

## RESSALVA

Atendendo solicitação do(a) autor(a), o texto completo desta dissertação será disponibilizado somente a partir de 23/03/2018.



UNESP – UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA  
“JÚLIO DE MESQUITA FILHO”  
Faculdade de Odontologia de Araraquara



MAURICIO ANDRES TINAJERO ARONI

**AVALIAÇÃO IN VIVO DO EFEITOS DO OSSO BOVINO  
DESPROTEINIZADO REVESTIDO COM ESTRÔNCIO  
SOBRE O REPARO ÓSSEO**

Araraquara

2016



UNESP – UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA  
“JÚLIO DE MESQUITA FILHO”  
Faculdade de Odontologia de Araraquara



MAURICIO ANDRES TINAJERO ARONI

**AVALIAÇÃO IN VIVO DO EFEITOS DO OSSO BOVINO  
DESPROTEINIZADO REVESTIDO COM ESTRÔNCIO  
SOBRE O REPARO ÓSSEO**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Odontologia – Área de Periodontia, da Faculdade de Odontologia de Araraquara, da Universidade Estadual Paulista para o título de Mestre em Odontologia.

**Orientador:** Profa. Dra. Rosemary Adriana Chiérici Marcantonio

**Co-Orientador:** Prof. Dr. Guilherme José Pimentel Lopes de Oliveira

Araraquara

2016

Aroni, Mauricio Andres Tinajero

Reparo ósseo induzido por osso bovino desproteínizado revestido por estrôncio em defeitos críticos de calvária de ratos / Maurício Andres Tinajero Aroni.-- Araraquara: [s.n.], 2016.

44 f. ; 30 cm.

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

Orientadora: Profa. Dra. Rosemary Adriana Chiérici Marcantonio

Co-orientador: Prof. Dr. Guilherme José Pimentel Lopes de Oliveira

1. Estrôncio 2. Regeneração óssea 3. Substitutos ósseos I. Título

MAURICIO ANDRES TINAJERO ARONI

**AVALIAÇÃO IN VIVO DO EFEITOS DO OSSO BOVINO  
DESPROTEINIZADO REVESTIDO COM ESTRÔNCIO  
SOBRE O REPARO ÓSSEO**

DISSERTAÇÃO PARA OBTENÇÃO DO GRAU DE MESTRE

COMISSÃO JULGADORA

Presidente e Orientador: Profa. Dra. Rosemary Adriana Chiérici Marcantonio

2º Examinador: Prof. Dr. Ricardo Andres Landázuri Del Barrio

3º Examinador: Prof. Dr. Roberto Henrique Barbeiro

Araraquara, 23 de Março de 2016

*DADOS CURRICULARES*

**MAURICIO ANDRES TINAJERO ARONI**

<b>NASCIMENTO</b>	14 de Fevereiro de 1990, Quito/Equador
<b>FILIAÇÃO</b>	Monica Cristina Aroni Fausto Mauricio Tinajero Camacho
<b>1994/2002</b>	Ensino Fundamental (1º grau) Unidada Educativa Martim Cererê
<b>2002/2008</b>	Ensino Médio (2º grau) Unidada Educativa Martim Cererê
<b>2008/2013</b>	Graduação em Odontologia Universidad San Francisco de Quito
<b>2014/2016</b>	Curso de Pós-Graduação em Odontologia, área de concentração em Periodontia, nível de Mestrado, na Faculdade de Odontologia de Araraquara – UNESP
<b>2014/2016</b>	Especialização em Implantodontia pela Faculdade de Odontologia de Araraquara - UNESP
<b>2014/2016</b>	Especialização em Periodontia pela Faculdade de Odontologia de Araraquara - UNESP

## DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho á Deus, que me guiou em todos os momentos, mostrando os melhores caminhos e sempre me abençoando. Às pessoas mais importantes da minha vida, meus pais Maurício e Mónica, pelo amor incondicional, paciência, educação, carinho, e por tudo que proporcionaram para o meu aprendizado, muitas vezes deixando seus sonhos de lado para possibilitar a realização dos meus e de minha irmã. Obrigado por acreditarem em mim e por terem o nosso sucesso como seu objetivo de vida.

Á minha querida irmã Mónica, pela amizade, apoio e por todo o amor e preocupação

## AGRADECIMENTOS

À minha orientadora Adriana Marcantonio, por me acolher como um filho, abrindo as portas tanto de seu ambiente de trabalho como da sua casa, sem mesmo saber qual era a minha origem. Por ter me ensinando o verdadeiro sentido de ser mestre, e por ter sido um exemplo de humildade, dedicação e sabedoria. É um enorme prazer e uma honra ser seu orientado.

Ao meu co-orientador Guilherme Pimentel Lopes de Oliveira pelo grande aprendizado, orientação, paciência e oportunidades nestes anos de mestrado. Sem o seu apoio, incentivo e capacidade nosso trabalho não teria sido o mesmo. Obrigado pela confiança em mim depositada.

Ao Andrés pelo carinho e preocupação, obrigado por ter feito coisas por mim que só meus pais fariam.

Aos meus Irmãos: Rafinha, Brunão, Guilherme e João pelos conselhos, viagens, aulas de português, risadas, mas sobre tudo pela paciência para me aguentar. A sua amizade e ensinamentos me tornaram uma melhor pessoa. Obrigado por ter me permitido ser parte da sua vida.

Ao professor Elcio Marcantonio Júnior por cuidar de mim desde o primeiro dia que cheguei em Araraquara. Obrigado por se importar, pelas brincadeiras e por me mostrar os diferentes caminhos que podemos seguir.

Ao professor Francisco de Assis Mollo Júnior e sua família, pela preocupação, amizade e por sempre estar disposto a me ajudar.

Aos Professores: Roberto Barbeiro, Mario Verzola, Borelli, Joni Cirelli, José Eduardo Sampaio, Carlos Rossa e Pedro Souza pelos conhecimentos transmitidos, conselhos de vida, agradáveis conversas e amizade durante este período em Araraquara.



Aos meus amigos: Cássio, Nader, Luisinho, Gustavo, Lélis, Joao Paulo, Paulo, Fausto, Luís Antônio, Vinícius, Camila, Paulinha, Sâmara, Livia, Leslie, Mariana, Adriana, Fernanda, Susane, Daniel, Rafael, Luana, Felipe, Marcell, Fernando e Carol agradeço a amizade e momentos de descontração.

Aos Professores Ivan Bedoya e Germán Moreno que desde o equador sempre estiveram me apoiando.

A toda família Marcantonio e especialmente aos professores: Elcio, Rodolfo e Felipe pelo imenso conhecimento transmitido e por todo o carinho.

Aos funcionários do departamento de Periodontia, Zezé, Claudinha, Leandro, Regina Lucia, Suleima e Isabela. Obrigado pela disponibilidade, paciência e dedicação com as quais sempre me ajudaram.

Aos funcionários da Seção de Pós-graduação, por serem sempre pacientes e prestativos.

A todos os funcionários da Biblioteca pela atenção e revisão desta tese.

À Faculdade de Odontologia de Araraquara - UNESP, Representada pela diretora Prof<sup>a</sup>.Dr<sup>a</sup>. Andréia Affonso Barretto Montandon, vice diretora Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Elaine Maria Sgavioli Massucato e demais funcionários pelo suporte oferecido para o nosso aperfeiçoamento profissional.

Agradeço a todos que, direta ou indiretamente, colaboraram e tornaram possível a realização deste tr

Aroni MAT. Avaliação in vivo do efeitos do osso bovino desproteínizado revestido com estrôncio sobre o reparo ósseo [Dissertação de Mestrado]. Araraquara: Faculdade de Odontologia da UNESP; 2016.

## **RESUMO**

O objetivo deste estudo é avaliar o efeito do revestimento com estrôncio em duas concentrações sobre o potencial de reparo ósseo do osso bovino desproteínizado (DBB) em defeitos críticos de calvárias (DCC) de ratos. Material e métodos: Foram utilizadas 42 ratas que foram randomicamente divididas em 3 grupos (n=14) de acordo com o tipo de biomaterial utilizado para preencher os DCC: Grupo DBB-Osso bovino desproteínizado; Grupo DBB/Sr 1(140µM por g de DBB); Grupo DBB/Sr 2(700µM por g de DBB). Foram confeccionados dois defeitos ósseos circulares (Ø5mm) nos ossos parietais dos animais, sendo que um defeito foi preenchido com biomaterial e o outro foi mantido apenas com coágulo (controle negativo). Os animais foram submetidos a eutanásia após 15 e 60 dias do procedimento cirúrgico (n=7 animais/período). Os animais foram avaliados com relação ao volume do preenchimento do DCC com tecido reparado e o tamanho remanescente do DCC por meio de análise microtomográfica. A composição do tecido reparado e as características da cicatrização foram determinadas por meio de análise histométrica/descrição histológica, enquanto que a expressão das proteínas TGFβ1 e Osteocalcina (OCN) foi realizada por análise imuno-histoquímica. Os resultados demonstraram que o DBB/Sr2 induziu o maior fechamento e preenchimento do DCC que os outros grupos. O DBB/Sr1 e DBB/Sr2 apresentaram maior componente de tecido ósseo dentro do tecido reparado do que os DCC preenchidos com DBB no período de 60 dias. Adicionalmente, também foi verificado que o DBB/Sr1 e DBB/Sr2 induziram uma maior expressão de OCN. Com os resultados obtidos podemos concluir que a incorporação do Sr (700 µM) melhorou a qualidade do reparo ósseo induzido pela DBB.

**Palavras-Chave:** Estrôncio. Regeneração óssea. Substitutos ósseos.

Aroni MAT. In vivo evaluation of the effects of deproteinized bovine bone coated with strontium on bone repair [Dissertação de Mestrado]. Araraquara: Faculdade de Odontologia da UNESP; 2016.

## **ABSTRACT**

**Objective:** Evaluate the healing potential of deproteinized bovine bone (DBB) coated with strontium at two concentrations in critical defects of calvarial rats (DCC).

**Methods:** We used 42 rats that were divided randomly into 3 groups (n = 14) according to the type of biomaterial used to fill the DCC: Group DBB - Deproteinized bovine Bone; Group DBB / Sr 1 (140 $\mu$ M per g DBB); Group DBB / Sr 2 (700 $\mu$ M per g DBB).

Two circular bone defects ( $\varnothing$ 5mm) were prepared in the parietal bones of the animals and one defect was filled with biomaterial and the other was maintained empty (negative control). The animals were sacrificed after 15 and 60 days after surgery (n = 7 animals / period). The animals were evaluated according the filling volume of the DCC with the repair tissue and the residual size of the DCC by microtomográfica analysis.

The composition of the repaired tissue and healing characteristics were determined by Histometrical / histological description analysis, while the expression of TGF $\beta$ 1 and osteocalcin (OCN) were determined by immunohistochemical analysis. **Results:** The DBB / Sr2 induced the highest closing and filling of the DCC than the other groups. The DBB / Sr1 and DBB / Sr2 showed greater bone tissue section within the repaired tissue than DCC filled with DBB within 60 days. Additionally, it was also found that the DBB / Sr1 and DBB / Sr2 induced a higher expression of OCN. **Conclusion:** The addition of Sr (700 mM) improved the quality of bone healing induced by DBB.

**Keywords:** Strontium. Bone regeneration. Bone substitutes

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO.....</b>	<b>11</b>
<b>2 REVISÃO DA LITERATURA.....</b>	<b>13</b>
2.1 Estrôncio.....	13
2.2 Efeitos do Estrôncio no Osso.....	14
2.3 Estrôncio e Biomateriais.....	15
<b>3 OBJETIVO.....</b>	<b>19</b>
3.1 Objetivo Geral.....	19
3.2 Objetivos Específicos.....	19
3.3 Hipóteses.....	19
<b>4 MATERIAL E MÉTODO.....</b>	<b>20</b>
4.1 Distribuição dos animais e grupos.....	20
4.2 Obtenção do biomaterial revestido com estrôncio.....	21
4.3 Procedimento Cirúrgico.....	21
4.4 Avaliação por microtomografia computadorizada ( $\mu$ CT).....	22
4.5 Análise histométrica e descrição histológica.....	22
4.6 Análise Imuno-histoquímica.....	23
4.7 Análise estatística.....	24
<b>5 RESULTADO.....</b>	<b>25</b>
5.1 Micro CT.....	25
5.1.1 <i>Comprimento remanescente do defeito.....</i>	<i>25</i>
5.1.2 <i>Análise volumétrica.....</i>	<i>25</i>
5.2 Descrição histológica.....	27
5.2.1 <i>Análise histométrica.....</i>	<i>28</i>
5.3 Imuno-histoquímica.....	30
<b>6 DISCUSSÃO.....</b>	<b>32</b>
<b>7 CONCLUSÃO.....</b>	<b>35</b>
<b>REFERÊNCIAS.....</b>	<b>36</b>
<b>ANEXO A.....</b>	<b>43</b>

## 1 INTRODUÇÃO

A busca pela regeneração óssea tem sido objeto de estudo de muitas pesquisas<sup>17, 41, 54</sup> com o objetivo de buscar métodos para aumento de disponibilidade óssea necessária para a instalação de implantes. Isso se faz necessário pelo fato que a limitada disponibilidade óssea é um dos fatores mais importantes que impendem a instalação dos implantes dentários na posição adequada<sup>3</sup>.

Algumas abordagens tem sido descritas como alternativas para contornar a falta de disponibilidade óssea para instalação de implantes como a osteodistração<sup>6</sup>, utilização de implantes curtos<sup>27</sup>, elevação de seio maxilar<sup>40</sup> enxerto em bloco e a lateralização do nervo alveolar inferior<sup>32</sup>. Entretanto, apesar de relatos de bons resultados clínicos obtidos com essas técnicas, a utilização de biomateriais substitutos ósseos consiste no tratamento mais indicado e documentado para aumento de disponibilidade óssea, devido sua biocompatibilidade e fácil obtenção, evitando um procedimento cirúrgico adicional ao paciente, para a sua coleta<sup>39, 50, 63</sup>.

Dentre os biomateriais propostos para o aumento da disponibilidade óssea, o osso autógeno tem sido caracterizado como o biomaterial “padrão ouro” por apresentar todas as propriedades biológicas que permite a formação óssea<sup>63</sup>. Entretanto, a sua técnica tem várias limitações e complicações, como a morbidade do leito doador<sup>50</sup>, a limitação de quantidade de enxerto que pode ser obtido<sup>63</sup>, a reabsorção acelerada<sup>43</sup> e o maior tempo necessário para execução do procedimento cirúrgico<sup>50</sup>.

Uma das alternativas para a substituição do osso autógeno é a utilização do osso bovino desproteinizado (DBB), que é considerado um material biocompatível, osteocondutor, que não induz resposta imune local ou sistêmica<sup>64</sup>. Dentro do processo de fabricação existe uma esterilização física e química que elimina todas as proteínas presentes no tecido ósseo<sup>49</sup>, além disso apresenta cristalinidade e composição química semelhantes ao osso mineral poroso e natural, apresentando granulometria que varia de 250  $\mu\text{m}$  a 1.000  $\mu\text{m}$ <sup>30</sup>. Devido ao bons resultados tem sido indicado no aumento da disponibilidade óssea em diversas condições clínicas tais como elevação de seio maxilar<sup>43, 50</sup> e preservação de alvéolos pós-extração<sup>39</sup>. Além disso, estudos de acompanhamento longitudinal tem verificado altas taxas de sobrevivência e sucesso em implantes instalados em áreas enxertadas com o DBB<sup>34, 43</sup>. Visando melhorar o potencial biológico do DBB, novas alternativas tem sido propostas tais como a associação do DBB com fatores de crescimento e derivados de matriz de esmalte<sup>33, 35, 59,</sup>

O Plasma Rico em Plaquetas (PRP), por possuir alta concentração de fatores de crescimento, que agem na diferenciação, proliferação celular, quimiotaxia e angiogênese em áreas de reparo ósseo tem sido utilizado em combinação com DBB para induzir reparo e formação óssea em condições para elevação do seio maxilar e regeneração óssea<sup>24, 31</sup>. A utilização de proteínas de matriz de esmalte, que são produzidos a partir de bainha epitelial de Hertwig durante o desenvolvimento dos dentes desempenham um papel crítico na cementogênese, formação óssea, e regeneração periodontal<sup>25, 59</sup>. Comercialmente se encontra disponível como derivado da matriz do esmalte (DME), e tem sido utilizado em combinação com DBB para o tratamento de defeitos ósseos, esta associação tem um efeito positivo devido ao aumento da formação óssea e da proliferação de células ósseas imaturas<sup>59</sup>.

Outra abordagem que tem sido avaliada é o revestimento de biomateriais osteocondutores por sais metálicos que induzem a osteogênese<sup>60</sup>. Dentre estas substâncias, destaca-se a utilização do estrôncio que tem sido amplamente utilizado na forma de ranelato para tratamento de pacientes com osteoporose<sup>19, 38</sup> osteoartrites<sup>13</sup> e a artrite reumatoide<sup>42</sup> apresentando resultados positivos nessas aplicações. Como revestimento de biomateriais osteocondutores, o estrôncio já foi aplicado em biovidros<sup>52, 69</sup>, cerâmicas de cálcio-silicone<sup>71</sup>, enxerto homogêneo<sup>70</sup>, fosfato de cálcio<sup>37, 65</sup>, hidroxiapatita<sup>10, 67</sup> e superfícies de implantes de titânio<sup>1, 57</sup>. De uma forma geral, a utilização do revestimento com o estrôncio induziu maior formação de osso novo in vivo<sup>65, 67, 69, 71</sup> e maior potencial de osteogênese in vitro<sup>69, 71</sup>.

## **7 CONCLUSÃO**

Embora os resultados deste estudos serem em modelo animal, eles indicam que o estrôncio pode ser uma boa alternativa para ser incorporado em biomateriais tanto da área odontológica como da médica em tratamentos que visem acelerar a formação óssea sem interferir ou afetar a qualidade do tecido. Entretanto, esse estudo inicial indica uma boa perspectiva para a utilização clínica futura desse biomaterial.

**REFERÊNCIAS\***

1. Andersen OZ, Offermanns V, Sillassen M, Almtoft KP, Andersen IH, Sorensen S, et al. Accelerated bone ingrowth by local delivery of strontium from surface functionalized titanium implants. *Biomaterials*. 2013; 34(24): 5883-90.
2. Araujo MG, Lindhe J. Ridge preservation with the use of Bio-Oss collagen: A 6-month study in the dog. *Clin Oral Implants Res*. 2009; 20(5): 433-40.
3. Artzi Z, Tal H, Dayan D. Porous bovine bone mineral in healing of human extraction sockets. Part 1: histomorphometric evaluations at 9 months. *J Periodontol*. 2000; 71(6): 1015-23.
4. Balamurugan A, Balossier G, Torres P, Michel J, Ferreira JMF. Sol-gel synthesis and spectrometric structural evaluation of strontium substituted hydroxyapatite. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*. 2009; 29(3): 1006-9.
5. Baron R, Tsouderos Y. In vitro effects of S12911-2 on osteoclast function and bone marrow macrophage differentiation. *Eur J Pharmacol*. 2002; 450(1): 11-7.
6. Bianchi A, Felice P, Lizio G, Marchetti C. Alveolar distraction osteogenesis versus inlay bone grafting in posterior mandibular atrophy: a prospective study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2008; 105(3): 282-92.
7. Boanini E, Torricelli P, Fini M, Sima F, Serban N, Mihailescu IN, et al. Magnesium and strontium doped octacalcium phosphate thin films by matrix assisted pulsed laser evaporation. *J Inorg Biochem*. 2012; 107(1): 65-72.
8. Bowen HJM. Trace elements in biochemistry. New York: Academic Press; 1966. 241p.
9. Boyd AR, O'Kane C, Meenan BJ. Control of calcium phosphate thin film stoichiometry using multi-target sputter deposition. *Surf Coat Tech*. 2013; 233: 131-9.
10. Boyd AR, Rutledge L, Randolph LD, Mutreja I, Meenan BJ. The deposition of strontium-substituted hydroxyapatite coatings. *J Mater Sci Mater Med*. 2015; 26(2): 65.
11. Brennan TC, Rybchyn MS, Green W, Atwa S, Conigrave AD, Mason RS. Osteoblasts play key roles in the mechanisms of action of strontium ranelate. *Br J Pharmacol*. 2009; 157(7): 1291-300.
12. Brown EM. Is the calcium receptor a molecular target for the actions of strontium on bone? *Osteoporos Int*. 2003; 14 Suppl 3: 25-34.

\*De acordo com o Guia de Trabalhos Acadêmicos da FOAr, adaptado das Normas Vancouver. Disponível no site da Biblioteca: <http://www.foar.unesp.br/#biblioteca/manual>.



13. Bruyere O, Reginster JY, Bellamy N, Chapurlat R, Richette P, Cooper C, et al. Clinically meaningful effect of strontium ranelate on symptoms in knee osteoarthritis: a responder analysis. *Rheumatology (Oxford)*. 2014; 53(8): 1457-64.
14. Cabrera WE, Schrooten I, De Broe ME, D'Haese PC. Strontium and bone. *J Bone Miner Res*. 1999; 14(5): 661-8.
15. Cannata-Andía JB, Rodríguez-García M, Gómez-Alonso C. Mecanismo de acción del ranelato de estroncio. *Rev Osteoporos Metab Miner*. 2010; 2 Supl 1: S5-S9.
16. Carvalho PSP, Rosa AL, Bassi APF, Pereira LAVD. Biomateriais aplicados a implantodontia. *Implant News*. 2010; 7(3a-PBA): 56-65.
17. Castagna L, Polido WD, Soares LG, Tinoco EM. Tomographic evaluation of iliac crest bone grafting and the use of immediate temporary implants to the atrophic maxilla. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2013; 42(9): 1067-72.
18. Caverzasio J. Strontium ranelate promotes osteoblastic cell replication through at least two different mechanisms. *Bone*. 2008; 42(6): 1131-6.
19. Chavassieux P, Meunier PJ, Roux JP, Portero-Muzy N, Pierre M, Chapurlat R. Bone histomorphometry of transiliac paired bone biopsies after 6 or 12 months of treatment with oral strontium ranelate in 387 osteoporotic women: randomized comparison to alendronate. *J Bone Miner Res*. 2014; 29(3): 618-28.
20. Christoffersen J, Christoffersen MR, Kolthoff N, Barenholdt O. Effects of strontium ions on growth and dissolution of hydroxyapatite and on bone mineral detection. *Bone*. 1997; 20(1): 47-54.
21. Chung CJ, Long HY. Systematic strontium substitution in hydroxyapatite coatings on titanium via micro-arc treatment and their osteoblast/osteoclast responses. *Acta Biomater*. 2011; 7(11): 4081-7.
22. Cordaro L, Bosshardt DD, Palattella P, Rao W, Serino G, Chiapasco M. Maxillary sinus grafting with Bio-Oss or Straumann Bone Ceramic: histomorphometric results from a randomized controlled multicenter clinical trial. *Clin Oral Implants Res*. 2008; 19(8): 796-803.
23. Coulombe J, Faure H, Robin B, Ruat M. In vitro effects of strontium ranelate on the extracellular calcium-sensing receptor. *Biochem Biophys Res Commun*. 2004; 323(4): 1184-90.

24. DeNicolo PJ, Guyton MK, Cuenin MF, Hokett SD, Sharawy M, Borke J, et al. Histologic evaluation of osseous regeneration following combination therapy with platelet-rich plasma and Bio-Oss in a rat calvarial critical-size defect model. *J Oral Implantol*. 2015; 41(5): 543-9.
25. Donos N, Kostopoulos L, Tonetti M, Karring T, Lang NP. The effect of enamel matrix proteins and deproteinized bovine bone mineral on heterotopic bone formation. *Clin Oral Implants Res*. 2006; 17(4): 434-8.
26. Eisenberg E. The biological metabolism of strontium. In: Zipkin. *Biological Mineralization*. New York: John Wiley and Sons; 1973. p. 435–442.
27. Esposito M, Barausse C, Pistilli R, Sammartino G, Grandi G, Felice P. Short implants versus bone augmentation for placing longer implants in atrophic maxillae: one-year post-loading results of a pilot randomised controlled trial. *Eur J Oral Implantol*. 2015; 8(3): 257-68.
28. Faria MA, Villa N, Carbonel AAF, Simões RS, Hadad S, Faraco FN. Histological analysis of surgically injured rabbit mandibles treated topically with strontium chloride. *Rev Gaúcha Odontol (Online)*. 2010; 58(4): 487-90.
29. Fielding GA, Roy M, Bandyopadhyay A, Bose S. Antibacterial and biological characteristics of silver containing and strontium doped plasma sprayed hydroxyapatite coatings. *Acta Biomater*. 2012; 8(8): 3144-52.
30. Froum SJ, Wallace SS, Cho SC, Elian N, Tarnow DP. Histomorphometric comparison of a biphasic bone ceramic to anorganic bovine bone for sinus augmentation: 6- to 8-month postsurgical assessment of vital bone formation. A pilot study. *Int J Periodontics Restorative Dent*. 2008; 28(3): 273-81.
31. Galindo-Moreno P, Avila G, Fernandez-Barbero JE, Aguilar M, Sanchez-Fernandez E, Cutando A, et al. Evaluation of sinus floor elevation using a composite bone graft mixture. *Clin Oral Implants Res*. 2007; 18(3): 376-82.
32. Hashemi HM. Neurosensory function following mandibular nerve lateralization for placement of implants. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2010; 39(5): 452-6.
33. Huh JB, Yang JJ, Choi KH, Bae JH, Lee JY, Kim SE, et al. Effect of rhBMP-2 immobilized anorganic bovine bone matrix on bone regeneration. *Int J Mol Sci*. 2015; 16(7): 16034-52.

34. Hurzeler MB, Kirsch A, Ackermann KL, Quinones CR. Reconstruction of the severely resorbed maxilla with dental implants in the augmented maxillary sinus: a 5-year clinical investigation. *Int J Oral Maxillofac Implants*. 1996; 11(4): 466-75.
35. Jensen T, Schou S, Gundersen HJ, Forman JL, Terheyden H, Holmstrup P. Bone-to-implant contact after maxillary sinus floor augmentation with Bio-Oss and autogenous bone in different ratios in mini pigs. *Clin Oral Implants Res*. 2013; 24(6): 635-44.
36. Johnson AR. The influence of strontium on characteristic factors of bone. *Calcif Tissue Res*. 1973; 11(3): 215-21.
37. Kang P, Xie X, Tan Z, Yang J, Shen B, Zhou Z, et al. Repairing defect and preventing collapse of femoral head in a steroid-induced osteonecrotic of femoral head animal model using strontium-doped calcium polyphosphate combined BM-MNCs. *J Mater Sci Mater Med*. 2015; 26(2): 80.
38. Kaufman JM, Audran M, Bianchi G, Braga V, Diaz-Curiel M, Francis RM, et al. Efficacy and safety of strontium ranelate in the treatment of osteoporosis in men. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013; 98(2): 592-601.
39. Kotsakis GA, Salama M, Chrepa V, Hinrichs JE, Gaillard P. A randomized, blinded, controlled clinical study of particulate anorganic bovine bone mineral and calcium phosphosilicate putty bone substitutes for socket preservation. *Int J Oral Maxillofac Implants*. 2014; 29(1): 141-51.
40. Kuchler U, Chappuis V, Bornstein MM, Siewczyk M, Gruber R, Maestre L, et al. Development of implant stability quotient values of implants placed with simultaneous sinus floor elevation - results of a prospective study with 109 implants. *Clin Oral Implants Res*. 2016; 00: 1-7. doi: 10.1111/clr.12768.
41. Laino L, Iezzi G, Piattelli A, Lo Muzio L, Cicciu M. Vertical ridge augmentation of the atrophic posterior mandible with sandwich technique: bone block from the chin area versus corticocancellous bone block allograft: clinical and histological prospective randomized controlled study. *Biomed Res Int*. 2014; 2014: 982104.
42. Liu AL, Shen PW, Chen PJ. Strontium ranelate in fracture healing and joint pain improvement in a rheumatoid arthritis patient. *Clin Cases Miner Bone Metab*. 2013; 10(3): 206-9.

43. Lutz R, Berger-Fink S, Stockmann P, Neukam FW, Schlegel KA. Sinus floor augmentation with autogenous bone vs. a bovine-derived xenograft: a 5-year retrospective study. *Clin Oral Implants Res.* 2015; 26(6): 644-8.
44. Marie PJ, Hott M, Modrowski D, De Pollak C, Guillemain J, Deloffre P, et al. An uncoupling agent containing strontium prevents bone loss by depressing bone resorption and maintaining bone formation in estrogen-deficient rats. *J Bone Miner Res.* 1993; 8(5): 607-15.
45. Mason B, Moore CB. *Principles of geochemistry.* 4th ed. New York: John Wiley and Sons; 1982. 344 p.
46. Matsumoto A. Effect of strontium on the epiphyseal cartilage plate of rat tibiae-histological and radiographic studies. *Jpn J Pharmacol.* 1976; 26(6): 675-81.
47. Mattar AG, Siegel BA. Bone tracers: radionuclide imaging and related techniques. In: Simmons DJ, Kusrin AS. *Skeletal research: an experimental approach.* New York: Academic Press; 1979. p. 455–486.
48. McCaslin Jr FE, Janes JM. The effect of strontium lactate in the treatment of osteoporosis. *Proc Staff Meet Mayo Clin.* 1959; 34: 329-34.
49. Mellonig JT. Human histologic evaluation of a bovine-derived bone xenograft in the treatment of periodontal osseous defects. *Int J Periodontics Restorative Dent.* 2000; 20(1): 19-29.
50. Merli M, Moscatelli M, Mariotti G, Rotundo R, Nieri M. Autogenous bone versus deproteinised bovine bone matrix in 1-stage lateral sinus floor elevation in the severely atrophied maxilla: a randomised controlled trial. *Eur J Oral Implantol.* 2013; 6(1): 27-37.
51. Nagata MJ, Furlaneto FA, Moretti AJ, Bouquot JE, Ahn CW, Messori MR, et al. Bone healing in critical-size defects treated with new bioactive glass/calcium sulfate: a histologic and histometric study in rat calvaria. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater.* 2010; 95(2): 269-75.
52. Newman SD, Lotfibakhshaiesh N, O'Donnell M, Walboomers XF, Horwood N, Jansen JA, et al. Enhanced osseous implant fixation with strontium-substituted bioactive glass coating. *Tissue Eng Part A.* 2014; 20(13-14): 1850-7.
53. Nielsen SP. The biological role of strontium. *Bone.* 2004; 35(3): 583-8.

54. Nogami S, Yamauchi K, Shiiba S, Kataoka Y, Hirayama B, Takahashi T. Evaluation of the treatment modalities for neurosensory disturbances of the inferior alveolar nerve following retromolar bone harvesting for bone augmentation. *Pain Med.* 2015; 16(3): 501-12.
55. O'Sullivan C, O'Hare P, O'Leary ND, Crean AM, Ryan K, Dobson AD, et al. Deposition of substituted apatites with anticolonizing properties onto titanium surfaces using a novel blasting process. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater.* 2010; 95(1): 141-9.
56. Ozeki K, Hoshino T, Aoki H, Masuzawa T. Phase composition of sputtered film from a mixture target of hydroxyapatite and strontium-apatite. *J Mater Sci Technol.* 2013; 29(1): 1-6.
57. Park JW, Kim YJ, Jang JH. Enhanced osteoblast response to hydrophilic strontium and/or phosphate ions-incorporated titanium oxide surfaces. *Clin Oral Implants Res.* 2010; 21(4): 398-408.
58. Peng S, Zhou G, Luk KD, Cheung KM, Li Z, Lam WM, et al. Strontium promotes osteogenic differentiation of mesenchymal stem cells through the Ras/MAPK signaling pathway. *Cell Physiol Biochem.* 2009; 23(1-3): 165-74.
59. Shahriari S, Houshmand B, Razavian H, Khazaei S, Abbas FM. Effect of the combination of enamel matrix derivatives and deproteinized bovine bone materials on bone formation in rabbits calvarial defects. *Dent Res J (Isfahan).* 2012; 9(4): 422-6.
60. Shepherd JH, Shepherd DV, Best SM. Substituted hydroxyapatites for bone repair. *J Mater Sci Mater Med.* 2012; 23(10): 2335-47.
61. Shorr E, Carter AC. The usefulness of strontium as an adjuvant to calcium in the remineralization of the skeleton in man. *Bull Hosp Joint Dis.* 1952; 13(1): 59-66.
62. Skoryna SC. Metabolic aspects of the pharmacologic use of trace elements in human subjects with specific reference to stable strontium. *Trace Subst Environ Health.* 1984; 18: 3-23.
63. Spin-Neto R, Stavropoulos A, Coletti FL, Pereira LA, Marcantonio E, Jr., Wenzel A. Remodeling of cortical and corticocancellous fresh-frozen allogeneic block bone grafts: a radiographic and histomorphometric comparison to autologous bone grafts. *Clin Oral Implants Res.* 2015; 26(7): 747-52.

64. Su-Gwan K, Hak-Kyun K, Sung-Chul L. Combined implantation of particulate dentine, plaster of Paris, and a bone xenograft (Bio-Oss) for bone regeneration in rats. *J Craniomaxillofac Surg.* 2001; 29(5): 282-8.
65. Thormann U, Ray S, Sommer U, Elkhassawna T, Rehling T, Hundgeburth M, et al. Bone formation induced by strontium modified calcium phosphate cement in critical-size metaphyseal fracture defects in ovariectomized rats. *Biomaterials.* 2013; 34(34): 8589-98.
66. Torres J, Tamimi F, Martinez PP, Alkhraisat MH, Linares R, Hernandez G, et al. Effect of platelet-rich plasma on sinus lifting: a randomized-controlled clinical trial. *J Clin Periodontol.* 2009; 36(8): 677-87.
67. Valiense H, Barreto M, Resende RF, Alves AT, Rossi AM, Mavropoulos E, et al. In vitro and in vivo evaluation of strontium-containing nanostructured carbonated hydroxyapatite/sodium alginate for sinus lift in rabbits. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater.* 2016; 104(2): 274-82.
68. Wei L, Ke J, Prasadam I, Miron RJ, Lin S, Xiao Y, et al. A comparative study of Sr-incorporated mesoporous bioactive glass scaffolds for regeneration of osteopenic bone defects. *Osteoporos Int.* 2014; 25(8): 2089-96.
69. Zhao S, Zhang J, Zhu M, Zhang Y, Liu Z, Tao C, et al. Three-dimensional printed strontium-containing mesoporous bioactive glass scaffolds for repairing rat critical-sized calvarial defects. *Acta Biomater.* 2015; 12: 270-80.
70. Zhao Y, Guo D, Hou S, Zhong H, Yan J, Zhang C, et al. Porous allograft bone scaffolds: doping with strontium. *PLoS One.* 2013; 8(7): e69339.
71. Zreiqat H, Ramaswamy Y, Wu C, Paschalidis A, Lu Z, James B, et al. The incorporation of strontium and zinc into a calcium-silicon ceramic for bone tissue engineering. *Biomaterials.* 2010; 31(12): 3175-84.

Não autorizo a reprodução deste trabalho até Março/2018

(Direitos de publicação reservados ao autor)

Araraquara, 23 de Março de 2016

MAURICIO ANDRES TINAJERO ARONI