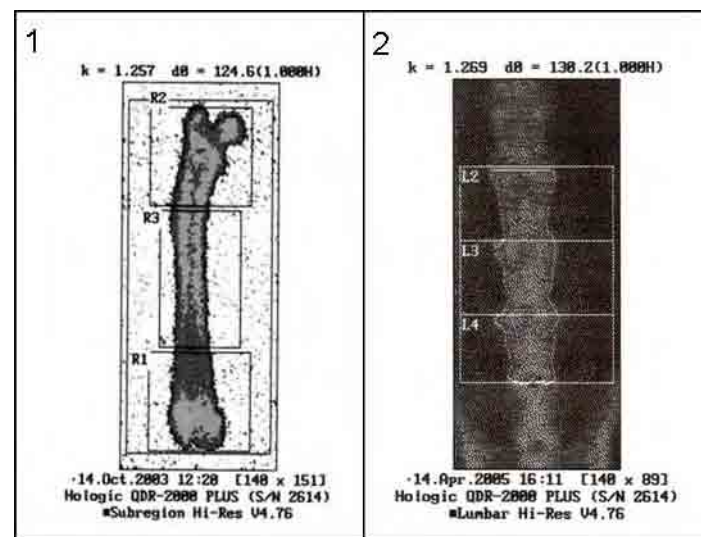


FIGURA 3 – Representação gráfica da comparação dos valores médios de torque de remoção dos implantes para os diferentes grupos.

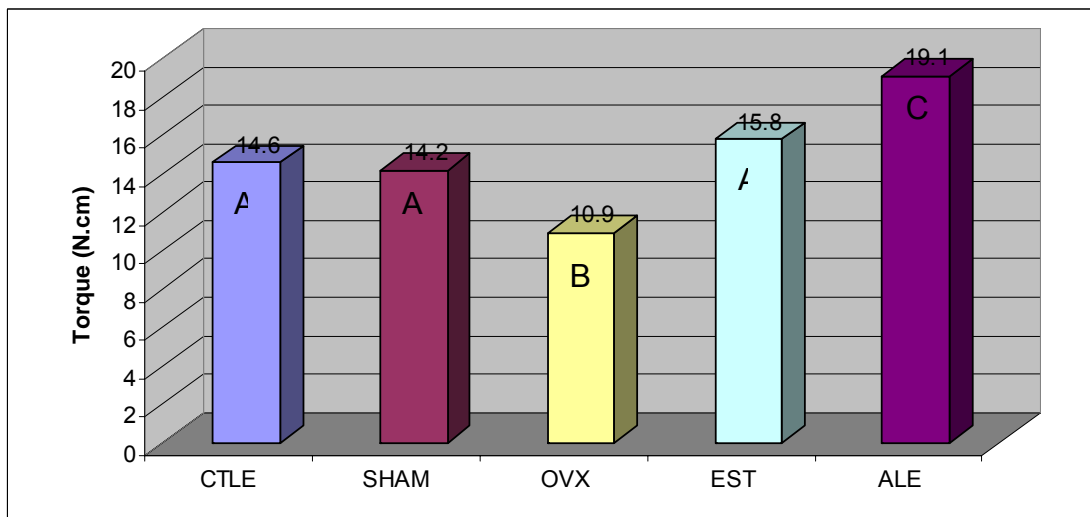


TABELA 1 – Teste de Kruskal-Wallis e comparações múltiplas para valores de densitometria óssea das vértebras lombares e fêmur.

Grupo	n	Densitometria das vértebras lombares				Densitometria do fêmur			
		Região	Mediana	Teste de Kruskal-Wallis	Comparações múltiplas*	Região	Mediana	Teste de Kruskal-Wallis	Comparações múltiplas*
CTLE	10	GLOBAL	0.2217	p<0.05	A	GLOBAL	0.2190	p<0.05	A
SHAM	12		0.2276		A		0.2306		A
OVX	12		0.2047		B		0.2042		B
EST	12		0.2248		A		0.2292		A
ALE	12		0.2446		C		0.2522		C
CTLE	10	L2	0.2238	p<0.05	A,C	R1	0.2300	p<0.05	A
SHAM	12		0.2252		A,C		0.2329		A
OVX	12		0.1956		B		0.2039		B
EST	12		0.2124		A		0.2282		A
ALE	12		0.2375		C		0.2808		C
CTLE	10	L3	0.2240	p<0.05	A,C	R2	0.2237	p<0.05	A
SHAM	12		0.2229		A,C		0.2384		A
OVX	12		0.2029		B		0.2078		B
EST	12		0.2113		A,B		0.2299		A
ALE	12		0.2359		C		0.2526		C
CTLE	10	L4	0.2329	p<0.05	A	R3	0.2207	p<0.05	A
SHAM	12		0.2385		A		0.2266		A
OVX	12		0.2047		B		0.2045		B
EST	12		0.2282		A		0.2256		A
ALE	12		0.2584		C		0.2408		C

*Letras diferentes indicam grupos com características distintas

Diante dos resultados obtidos nesse trabalho, pode-se concluir que:

- A deficiência hormonal alterou as características do osso ao redor dos implantes com diminuição da densidade óssea radiográfica e da retenção dos implantes.
- A administração de estrógeno e alendronato foi capaz de prevenir a influência negativa da ovariectomia sobre os parâmetros analisados.
- A administração do alendronato resultou em maiores valores para densidade óssea radiográfica e de torque de remoção dos implantes.

Referências*

1. ALBRIGHT, F. et al. Postmenopausal osteoporosis. Its clinical features. **J.A.M.A.**, Chicago, v.116, p. 2465-2474, 1941.
2. ANDERSSON, N.; SURVE, V.V.; LEHTO-AXTELIUS, D.; ANDERSSON,K.; RYBERG, B.; OHLSSON, C.; HAKANSON, R. Pharmacological treatment of osteopenia induced by gastrectomy or ovariectomy in young female rats. **Acta Orthop. Scand.**, Basingstoke, v.75, n.2, p. 201-209, Apr. 2004.
3. ANDERSSON, N.; SURVE, V.V.; LEHTO-AXTELIUS, D.; OHLSSON, C.; HAKANSON, R.; ANDERSSON,K.; RYBERG, B. Drug-induced prevention of gastrectomy and ovariectomy-induced osteopenia in the young female rat. **J. Endocrinol.**, Bristol, v.175, n.3, p.695-703, Dec. 2002.
4. AUGUST, M., CHUNG, K., CHANG, Y., GLOWACKI, J. Influence of estrogen status on endosseous implant osseointegration. **J. Oral Maxillofac. Surg.**, Philadelphia, vol. 59, n.11, p.1285-1289, Nov,

* ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE NORMAS TÉCNICAS. **NBR 6023**: informação e documentação – referências – elaboração. Rio de Janeiro, 2002. 24p.

2001. Erratum in: **J. Oral Maxillofac. Surg.**, Philadelphia, v.60, n.1, p.134, Jan. 2002.
5. BAIN, C.A.; MOY, P.K. The association between the failure of dental implants and cigarette smoking. **Int J Oral Maxillofac Implants.**, Lombard, v.8, n.6, p.609-615, Nov. 1993
6. BECKER, W.; HUJOEL, P.P.; BECKER, B.E.; WILLINGHAM, H. Osteoporosis and implant failure: an exploratory case-control study. **J. Periodontol.**, Chicago, v. 71, n.4, p.625-631., Apr. 2000.
7. BRANEMARK, P.I.; ADELL, R.; BREINE, U.; HANSSON, B.O.; LINDSTROM, J.; OHLSSON, A. Intra-osseous anchorage of dental prosthesis. I. Experimental studies. **Scand. J. Plast. Reconstr. Surg.**, Stockholm, v. 3, n.2, p. 81-100, May/Aug. 1969.
8. CHO, P.; SCHNEIDER, G.B.; KRIZAN, K.; KELLER, J.C. Examination of the bone-implant interface in experimentally induced osteoporotic bone. **Implant Dent.**, Baltimore, v.13, n.1, p.79-87, Mar. 2004.
9. CHOW, J.; TOBIAS, J.H.; COLSTON, K.W.; CHAMBERS, T.J. Estrogen maintains trabecular bone volume in rats not only by

- suppression of bone resorption but also by stimulation of bone formation. **J. Clin. Invest.**, New Haven, v.89, n.1, p.74-78, Jan. 1992.
10. CONSENSUS DEVELOPMENT CONFERENCE ON OSTEOPOROSIS. **Am. J. Med.**, New York, v.95, n.5, p.1S-16S, Nov. 1993.
11. DANIELL, H.W. Postmenopausal tooth loss – contributions to edentulism by osteoporosis and cigarette smoking. **Arch. Intern. Med.**, Chicago, v. 143, n.9, p. 1678-1682, Sept. 1983.
12. DEVLIN, H.; FERGUSON, M.W.J. The rate of incisor dentine calcification and of mandibular growth in the molar region of the ovariectomized rat. **Arch. Oral Biol.**, Oxford, v.35, n.1, p.29-32, Jan. 1990.
13. DUARTE, P.M.; CESAR NETO, J.B.; GONCALVES, P.F.; SALLUM, E.A.; NOCITI, F.H. Estrogen deficiency affects bone healing around titanium implants: a histometric study in rats. **Implant Dent.**, Baltimore, v.12, n.4, p. 340-346. Oct/Dec. 2003a.

14. DUARTE, P.M.; CESAR-NETO, J.B.; SALLUM, A.W.; SALLUM, E.A.; NOCITI, F.H.JR. Effect of estrogen and calcitonin therapies on bone density in a lateral area adjacent to implants placed in the tibiae of ovariectomized rats. **J. Periodontol.**, Chicago, v.74, n.11, p.1618-1624, Nov. 2003b.
15. DUARTE, P.M.; GONCALVES, P.F.; SALLUM, A.W.; SALLUM, E.A.; CASATI, M.; HUMBERTO NOCITI, F.JR. Effect of an estrogen-deficient state and its therapy on bone loss resulting from an experimental periodontitis in rats. **J. Periodontal Res.**, Copenhagen, v.39, n.2, p.107-110, Apr. 2004.
16. DUARTE, P.M.; DE VASCONCELOS GURGEL, B.C.; SALLUM, A.W.; FILHO, G.R.; SALLUM, E.A.; NOCITI, F.H.JR. Alendronate therapy may be effective in the prevention of bone loss around titanium implants inserted in estrogen-deficient rats. **J. Periodontol.**, Chicago, v.76, n.1, p.107-114, Jan. 2005.
17. ELOVIC, R.P.; HIPPEL, J.A.; HAYES, W.C. Ovariectomy decreases the bone area fraction of the rat mandible. **Calcif. Tissue Int.**, Berlin, v. 56, n.4, p.305-310, Apr.1995.

18. ERNST, M.; SCHIMID, C.; FROESCH, E.R. Enhanced osteoblast proliferation and collagen gene expression by estradiol. **Proc. Natl. Acad. Sci.**, Washington, v.5, n.7, p.2307-2310, Apr.1998.
19. FLEISCH, H.; RUSSELL, R.G.; SIMPSON, B.; MUHLBAUER, R.C. Prevention by diphosphonate of immobilization "osteoporosis" in rats. **Nature**, London, v.223, n.202, p. 211-212, July 1969.
20. FRIBERG B. Treatment with dental implants in patients with severe osteoporosis: a case report. **Int. J. Periodontics Restorative Dent.**, Chicago, v.14, n.4, p.348-353, Aug. 1994.
21. FROST, H.M.; JEEW, S.S. On the rat model of human osteopenias and osteoporosis. **Bone Miner.**, Amsterdam, v.18, n.3, p.227-236, Sept. 1992.
22. HIRAI, T.; ISHIJIMA, T.; HASHIKAWA, Y.; YAJIMA, T. Osteoporosis and reduction of residual ridge in edentulous patients. **J. Prosthet. Dent.**, St. Louis, v.69, n.1, p.49-56, Jan. 1993.
23. HSIEH, Y.D.; DEVLIN, H.; McCORD, F. The effect of ovariectomy on the healing tooth socket of the rat. **Arch. Oral Biol.**, Oxford, v.40, n.6, p. 529-531, June 1995.

24. HORNER, K.; DEVLIN, H.; ALSOP, C.W.; HODGKINSON, I.M.; ADAMS, J.E. Mandibular bone mineral density as a predictor of skeletal osteoporosis. **Br. J. Radiol.**, London, v.69, n.827, p.1019-1025, Nov. 1996.
25. INAGAKI, K.; KUROSU, Y.; KAMIYA, T.; KONDO, F.; YOSHINARI, N.; NOGUCHI, T.; KRALL, E.A.; GARCIA, R.I. Low metacarpal bone density, tooth loss, and periodontal disease in Japanese women. **J. Dent. Res.**, Chicago, v. 80, n. 9, p. 1818-1822, Sept. 2001.
26. JACOBS, R.; GHYSELEN, J.; KONINCKX, P.; VAN STEENBERGHE, D. Long-term bone mass evaluation of mandible and lumbar spine in a group of women receiving hormone replacement therapy. **Eur. J. Oral Sci.**, Copenhagen, v.104, n.1, p.10-16, Feb.1996.
27. JONES, J.D.; LUPORI, J.; VAN SICKELS, J.E.; GARDNER, W. A 5-year comparison of hydroxyapatite-coated titanium plasma-sprayed and titanium plasma-sprayed cylinder dental implants. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.**, St. Louis, v.87, n.6, p.649-562, June 1999.

28. KALU, D.N. The ovariectomized rat model of postmenopausal bone loss. **Bone Miner.**, Amsterdam, v.15, n.3 , p.175-192, Dec. 1991.
29. KALU, D.N.; LIU, C.C.; HARDIN, R.R.; HOLLIS, B.W. The aged rat model of ovarian hormone deficiency bone loss. **Endocrinology**, Springfield, v.124, n.1, p.7-16, Jan.1989.
30. KRIBBS, P.J. Comparison of mandibular bone in normal and osteoporotic women. **J. Prosthet. Dent.**, St. Louis, v.63, n.2, p.218-222, Feb.1990.
31. KRIBBS, P.J.; CHESNUT, C.H. 3RD.; OTT, S.M.; KILCOYNE, R.F. Relationships between mandibular and skeletal bone in an osteoporotic population. **J. Prosthet. Dent.**, St. Louis, v.62, n.6, p.703-707, Dec.1989.
32. KURODA, S.; MUKOHYAMA, H.; KONDO, H.; AOKI, K.; OHYA, K.; OHYAMA, T.; KASUGAI, S. Bone mineral density of the mandible in ovariectomized rats: analyses using dual energy x-ray absorptiometry and peripheral quantitative computed tomography. **Oral Dis.**, Houndmills, v. 9, n.1, p.24-28, Jan. 2003.

33. LINDQUIST, L.W.; CARLSSON, G.E.; JEMT, T. A prospective 15-years follow up study of mandibular fixed prosthesis supported by osseointegrated implants. Clinical results and marginal bone loss. **Clin. Oral Implants Res.**, Copenhagen, v. 7, n.4, p. 329-336, July/Aug. 1996.
34. LUGERO, G.G.; DE FALCO CAPARBO, V.; GUZZO, M.L.; KONIG, B. JR.; JORGETTI, V. Histomorphometric evaluation of titanium implants in osteoporotic rabbits. **Implant Dent.**, Baltimore, v.9, n.4, p.303-309, Oct/Dec. 2000.
35. MARCUS, R. Biochemical assessment of bone resorption and formation. **Bone**, Elmsford, v.18, n.1, suppl., p.15S-16S, Jan. 1996.
36. MARGONAR, R.; SAKAKURA, C.E.; HOLZHAUSEN, M.; PEPATO, M.T.; ALBA, R.C.; MARCANTONIO, E. The influence of diabetes mellitus and insulin therapy on biomechanical retention around dental implants: a study in rabbits. **Implant Dent.**, Baltimore, v.12, n.4, p. 333-339, Oct/Dec. 2003.
37. MASARACHIA, P.; WEINREB, M.; BALENA, R.; RODAN, G.A. Comparison of the distribution of 3H-alendronate and 3H-etidronate

- in rat and mouse bones. **Bone**, Elmsford, v.19, n.3, p. 281-290, Sept. 1996.
38. MONROE, D.G.; SPELSBERG, T.C. Gonadal steroids and receptors. In: FAUSS, M.J. (Ed.). **Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism**. 5 ed. Washington: American Society for Bone and Mineral Research, 2003. cap. 5, p.32-37.
39. MORI, H.; MANABE, M.; KURACHI, Y.; NAGUMO, M. Osseointegration of dental implants in rabbit bone with low mineral density. **J. Oral Maxillofac. Surg.**, Philadelphia, v.55, n.4, p.351-361, Apr. 1997.
40. MOSEKILDE, L. Assessing bone quality – animal models in preclinical osteoporosis research. **Bone**, Elmsford, v.17, n.4, p.343-352, Oct.1995.
41. MOTOHASHI, M.; SHIROTA, T.; TOKUGAWA, Y.; OHNO, K.; MICHI, K.; YAMAGUCHI, A. Bone reactions around hydroxyapatite-coated implants in ovariectomized rats. **Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod.**, St. Louis, v.87, n.2, p.145-152, Feb. 1999.

42. NARAI, S.; NAGAHATA, S. Effects of alendronate on the removal torque of implants in rats with induced osteoporosis. **Int. J. Oral Maxillofac. Implants**, Lombard, v.18, n.2, p.218-223, Mar/Apr. 2003.
43. NOCITI, F.H.JR.; SALLUM, A.W.; SALLUM, E.A.; DUARTE, P.M. Effect of estrogen replacement and calcitonin therapies on bone around titanium implants placed in ovariectomized rats: a histometric study. **Int. J. Oral Maxillofac. Implants**, Lombard, v.17, n.6, p.786-792, Nov./Dec. 2002.
44. NORDERYD, O.M.; GROSSI, S.G.; MACHTEI, E.E.; ZAMBON, J.J.; HAUSMANN, E.; DUNFORD, R.G.; GENCO, R.J. Periodontal status of women taking postmenopausal estrogen supplementation. **J. Periodontol.**, Chicago, v. 64, n.10, p.957-962, Oct.1993.
45. OKUDA, T.; YASUOKA, T.; NAKASHIMA, M.; OKA, N. The effect of ovariectomy on the temporomandibular joints of growing rats. **J. Oral Maxillofac. Surg.**, Philadelphia, v.54, n.10, p.1201-1210, Oct. 1996.
46. OZAWA, S.; OGAWA, T.; IIDA, K.; SUKOTJO, C.; HASEGAWA, H.; NISHIMURA, R.D.; NISHIMURA, I. Ovariectomy hinders the early

- stage of bone-implant integration: histomorphometric, biomechanical, and molecular analyses. **Bone**, Elmsford, v.30, n.1, p.137-143, Jan. 2002.
47. PAN, J.; SHIROTA, T.; OHNO, K.; MICHII, K. Effect of ovariectomy on bone remodeling adjacent to hydroxyapatite-coated implants in the tibia of mature rats. **J. Oral Maxillofac. Surg.**, Philadelphia, v.58, n.8, p.877-882, Aug. 2000.
48. da PAZ, L.H.B.C.; de FALCO, V.; TENG, N.C.; dos REIS, L.M.; PEREIRA, R.M.; JORGETTI, V. Effect of 17 β -estradiol or alendronate on the bone densitometry, bone histomorphometry and bone metabolism of ovariectomized rats. **Braz. J. Med. Biol. Res.**, São Paulo, v.34, n.8, p.1015-1022, Aug. 2001.
49. PÉREZ-LÓPEZ, F.R. Postmenopausal osteoporosis and alendronate. **Maturitas**, Amsterdam, v.48, n.3, p.179-192, July 2004.
50. ROBERTS, W.E.; SIMMONS, K.E.; GARETTO, L.P.; DECASTRO, R.A. Bone physiology and metabolism in dental implantology: risk factors for osteoporosis and other metabolic bone diseases. **Implant Dent.**, Baltimore, v.1, n.1, p.11-21, Jan. 1992.

51. ROSSOUW, J.E.; ANDERSON, G.L.; PRENTICE, R.L.; LACROIX, A.Z.; KOOPERBERG, C.; STEFANICK, M.L.; JACKSON, R.D.; BERESFORD, S.A.; HOWARD, B.V.; JOHNSON, K.C.; KOTCHEN, J.M.; OCKENE, J. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. **JAMA**, Chicago, v.288, n.3, p.321-333, July 2002.
52. SAKAKURA, C.E.; MARGONAR, R.; HOLZHAUSEN, M.; NOCITI, F.H.JR.; ALBA, R.C.JR.; MARCANTONIO, E.JR. Influence of cyclosporin A therapy on bone healing around titanium implants: a histometric and biomechanic study in rabbits. **J. Periodontol.**, Chicago, v.74, n.7, p.976-981, July 2003.
53. SATO, M.; GRASSER, W.; ENDO, N.; AKINS, R.; SIMMONS, H.; THOMPSON, D.D.; GOLUB, E.; RODAN, G.A. Bisphosphonate action. Alendronate localization in rat bone and effects on osteoclast ultrastructure. **J. Clin. Invest.**, New Haven, v.88, n.6, p.2095-2105, Dec. 1991.
54. SCHENK, R.; EGGI, P.; FLEISCH, H.; ROSINI, S. Quantitative morphometric evaluation of the inhibitory activity of new

- aminobisphosphonates on bone resorption in the rat. **Calcif. Tissue Int.**, Berlin, v.38, n.6, p. 342-349, June 1996.
55. 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.**, Philadelphia, v.61, n.4, p.471-480, Apr. 2003.
56. SUDA, T; MIYAURA, C. Pathogenesis of bone loss due to estrogen deficiency. **Osteoporos Int.**, London, v.7, suppl.3, p.43-46, 1997.
57. TANAKA, M.; EJIRI, S.; KOHNO, S.; OZAWA, H. Region-specific bone mass changes in rat mandibular condyle following ovariectomy. **J. Dent. Res.**, Chicago, v.79, n.11, p.1907-1913, Nov. 2000.
58. TANAKA, M.; EJIRI, S.; TOYOOKA, E.; KOHNO, S.; OZAWA, H. Effects of ovariectomy on trabecular structures of rat alveolar bone. **J. Periodontal Res.**, Copenhagen, v.37, n.2, p.161-165, Apr. 2002.

59. THORNDIKE, E. A.; TURNER, A.S. In search of an animal model for postmenopausal diseases. **Front. Biosci.**, Tampa, v.16, n.3, p.17-26, Apr. 1998.
60. TOKUGAWA, Y.; SHIROTA, T.; OHNO, K.; YAMAGUCHI, A. Effects of bisphosphonate on bone reaction after placement of titanium implants in tibiae of ovariectomized rats. **Int. J. Oral Maxillofac. Implants**, Lombard, v.18, n.1, p.66-67, Jan./Feb. 2003.
61. TRESGUERRES, I.F.; CLEMENTE, C.; DONADO, M.; GOMEZ-PELLICO, L.; BLANCO, L.; ALOBERA, M.A.; TRESGUERRES, J.Á.F. Local administration of growth hormone enhances periimplant bone reaction in an osteoporotic rabbit model. **Clin. Oral Implants Res.**, Copenhagen, v.13, n.6, p.631-636, Dec. 2002.
62. TURNER, R.T.; RIGGS, B.L.; SPELSBERG, T.C. Skeletal effects of estrogen. **Endocr. Rev.**, Baltimore, v.15, n.3, p.275-300, June 1994.
63. van STEENBERGHE, D.; QUIRYNEN, M.; MOLLY, L.; JACOBS, R. Impact of systemic diseases and medication on osseointegration. **Periodontol. 2000**, Copenhagen, v. 33, n.1, p. 163-171, Oct. 2003.

- 64.von WOWERN, N.; KLAUSEN, B.; KOLLERUP, G. Osteoporosis: a risk factor in periodontal disease. **J. Periodontol.**, Chicago, v.65, n.12, p.1134-1138. Dec. 1994.
- 65.von WOWERN, N.; KOLLERUP, G. Symptomatic osteoporosis: a risk factor for residual ridge reduction of the jaws. **J. Prosthet. Dent.**, St. Louis, v.67, n.5, p.656-660, May 1992.
- 66.WATTS, N.B. Bisphosphonate treatment of osteoporosis. **Clin. Geriatr Med.**, Philadelphia, v.19, n.2, p.395-414, May 2003.
- 67.WRONSKI, T.J.; YEN, C.F. The ovariectomized rat as an animal model for postmenopausal bone loss. **Cells and Materials**, Chicago, suppl.1, p.69-74, 1991.
- 68.WRONSKI, T.J.; WALSH, C.C.; IGNASZEWSKI, L.A. Histologic evidence for osteopenia and increased bone turnover in ovariectomized rats. **Bone**, Elmsford, v.7, n.2, p.119-123, May 1986.
- 69.WRONSKI, T.J.; CINTRON, M.; DOHERTY, A.L.; DANN, L.M. Estrogen treatment prevents osteopenia and depresses bone

- turnover in ovariectomized rats. **Endocrinology**, Springfield, v.123, n.2, p.681-686, Aug.1988.
70. WRONSKI, T.J.; DANN, L.M.; SCOTT, K.S.; CINTRON, M. Long-term effects of ovariectomy and aging on the rat skeleton. **Calcif. Tissue Int.**, New York, v.45, n.6, p.360-366, Dec. 1989.
71. WRONSKI, T.J.; LOWRY, P.L.; WALSH, C.C.; IGNASZEWSKI, L.A. Skeletal alterations in ovariectomized rats. **Calcif Tissue Int**, Berlin, v.37, n.3, p.324-328, May 1985.
72. YAMASHIRO, T.; TAKANO-YAMAMOTO, T. Influences of ovariectomy on experimental tooth movement in the rat. **J. Dent. Res.**, Chicago, v.80, n.9, p.1858-1861, Sept. 2001.
73. YAMAZAKI, M.; SHIROTA, T.; TOKUGAWA, Y.; MOTOHASHI, M.; OHNO, K.; MICHI, K.; YAMAGUCHI, A. Bone reactions to titanium screw implants in ovariectomized animals. **Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod.**, St. Louis, v.87, n.4, p.411-418, Apr. 1999.

GIRO, G. Avaliação radiográfica e biomecânica da influência da osteoporose induzida em ratas, e seu tratamento com alendronato e estrógeno, sobre o tecido ósseo ao redor de implantes com osseointegração estabelecida. 2006. 115f. Dissertação (Mestrado em Periodontia) – Faculdade de Odontologia, Universidade Estadual Paulista, Araraquara, 2006.

Resumo

O presente estudo teve como objetivo avaliar a influência da deficiência de estrógeno promovida pela ovariectomia (OVX) sobre o tecido ósseo ao redor de implantes com osseointegração estabelecida. Foram utilizadas ratas Wistar, com idade aproximada de 60 dias e peso variando entre 180g a 220g, submetidas à colocação de um implante na metáfise tibial. Após um período de 60 dias, necessário à osseointegração dos implantes, os animais foram aleatoriamente divididos nos grupos: 1) CTLE: animais sacrificados nesse momento para confirmação da osseointegração dos implantes; 2) SHAM : animais submetidos à cirurgia fictícia; 3) OVX: animais submetidos à ovariectomia; 4) EST: animais submetidos à ovariectomia e tratamento com 17β -estradiol; 5) ALE: animais submetidos à ovariectomia e tratamento com alendronato. Os animais foram sacrificados após 90 dias. A análise da densidade mineral óssea (BMD) do fêmur e vértebras lombares para constatação do

envolvimento sistêmico dos animais foi realizada por DXA. As tíbias foram radiografadas e os implantes foram submetidos ao teste de torque de remoção. Os resultados mostraram o efeito negativo da OVX sobre a BMD do fêmur e vértebras lombares, sobre a densidade óssea radiográfica na região de osso medular e sobre as características biomecânicas do tecido ósseo ao redor dos implantes. Os tratamentos utilizados foram eficientes na prevenção da perda óssea. Os animais que receberam a administração do alendronato apresentaram os melhores resultados para todas as análises realizadas. A deficiência de estrógeno decorrente da OVX acarretou prejuízos para a BMD, densidade radiográfica da região de osso medular e torque de remoção dos implantes. Esse quadro pôde ser revertido com a utilização dos tratamentos instituídos, com o alendronato apresentando os melhores resultados.

Palavras-chave: implante dentário; ovariectomia; torque; densitometria por raios x; radiografia, alendronato, terapia de reposição de estrogênios.

GIRO, G. Radiographic and biomechanical assessment of bone around osseointegrated titanium implants on induced osteoporosis, and its treatment with alendronate and estrogen. Study in rats. 2006
115 p. Dissertação (Mestrado em Periodontia) – Faculdade de Odontologia, Universidade Estadual Paulista, Araraquara, 2006.

Abstract

The aim of the present study was to evaluate the influence of estrogen deficiency due to ovariectomy (OVX) on the bone around osseointegrated titanium implants. Wistar female rats - approximately 60 days old, weighting from 180 to 220 g - were used. The animals was submitted to a titanium implant at the tibiae proximal methaphysis.. After a healing period of 60 days, necessary to obtain osseointegration, the animals were randomly divided into the following groups: (1) CTLE, animals sacrificed at the end of the 60-day period to confirm the osseointegration of the implants; (2) SHAM, sham surgery; (3) OVX, ovariectomy; (4) EST, 17 β -estradiol daily-dose therapy 5 days after ovariectomy; and (5) ALE, alendronate therapy 5 days after ovariectomy. The animals were sacrificed after 90 days post-ovariectomy. In order to access the systemic bone mass loss, bone mineral density (BMD) was measured at the femur and the lumbar vertebrae areas. Digital radiographs were taken and the implants were submitted to the removal toque. The results showed a

negative effect of the OVX on the BMD at the femur and lumbar regions, on the radiographic bone density at the cancellous bone and on the biomechanical characteristics of the bone tissue around the implants. The treatments were efficient preventing bone loss. The animals that received alendronate therapy showed the best results for all the analyzed variables. we can conclude that the estrogen deficiency due to OVX had a negative influence on the BMD, on the radiographic bone density at the cancellous bone and on the removal torque of the implants; however, such negative influence can be reversed with the adopted therapies, among which the alendronate seemed to be the best method for prevention and treatment of bone loss due to OVX.

Key words: dental implants, ovariectomy, torque, bone density, radiography, alendronate, estrogen replacement therapy.