DANIELA DA SILVA FEITOSA

INFLUÊNCIA DOS HORMÔNIOS TIREOIDIANOS NO REPARO ÓSSEO AO REDOR DE IMPLANTES DE TITÂNIO: ESTUDO HISTOMÉTRICO EM RATOS.

Dissertação apresentada à Faculdade de Odontologia de Piracicaba, da Universidade Estadual de Campinas, para obtenção do título de mestre em Clínica Odontológica, Área de Periodontia.

Orientador: Prof. Dr. Sérgio de Toledo
Co-orientador: Prof. Dr. Antonio Wilson Sallum

PIRACICABA

2007

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA
BIBLIOTECA DA FACULDADE DE ODONTOLOGIA DE PIRACICABA
Bibliotecário: Marilene Girello – CRB-8ª. / 6159

F329i

Feitosa, Daniela da Silva.
Influência dos hormônios tireoidianos no reparo ósseo ao redor de implantes de titânio: estudo histométrico em ratos. / Daniela da Silva Feitosa. -- Piracicaba, SP : [s.n.], 2007.

Orientadores: Sérgio de Toledo, Antonio Wilson Sallum.
Dissertação (Mestrado) – Universidade Estadual de Campinas, Faculdade de Odontologia de Piracicaba.

1. Periodontia. 2. Tireóide. 3. Titânio. I. Toledo, Sérgio de. II. Sallum, Antonio Wilson. III. Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Odontologia de Piracicaba. IV. Título.

(mg/fop)

Título em Inglês: Influence of thyroid hormones on bone healing around titanium implants: a histometric study in rats
Palavras-chave em Inglês (Keywords): 1. Periodontics. 2. Thyroid. 3. Titanium
Área de Concentração: Periodontia
Titulação: Mestre em Clínica Odontológica
Banca Examinadora: Sérgio de Toledo, Bruno César de Vasconcelos Gurgel, Giuseppe Alexandre Romito
Data da Defesa: 27-02-2007
Programa de Pós-Graduação: Clínica Odontológica

UNICAMP

UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS
FACULDADE DE ODONTOLOGIA DE PIRACICABA

A Comissão Julgadora dos trabalhos de Defesa de Dissertação de MESTRADO, em sessão pública realizada em 27 de Fevereiro de 2007, considerou a candidata DANIELA DA SILVA FEITOSA aprovada.

PROF. DR. SÉRGIO DE TOLEDO

PROF. DR. BRUNO CÉSAR DE VASCONCELOS GURGEL

PROF. DR. GIUSEPPE ALEXANDRE ROMITO

DEDICATÓRIA

À minha mãe, Socorro, pelo amor e dedicação. Pelo grande exemplo de força e de vida que representa para mim.

AGRADECIMENTOS

Ao Excelentíssimo Senhor Prof. Dr. José Tadeu Jorge, magnífico reitor da Universidade Estadual de Campinas.

À Faculdade de Odontologia de Piracicaba - Unicamp na pessoa do seu diretor, Prof. Dr. Francisco Haiter Neto e Diretor Associado, Prof. Dr. Marcelo de Castro Meneghim.

Ao Prof. Dr. Mário Alexandre Coelho Sinhoreti, coordenador geral dos cursos de pós-graduação da FOP/UNICAMP.

À Profª. Drª. Renata Cunha Matheus Rodrigues Garcia, coordenadora do curso de pós-graduação em Clínica Odontológica da FOP/UNICAMP.

Ao Prof. Dr. Marcelo Ferraz Mesquita, chefe do Departamento de Prótese e Periodontia.

À CAPES, pelo incentivo financeiro na concessão da bolsa de estudo.

Ao Prof. Dr. Sérgio de Toledo, meu orientador, por ter me recebido e depositado em mim tanta confiança! Pelo exemplo de conduta profissional e pessoal, no qual tento me espelhar. Por quem tenho grande admiração, respeito e carinho.

Ao Prof. Dr. Antônio Wilson Sallum, por nos contagiar com seu entusiasmo pela vida acadêmica e pela generosidade em compartilhar toda sua experiência. Pelo constante incentivo e confiança.

Ao Prof. Dr. Enilson Antonio Sallum, pelo exemplo de profissionalismo e ética. Por me incentivar a trabalhar de maneira autônoma e construir uma vida acadêmica consistente.

Ao Prof. Dr. Francisco Humberto Nociti Júnior, Chico, pelo incentivo e participação neste trabalho. Por me estimular a sempre tentar ultrapassar meus limites, por sua característica questionadora e desafiadora que tanto tem me ajudado a crescer. Pelo exemplo de dedicação ao trabalho e à pesquisa que representa.

Ao Prof. Dr. Marcio Zaffalon Casati, por quem tenho grande admiração, pela atenção e cuidado sempre dispensados e pela contribuição na avaliação deste trabalho.

Às Prof[as]. Dr[as]. Fernanda Klein Marcondes e Cinthia Pereira Machado Tabchoury por aceitarem prontamente o convite para comporem a banca de qualificação desta dissertação e pelas sugestões oferecidas.

À Prof[a]. Dr[a]. Gláucia Ambrosano pela importante ajuda na realização da estatística.

À Eliete, por estar sempre disposta a ajudar, a esclarecer minhas dúvidas e solucionar meus problemas, pela simpatia e carinho com que sempre me atende.

À Mari, com quem divido este trabalho, pois sem sua indispensável ajuda no laboratório, ele não existiria. Por tornar o meu trabalho mais leve e divertido e fazer com que as horas passassem mais rápido com as nossas conversas.

À Dona Cida, à Rosângela e à Rosa, secretárias da clínica de pós-graduação, que sempre me ajudaram durante as atividades clínicas.

A Wanderley, Fábio e Flor, funcionários do biotério, pelos cuidados com os animais e com todos os passos para execução deste trabalho.

Aos colegas de turma, Bia, Fabrícia, Fernanda, Kamille, Liana, Mauro, Renato, Thais e Wagner. Por uma convivência tranqüila, alegre e marcada por grande companheirismo. Com cada um aprendi um pouquinho, com cada experiência, cada personalidade, cada conversa, cada ajuda... Espero que continuemos assim!

Aos amigos do doutorado Bruno Benatti, Cléverson de Oliveira, Daiane Peruzzo, Érica Ribeiro, Gabriela da Cruz, Marcelo Carvalho, Roberta Tunes, Sandro Souza e Saulo dos Santos pelo exemplo, companheirismo e generosidade.

Aos amigos da pós-graduação em periodontia que participaram e tanto me ajudaram em meus primeiros dias aqui, Pat e Bruno, com grande saudade, pois sua alegria e companheirismo são sempre lembrados...

À Allyne, Regiane, Lóci e Fikriye, grandes amigas que conquistei aqui, para quem não tenho palavras, pois sei que posso sempre contar com elas e que nossa relação não se restringe à Faculdade.

À Fer, pela doçura e ser sempre prestativa, pelas conversas e opiniões, pela sua amizade.

À Bia, que participou de cada etapa deste trabalho como se fosse dela, na verdade é, pois não aconteceria sem a sua grande ajuda. Mas não só por isso, por ser minha vizinha, amiga e até companheira no Natal...Por estar sempre ao meu lado.

Ao Renato, por ser meu irmãozinho desde o início, por toda a ajuda... Admiro-o pela generosidade e vontade de aprender. Tenho certeza que este período foi só o começo de uma verdadeira relação de amizade.

A todos aqueles que me incentivaram e participaram da minha vida profissional antes da pós-graduação, Sérgio Martorelli, Antonio Vildes, Cinthia Gusmão, Silvinha, Lourdes Florio, Rodrigo Veras, Sílvia Jamelli. Espero que possa retribuir toda a confiança depositada em mim.

À Prof^{a}. Dr^{a}. Estela Gusmão, por contribuir no direcionamento da minha vida profissional, talvez o seu exemplo tenha sido o maior incentivo à minha vontade de seguir a vida acadêmica. Pela grande amizade.

À Renata Cimões, por ter sido a minha maior torcedora, por depositar tanta confiança em mim, embora eu não mereça, por me acompanhar sempre e ser tão presente, desde a época em que éramos dupla de especialização.

Às incríveis amigas que conquistei durante a vida, minha segunda família, Renata, Luciana, Anna, Andréia, Shynaide e Carmen. Por dividir comigo todas as conquistas e todos os problemas. Tenho muita sorte por ter encontrado vocês no meu caminho.

Ao Mauro, que foi minha maior surpresa e está sendo o meu maior aprendizado! Por estar sempre ao meu lado, me incentivando e me ajudando. Por se dedicar a mim com tanto carinho. Obrigada por tornar meus dias melhores e muito mais felizes.

À minha família... quanto maior o amor, mais difícil é expressá-lo em palavras. Eu sou um resultado, talvez não à altura, mas um resultado de vocês. Obrigada pela construção da minha personalidade e por me dar suporte durante toda a vida.

A todos que contribuíram com este trabalho e com a minha trajetória antes dele.

Meus sinceros agradecimentos...

"Não descobriremos terras novas se
não nos atrevermos a perder de vista
a margem durante longo tempo."

André Guide

RESUMO

O objetivo do presente estudo foi avaliar, histometricamente, a influência de disfunções tireoidianas, hiper e hipotireoidismo, sobre o reparo ósseo ao redor de implantes de titânio inseridos em tíbias de ratos. Foram utilizados 42 ratos Wistar machos aleatoriamente divididos em 3 grupos experimentais: grupo 1 (n=15) - hipertireoidismo (800 mcg de L-tiroxina sódica e 180 mcg de triiodotironina sódica / 1000 ml de água); grupo 2 (n=14) - controle; grupo 3 (n=13) - hipotireoidismo (1000 mg de propiltiouracil / 1000ml de água). Após 98 dias da administração das soluções, a constatação das alterações dos níveis hormonais foi obtida por meio de análise sérica e os implantes foram colocados em uma tíbia por animal. O reparo foi avaliado sessenta dias após o procedimento cirúrgico. Os ratos foram sacrificados e obtidas secções não-descalcificadas. Os parâmetros histométricos, avaliados separadamente na região cortical (zona A) e medular (zona B), foram: porcentagem de osso numa região de 500μm adjacente ao implante (AO), porcentagem de preenchimento ósseo dentro das roscas (PR) e porcentagem de contato direto osso-implante (CD). Os dados coletados foram analisados estatisticamente utilizando a análise de variância ANOVA monofatorial e o teste Tukey (α=5%). Na zona A, observou-se redução do reparo ósseo com a diminuição dos níveis de T_3 e T_4. Houve redução significante em AO no grupo 3 (93,74±2,70) em relação ao grupo 2 (95,93±1,90). Para PR, os valores foram 78,72±3,88 no grupo 1, 71,92±5,12 no grupo 2 e 65,60±8,76 no grupo 3, estatisticamente diferentes entre si. Para CD, diferença significante foi observada entre os grupos 1 e 3, apresentando respectivamente, 20,76±9,3 e 12,28±9,04. No osso medular, não houve diferenças estatisticamente significantes entre os grupos em nenhum dos parâmetros avaliados. Portanto, dentro dos limites deste estudo, as disfunções tireoidianas, hiper e hipoireoidismo, influenciaram o reparo do osso cortical ao redor de implantes de titânio inseridos em tíbias de ratos.

PALAVRAS-CHAVE: disfunções da tireóide, implantes de titânio, reparo ósseo.

ABSTRACT

The aim of this study was to evaluate, by histometric analysis, the influence of thyroid dysfunctions, hyper and hypothyroidism, on bone healing around titanium implants inserted in rats. Forty-two male Wistar rats were randomly assigned to one of three groups: group 1 (n=15) - hyperthyroidism (800 mcg of sodium L-thyroxine and 180 mcg of sodium triiodothyronine / 1000 ml of water); group 2 (n=14) - control; group 3 (n=13) - hypothyroidism (1000 mg propyllthiouracil / 1000ml of water). Ninety eight days after solutions administration, serum analyses confirmed hormone levels differences and single screw-shaped titanium implants were placed in rat tibiae. Bone healing was evaluated sixty days after surgical procedure. The animals were sacrificed and undecalcified sections from tibiaes with implants were obtained. Percentage of bone in a 500μm-wide zone lateral to the implant (BA), percentage of bone filling within the limits of the implant threads (BF) and percentage of bone-to-implant contact (BIC) were obtained and arranged separately for the cortical (Zone A) and cancellous bone (Zone B). The data were statistically analysed using one-way ANOVA and Tukey's test (alpha=5%). In Zone A, intergroup analyses revealed a tendency for reduction in bone repair while hormone levels decreased. There was a statistical reduction in BA in group 3 (93.74±2.70) compared to group 2 (95.93±1.90). T_3 and T_4 significantly affected BF, showing 78.72±3.88, 71.92±5.12 and 65.60±8.76, for groups 1, 2 e 3, respectively. Differences were also found in BIC, between groups 1(20.76±9.3) and 3 (12.28±9.04). In addition, no differences were observed with respect to Zone B, in any parameter. Therefore, within the limits of the present investigation, thyroid dysfunctions may influence cortical bone repair around titanium implants placed in rats.

KEY WORDS: Thyroid dysfunctions, titanium implants, bone repair.

SUMÁRIO

1 *INTRODUÇÃO*----------1
2 *REVISÃO DA LITERATURA*----------3
2.1 GLÂNDULA TIREÓIDE: LOCALIZAÇÃO E FUNÇÕES----------3
2.2 DISFUNÇÕES DA GLÂNDULA TIREÓIDE----------4
2.2.1 Hipertireoidismo ou tirotoxicose ----------4
2.2.2 Hipotireoidismo----------5
2.2.3 Outras disfunções----------6
2.3 HORMÔNIOS TIREOIDIANOS E REMODELAÇÃO ÓSSEA----------6
2.4 IMPLANTES DENTAIS DE TITÂNIO----------10
2.5 ETIOLOGIA DO INSUCESSO DOS IMPLANTES----------12
2.6 FATORES SISTÊMICOS E IMPLANTES DENTAIS: ESTUDOS *in vivo*-----14
3 *PROPOSIÇÃO*----------18
4 *MATERIAL E MÉTODOS*----------19
4.1 SELEÇÃO DOS ANIMAIS----------19
4.2 DELINEAMENTO DO ESTUDO----------19
4.2.1 Constituição dos grupos----------19
4.2.2 Desenho do estudo----------20
4.3 PROCEDIMENTOS EM SEQUÊNCIA CRONOLÓGICA----------21
4.3.1 Dia 0 – Início da indução de alterações tireoidianas----------21
4.3.2 Dia 90 – Coleta sanguínea e análise sérica----------21
4.3.3 Dia 98 – Colocação dos implantes----------22
4.3.4 Dia 128 – Sacrifício dos animais----------24
4.4 PROCESSAMENTO HISTOLÓGICO----------24
4.5 ANÁLISE HISTOMÉTRICA----------25
4.6 ANÁLISE ESTATÍSTICA----------28
5 *RESULTADOS*----------29
5.1 OBSERVAÇÕES CLÍNICAS----------29
5.2 ANÁLISE SÉRICA----------30

5.3 ANÁLISE HISTOMÉTRICA----------30
5.3.1 Porcentagem de osso na região adjacente ao implante na cortical (AOA)----------31
5.3.2 Porcentagem de osso na região adjacente ao implante na medular (AOB)----------31
5.3.3 Porcentagem de preenchimento ósseo dentro das roscas na cortical (PRA)----------32
5.3.4 Porcentagem de preenchimento ósseo dentro das roscas na medular (PRB)----------33
5.3.5 Porcentagem de contato direto osso-implante na cortical (CDA)------33
5.3.6 Porcentagem de contato direto osso-implante na medular (CDB)----34
6 *DISCUSSÃO*----------36
7 *CONCLUSÃO*----------43
REFERÊNCIAS----------44
ANEXO----------58

1 INTRODUÇÃO

O tratamento do edentulismo total ou parcial com implantes tem se mostrado um procedimento previsível para a maioria dos pacientes, desempenhando um papel significativo na reabilitação oral (Beikler & Flemmig, 2003). Pacientes saudáveis mostram taxas de sucesso de até 99%, após quinze anos de acompanhamento, para implantes colocados em regiões anatômicas favoráveis (Lindquist *et al.,* 1996). Entretanto, especialmente durante o período inicial de reparo, alterações sistêmicas capazes de quebrar o equilíbrio entre formação e reabsorção ósseas poderiam representar um fator de risco para a osseointegração (Cooper, 2000, Van Steenberghe, 2000). Portanto, o papel de fatores sistêmicos na obtenção de uma íntima interface osso-implante ou da sua manutenção ao longo do tempo tem sido amplamente questionado. Uma melhor compreensão destes processos de doença e suas implicações no reparo ósseo poderiam facilitar o planejamento e o prognóstico no tratamento com implantes dentais.

O osso é um tecido dinâmico, em constante renovação, e sua integridade depende do equilíbrio entre os processos anabólicos (aposição) e catabólicos (reabsorção), de sorte que a perda deste equilíbrio altera a matriz e a mineralização ósseas (Raisz, 1999). Na saúde, estes processos estão relacionados com complexos eventos biomecânicos locais (carga mecânica) e sistêmicos (ação de citocinas, fatores de crescimento e hormônios) (Bland, 2000, Takayanagi, 2005). Entre os hormônios, o paratormônio (PTH), o 1,25 diidroxicolecalciferol e a calcitonina são os principais reguladores da homeostasia mineral. Já o estrógeno, a triiodotironina (T_3) e a tiroxina (T_4) influenciam o metabolismo ósseo, controlando, de forma diferenciada, a reabsorção e a aposição ósseas (Serakides *et al*., 2004).

Os hormônios T_3 e T_4 são produzidos pela glândula tireóide e controlam o metabolismo basal, além de desempenharem importante papel no desenvolvimento do osso normal. Contudo, a tireóide pode apresentar disfunções,

caracterizadas pelo aumento ou diminuição na secreção de seus hormônios, denominadas, respectivamente, de hiper e hipotireoidismo (Costanzo, 1999, Berne & Levy, 2000, Douglas, 2002, Guyton & Hall, 2002, Silverthorn *et al.*, 2003, Vander *et al.*, 2004, Little, 2006a,b). A relação entre disfunção tireoidiana e perda óssea foi descrita pela primeira vez, há mais de cem anos, por Von Recklingausen (1891). Atividade aumentada de osteoblastos e osteoclastos, no hipertireoidismo, leva a um aumento no *turnover* ósseo, o qual pode resultar em osteoporose. O hipotireoidismo, por sua vez, é associado com *turnover* ósseo reduzido e osteoesclerose, resultando em redução do crescimento e anormalidades esqueléticas (Bland, 2000). Alterações na morfologia óssea após indução de hiper e hipotireoidismo em ratos foram confirmadas por Balena *et al*. (1993), Allain *et al*. (1995) e Serakides *et al.* (2004), uma vez que este modelo permite isolar as alterações tireoidianas como variáveis únicas e é facilmente reproduzido.

Ekfeldt *et al.* (2001) e Van Steenberghe *et al.* (2002) tentaram relacionar as disfunções hormonais envolvendo a glândula tireóide, assim como osteoporose e *diabetes mellitus* como fatores que afetam as taxas de sucesso no tratamento com implantes. Apesar da constatação de que os hormônios tireoidianos são requeridos para um *turnover* ósseo normal e da freqüente discussão acerca da influência de doenças do metabolismo ósseo no sucesso do tratamento com implantes osseointegrados, não há, na literatura, relatos que mostrem o reparo após tratamento com implantes dentais de titânio diante de alterações funcionais da glândula tireóide. Portanto, o objetivo do presente estudo consistiu na avaliação da influência de disfunções tireoidianas, hiper e hipotireoidismo, sobre o reparo ósseo ao redor de implantes inseridos em tíbias de ratos.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 GLÂNDULA TIREÓIDE: LOCALIZAÇÃO E FUNÇÕES

A glândula tireóide localiza-se imediatamente abaixo da laringe, bilateral e anteriormente à traquéia, pesando 15 a 20 g no adulto. Consiste de dois lóbulos laterais, unidos por um istmo, e alguns indivíduos apresentam uma porção superior de tecido glandular, o lóbulo piramidal. O tecido glandular é formado por folículos fechados preenchidos por substância secretora, denominada colóide, e revestido por células epiteliais cubóides, que secretam seu material para o interior do folículo. O principal componente do colóide é a glicoproteína tireoglobulina, que contém um aminoácido denominado tirosina. A tireóide secreta 3 hormônios: T_3, T_4 e calcitonina. T_3 e T_4 são produzidos pela ligação do iodo oxidado à tirosina e afetam os processos metabólicos no corpo, além de estarem envolvidos com o consumo de oxigênio. A calcitonina, por sua vez, está envolvida, em conjunto com o PTH e a vitamina D, na regulação dos níveis séricos de cálcio e fósforo e na remodelação esquelética (Berne & Levy, 1998, Costanzo, 1999, Douglas, 2002, Guyton & Hall, 2002, Silverthorn *et al.*, 2003, Vander *et al.*, 2004).

Cerca de 93% dos hormônios metabolicamente ativos secretados pela glândula tireóide consistem em T_4, enquanto aproximadamente 7% são representados por T_3. Entretanto, quase toda T_4 é finalmente convertida em T_3 nos tecidos alvo, de modo que ambos os hormônios são funcionalmente importantes. As funções destes hormônios são qualitativamente as mesmas, porém diferem quanto à rapidez e à intensidade de ação. T_3 é cerca de quatro vezes mais potente do que T_4, porém é encontrada, no sangue circulante, em quantidades muito menores e persiste por tempo muito mais curto do que T_4 (Berne & Levy, 1998, Costanzo, 1999, Douglas, 2002, Guyton & Hall, 2002, Silverthorn *et al.*, 2003, Vander *et al.*, 2004).

A secreção da glândula tireóide está sob o controle do hormônio da adenohipófise, a tireotrofina, também conhecida como hormônio estimulante da

tireóide (TSH). A secreção de TSH é influenciada sucessivamente pelo hormônio liberador de tireotrofina (TRH), proveniente do hipotálamo. Os hormônios da tireóide normalmente atuam como um sinal de retroalimentação negativa, cujo efeito visa a manutenção praticamente constante dos hormônios tireoidianos livres nos líquidos corporais circulantes (Berne & Levy, 1998, Costanzo, 1999, Douglas, 2002, Guyton & Hall, 2002, Silverthorn *et al*., 2003, Vander *et al*., 2004).

2.2 DISFUNÇÕES DA GLÂNDULA TIREÓIDE

As funções tireoidianas podem variar quanto ao volume de hormônios secretados, caracterizando as seguintes alterações patológicas (LITTLE, 2006a,b,c):

2.2.1 Hipertireoidismo ou tirotoxicose

Refere-se ao excesso de T_3 e T_4 no sangue. Este excesso pode ser causado por tecido tireoidiano ectópico, Doença de Graves, bócio multinodular, adenoma tireoidiano, tireoidite subaguda, ingestão do hormônio tireoidiano (tirotoxicose *factitia*), doença envolvendo a porção anterior da glândula ptuitária ou iatrogênica (overdose do hormônio) (O'Hanlon *et al*., 2004).

Weetman (2000) encontraram uma prevalência de 25 a 30 casos de hipertireoidismo para 10000 mulheres e uma incidência de três casos para mil mulheres por ano, na Inglaterra. Bjoro *et al.* (2000) constataram hipertireoidismo, por meio de análises séricas, em 0,6% dos homens e 2,5% das mulheres em uma amostra de 65361 habitantes da Noruega. Nos Estados Unidos, segundo O'Hanlon *et al.* (2004), a incidência foi de um caso para mil mulheres por ano. O hipertireoidismo foi cerca de dez vezes mais comum em mulheres que em homens. Em uma cidade do Nordeste do Brasil, a prevalência de hipertiroidismo alcançou valores de 4,5%-7,3% (Pontes *et al*., 2002).

Os sinais e sintomas mais comuns são nervosismo, fadiga, palpitações, intolerância ao calor, perda de peso, pele quente e úmida, eritema palmar, excessiva pigmentação melânica, cabelo fino e friável. Oftalmopatia e dermopatia podem ocorrer, além de palpitações, dispnéia e perda de peso associada a aumento de apetite (Guyton & Hall, 2002, Little, 2006a).

2.2.2 Hipotireoidismo

Denominado também de mixedema ou cretinismo. Consiste na redução de T_3 e T_4 no sangue. Suas causas podem ser divididas em três categorias: 1) primária, pela perda permanente ou atrofia do tecido tireoidiano; 2) bócio por hipotireoidismo (aumento compensatório da tireóide devido à síntese prejudicada do hormônio); e 3) estímulo insuficiente da glândula normal (doença hipotalâmica ou ptuitária ou defeito no estímulo pelo TSH) (Roberts, 2004).

Na Inglaterra, a incidência foi de três casos para mil mulheres por ano. A prevalência foi de quatorze para mil mulheres e um para mil homens. O hipotireoidismo foi cinco a seis vezes mais comum que o hipertireoidismo e também foi mais freqüente em mulheres. Estimou-se que cerca de 10% das mulheres com mais de quarenta anos apresentavam a deficiência (Tunbridge, 1991). Bjoro *et al.* (2000) mostraram uma prevalência de 0,9% e 4,8%, para homens e mulheres respectivamente. Os autores afirmaram que a prevalência e as características das alterações tireoidianas dependem de fatores étnicos e geográficos. Pontes *et al.* (2002) apontaram para uma prevalência de 12,3%-15,9% em uma cidade do Nordeste brasileiro. Craen *et al.* (2003) acrescentaram que a prevalência das disfunções tireoidianas aumentava com a idade.

O hipotireoidismo no final da infância e na fase adulta é caracterizado por expressão de bobo, pálpebras edemaciadas, alopecia do terço externo da sobrancelha, palma da mão amarelada, pele seca e áspera, cabelo ressecado, grosso e áspero, aumento do tamanho da língua, atividades físicas e mentais lentas, voz rouca, anemia, constipação, sensibilidade aumentada ao frio, aumento

da fragilidade capilar, ganho de peso, fraqueza muscular e surdez (Guyton & Hall, 2002, Little, 2006b).

2.2.3 Outras disfunções

Tireoidite é a inflamação da glândula tireóide e pode ocorrer por várias causas: tireoidite de Hashimoto, subaguda, de Riedel (crônica fibrosante), crônica com tirotoxicose e piogênica. Em alguns casos, a inflamação pode resultar em hipertireoidismo transitório e, no caso, da tireoidite de Hashimoto, pode promover hipotireoidismo progressivo (Little, 2006b).

Tumores da tireóide são as neoplasias endócrinas mais comuns. A maioria destes tumores são hiperplasias benignas, nódulos coloidais e adenomas foliculares benignos. Quanto aos tumores malignos, existem três tipos histológicos principais: diferenciado, medular e anaplásico. Em adição, linfomas primários e metástases de outros cânceres podem se localizar na glândula tireóide (Little, 2006c).

2.3 HORMÔNIOS TIREOIDIANOS E REMODELAÇÃO ÓSSEA

Remodelação óssea é a deposição de tecido mineralizado em um determinado sítio, começa na vida fetal e pode ser desencadeada por mudanças nas forças mecânicas e danos microscópicos ou por mudanças nas respostas hormonais responsáveis pelo suprimento de cálcio. O estágio de ativação do processo de remodelação envolve a interação entre células precursoras de osteoblastos e osteoclastos. Isto leva à diferenciação, migração e fusão de um grande número de osteoclastos, os quais aderem à superfície mineralizada e iniciam a reabsorção. A reabsorção osteoclástica produz cavidades irregulares na superfície do osso trabecular, lacunas de Howship, ou canais cilíndricos de Harvers no osso cortical. Uma vez que os osteoclastos tenham completado seu trabalho na remoção óssea, existe uma fase reversa, na qual células

mononucleares, como, por exemplo, macrófagos, são observadas na superfície óssea. Ocorre degradação de colágeno, deposição de proteoglicanas para formar uma linha de cemento, e liberação de fatores de crescimento, iniciando, então, a fase de formação óssea. Durante a fase inicial de formação do ciclo de remodelação, a cavidade criada por reabsorção pode ser completamente preenchida por camadas sucessivas de osteoblastos, os quais se diferenciam dos precursores mesenquimais e depositam uma matriz mineralizada (Raisz, 1999).

As funções metabólicas do esqueleto são atendidas em grande parte pelos dois principais hormônios reguladores de cálcio, PTH e 1,25-diidroxicolecalciferol. Um terceiro hormônio, a calcitonina, capaz de inibir a reabsorção óssea, pode ser importante no desenvolvimento esquelético, mas parece desempenhar pequeno papel na regulação fisiológica do cálcio em humanos adultos. Outros hormônios sistêmicos são importantes na regulação do crescimento esquelético. O hormônio do crescimento, agindo por meio da produção de fator de crescimento tipo insulina (IGF-I), pode estimular formação e reabsorção óssea (Rosen & Donahue, 1998). Glicocorticóides são necessários para a diferenciação de células ósseas durante o desenvolvimento, mas o seu maior efeito pós-natal é a inibição de formação óssea (Advani *et al.*, 1997). Os hormônios tireoidianos também podem estimular reabsorção e formação óssea e são críticos para a manutenção da remodelação óssea normal (Kawaguchi *et al.*, 1997).

Os hormônios tireoidianos claramente desempenham um papel no desenvolvimento do osso normal. O aumento na atividade de osteoblastos e osteoclastos no hipertireoidismo promove um aumento no *turnover* ósseo, o qual, em casos extremos, pode resultar em osteoporose. Em adultos, o hipotireoidismo é associado com *turnover* ósseo reduzido e pode promover osteoesclerose, a qual é freqüentemente corrigida com terapia com hormônios tireoidianos (Bland, 2000).

Mundy et al. (1976) afirmaram que os hormônios tireoidianos estimulam a reabsorção óssea. Em cultura de ossos longos de ratos, o tratamento prolongado com T_3 e T_4 aumentou a liberação do cálcio previamente incorporado nos ossos de 10-60%. Reabsorção da matriz foi demonstrada pela diminuição do peso seco e

por avaliação histológica, que mostrou atividade osteoclástica aumentada. Contudo, os efeitos dos hormônios tireoidianos foram mais lentos e de menor intensidade quando comparados a outros estimuladores de reabsorção óssea osteoclástica, como PTH e metabólitos de vitamina D. No entanto, de acordo com Britto *et al.* (1994) os osteoclastos não são o primeiro alvo da T_3, pois, em um estudo *in vitro*, osteoclastos isolados foram incapazes de responder ao T_3 e necessitaram de co-cultura com outras células ósseas. Houve estimulação da reabsorção óssea apenas em co-culturas de osteoblastos e osteoclastos, nas quais T_3 foi capaz de estimular reabsorção a partir de 24h - 48 h e foi mais rápida com o aumento do número de osteoblastos. Estes achados sugerem, portanto, que os hormônios tireoidianos podem atuar sobre osteoblastos para indiretamente estimular a reabsorção óssea osteoclástica.

Os hormônios tireoidianos também parecem regular a expressão de uma série de genes relacionados à atividade de osteoblastos. Em osteoblastos de ratos, T_3 induziu a atividade da fosfatase alcalina, bem como da osteocalcina e ainda a produção de colágeno (Rizzolli *et al.*, 1986, Oishi *et al.*, 1990). Além disso, regulam certos fatores de crescimento e citocinas. T_3 induziu a expressão de IGF-I e suas proteínas de ligação (IGFBP-2) em culturas primárias em ratos e em linhagens de células osteoblásticas, produzindo um aumento correspondente nos níveis de proteínas. Este aumento pareceu ser dose-dependente, com altas concentrações abolindo o efeito (Schimid *et al.*, 1992). T_3 aumentou o nível de interleucinas –6 e –8 (IL-6 e IL-8), embora nenhuma regulação de IL-1β, IL-2, IL-3 ou IL-4 tenha sido vista (Siddiqi *et al.*, 1998). A regulação destes genes pelos hormônios tireoidianos, bem como sua repercussão no osso, parece ser sítio-específica e dose-dependente, como mostram alguns estudos *in vivo*.

Ren *et al.* (1990) avaliaram a relação dose-resposta entre tiroxina e o crescimento da tíbia em ratos. Os animais, com hipotireoidismo induzido por metimazol, receberam diferentes doses de T_4 (0, 2, 8, 32 ou 64 μg/kg/dia). A espessura do platô de crescimento da epífise aumentou gradualmente quando T_4 foi administrada de 2 a 32 μg/kg/dia e diminuiu quando a dose foi 64 μg/kg/dia. Um

perfil similar foi observado para a taxa de crescimento longitudinal e para a expressão de IGF-I, mostrando um comportamento bifásico do crescimento da tíbia frente à T_4 exógena.

Ongphiphadanakul *et al.* (1992, 1993) demonstraram diminuição da densidade óssea mineral no fêmur de ratos tratados com T_4, após vinte dias. Não houve alteração na densidade nas vértebras lombares. No fêmur ocorreu aumento significativo no *tartrate-resistant acid phosphatase* (TRAP), um marcador para osteoclastos; na histona H4, marcador de proliferação celular; e na fosfatase alcalina, marcador para osteoblastos. As vértebras também não apresentaram alterações quanto aos genes. Suwanwalaikorn *et al.* (1996), após tratamento dos animais com T_4 por vinte semanas, confirmaram a diminuição da densidade mineral óssea no fêmur e a ausência de alterações nas vértebras. Os autores observaram o aumento da expressão de osteocalcina e osteopontina, marcadores da atividade de osteoblastos, além da expressão aumentada dos genes descritos no primeiro estudo.

Allain *et al.* (1995) desenvolveram um estudo com o objetivo de avaliar mudanças ósseas histomorfométricas após indução de hiper e hipotireoidismo em ratos. Animais com hipertireoidismo mostraram um aumento nas taxas de aposição e formação de tecido mineralizado e discreto aumento no número de superfícies com erosão, de maneira estatisticamente significante em relação ao grupo controle, sem disfunção tireoidiana. Nos ratos com hipotireoidismo, houve marcante redução nas superfícies osteóides, nas superfícies com erosão e aumento no volume de osso medular, sugerindo que os hormônios tireoidianos são requeridos para um *turnover* ósseo normal.

Serakides *et al.* (2004) caracterizaram radiográfica e histologicamente as alterações ósseas em ratas castradas e não-castradas, com ou sem indução de hipertireoidismo. O hipertireoidismo isoladamente, nas ratas não-castradas, levou à alteração da morfologia do osso, variável ao longo do período experimental. Quando associado à castração, o hipertireoidismo promoveu uma perda óssea

mais extensa, aos noventa dias. A osteopenia, independente da causa, confirmou sua natureza sítio-dependente.

Por causa dos sintomas pronunciados, o hipertireoidismo em humanos em geral é tratado previamente ao aparecimento de sintomas esqueléticos (Mosekilde *et al.*, 1990). Portanto, em humanos resta a dúvida quanto à possibilidade da terapia de reposição com T_4, a qual resulta em concentrações do hormônio superiores àquelas normalmente encontradas no soro de indivíduos eutireóides, ser capaz de alterar a fisiologia óssea. Uma vez que o hipotireoidismo é associado ao aumento na espessura da cortical óssea e, após o início da terapia com T_4 em mulheres com hipotireoidismo, ocorre redução da densidade mineral óssea a níveis encontrados no controle eutireóide (Ross, 1994).

Franklyn *et al.* (1994) avaliaram história de alterações tireoidianas e de terapia com T_4 sobre a densidade mineral óssea. As mulheres incluídas no estudo foram divididas em três grupos: grupo 1 – mulheres pré e pós-menopausa com história de tirotoxicose e subseqüente hipotireoidismo tratado com T_4; grupo 2 – mulheres pós-menopausa com história passada de tirotoxicose tratadas com iodo radioativo, não recebendo T_4; e grupo 3 – mulheres pós-menopausa com hipotireoidismo primário usando T_4. Mulheres controle com idade e *status* pré e pós-menopausa similares foram comparadas com os três grupos. Densidade mineral óssea foi menor nas mulheres pós-menopausa nos grupos 1 e 2. As medidas de densidade mineral óssea não foram correlacionadas de maneira significativa com a duração da terapia com T_4, dose de T_4, ou T_4 ou TSH livres no soro em nenhum dos grupos. Portanto, os autores concluíram que terapia com tiroxina isolada não representa um fator de risco significante para a perda óssea mineral.

2.4 IMPLANTES DENTAIS DE TITÂNIO

Os implantes dentais de titânio foram desenvolvidos a partir dos estudos iniciados por Branemark *et al*. (1969), mostrando-se capazes de formar uma união

resistente com o osso alveolar, sem causar reações adversas nos tecidos ósseos e orais, e possibilitando a ancoragem para elementos protéticos colocados em função mastigatória.

Estimativas indicam que dois milhões de implantes foram instalados por ano no início do século XXI e se espera que este número aumente nos próximos anos (Karoussis *et al.,* 2004). Portanto, os implantes de titânio têm sido amplamente utilizados com o objetivo de substituir dentes perdidos, exercendo importante papel terapêutico tanto no tratamento de desdentados totais como parciais. Estudos longitudinais têm demonstrado o elevado sucesso clínico dos implantes dentais. Para ser considerado sucesso, um implante osseointegrado precisa atender a certos critérios com relação à função (habilidade para mastigação), fisiologia do tecido (presença e manutenção de osseointegração, ausência de dor e de processos patológicos) e satisfação do paciente (estética e ausência de desconforto). Caso não atenda a estes critérios, o implante é considerado como sobrevivente, termo designado para implantes que permanecem em função, mas não atendem a todos os critérios de sucesso (Albrektsson & Zarb, 1993).

Com base nestes conceitos, um estudo clínico longitudinal de dez anos desenvolvido por Branemark *et al.* (1977) demonstrou estabilidade de 99% dos casos de implantes mandibulares e 76% dos maxilares, mesmo após a instalação das próteses. As taxas de sucesso relatadas por Adell *et al.* (1981), por um período de quinze anos, foram de 81% dos implantes colocados na maxila e 91% na mandíbula, suportando próteses dentais. Outros acompanhamentos clínicos confirmaram as altas porcentagens de estabilidade em curto e longo prazo, variando de 89% a 98,9%, por períodos que se estenderam de três a quinze anos (Zarb & Schimitt, 1990, Weyant, 1994, Lindquist *et al.*, 1996, Jones *et al.*, 1999, Naert *et al.*, 2000, Merickse-Stern *et al.*, 2001, Van Steenberghe *et al.*, 2003).

2.5 ETIOLOGIA DO INSUCESSO DOS IMPLANTES

O enfoque da pesquisa em implantes passou da descrição do sucesso dos implantes para a identificação dos fatores associados às falhas, pois a compreensão destes fatores seria capaz de facilitar a tomada de decisão e melhorar os índices de sucesso no tratamento (Esposito *et al*., 1998, Chuang *et al*., 2002).

Esposito *et al.* (1998) sugeriram que a etiologia das falhas dos implantes dentais poderia ser classificada em: 1) exógena, que pode estar associada tanto à experiência e técnica do operador, como à biocompatibilidade do material, além de características superficiais e desenho do implante; 2) endógena local, relacionada à quantidade e qualidade óssea, localização anatômica e presença de enxertos no leito receptor; e 3) endógena sistêmica, que corresponde à idade, genética, estado de saúde e hábitos do paciente.

No que se refere aos fatores exógenos, inicialmente, as falhas dos implantes dentais foram muito relacionadas ao biomaterial empregado. Atualmente, porém, os materiais mais utilizados para a confecção de implantes dentais mostram grande biocompatibilidade e não ocasionam esse tipo de problema (Esposito *et al*., 1998). Com relação à experiência do operador, Morris *et al*. (1997) demonstraram que o insucesso foi quase duas vezes maior em procedimentos realizados por profissionais que haviam feito menos de cinqüenta implantes. Lambert *et al.* (1997), analisando a curva de aprendizado para a colocação de implantes, observaram que a taxa de falha precoce nos nove primeiros implantes era duas vezes maior que naqueles colocados após este período de treinamento. Ainda associado à técnica, o superaquecimento local, devido à ausência de adequada irrigação, pode levar a uma menor proporção de contato osso-implante (Eriksson *et al*., 1982).

Dentre os fatores locais de origem endógena, a característica anatômica e a qualidade óssea do sítio receptor parecem ter grande importância. Altas taxas de insucesso foram observadas por Jaffin & Berman (1991) para implantes colocados

em osso tipo IV, enquanto apenas 3% dos implantes colocados em ossos tipo I, II e III falharam. De acordo com estes achados, Friberg (1994), por meio de um estudo retrospectivo, avaliou mais de 4000 implantes, concluindo que mandíbulas com pobre qualidade óssea apresentaram risco para a estabilidade inicial do implante, podendo conferir maior taxa de insucesso.

Beikler e Flemmig (2003) discutiram a relevância clínica do impacto de fatores endógenos sistêmicos no sucesso dos implantes e destacaram anomalias do metabolismo ósseo, como osteopenia e osteoporose, e *diabetes mellitus* como possíveis fatores de risco para o sucesso dos implantes. Van Steenberghe (2003) ressaltou outras alterações sistêmicas, como Síndrome de Sjögren, desordens de pele (anomalias ectodérmicas e hiperqueratose palmo-plantar), Doença de Crohn, Doença de Parkinson, doenças cardiovasculares, desordens hematológicas e uso de medicações. Blanchaert (1998) acrescentou ainda radio e quimioterapia. Entretanto, os autores enfatizaram que, embora o processo de reparo seja prejudicado nestas patologias, osseointegração pode ocorrer. Portanto, estudos clínicos controlados são ainda necessários para determinação das taxas de sucesso nestes casos.

Wood & Vermilyea (2004), por sua vez, classificaram os fatores potencialmente associados com falhas nos implantes em: 1) fatores sistêmicos do hospedeiro, como idade, gênero e condições médicas; 2) hábitos do paciente, consistindo em fumo e hábitos parafuncionais; 3) fatores anatômicos do hospedeiro, envolvendo quantidade de osso e tecidos moles, presença de infecção e oclusão; e 4) fatores relacionados ao implante e à prótese, incluindo número, tamanho e superfície dos implantes. A revisão demonstrou que nenhuma condição sistêmica ou hábito representa uma contra-indicação absoluta para a indicação de implantes em pacientes adultos, embora a interrupção do hábito de fumar possa melhorar significativamente os resultados. Os fatores locais considerados mais importantes para o sucesso do tratamento foram quantidade e qualidade do osso disponível no sítio implantar. Além de planejamento adequado quanto ao tamanho e superfície dos implantes, material e desenho das próteses.

Apesar dos estudos retrospectivos mostrarem limitações para avaliação dos fatores de risco associados com falhas nos implantes, estes são mais freqüentes, em virtude da dificuldade de acompanhamento dos pacientes por um período prolongado. Chuang *et al*. (2002) desenvolveram um estudo de caráter retrospectivo com a finalidade de identificar fatores de risco associados com a falha, ou seja, remoção, do implante. O hábito de fumar, descrito como condição de saúde, a proximidade com implante(s) pré-existente(s), o comprimento do implante e colocação de carga imediata foram características estatisticamente associadas com falha dos implantes.

Moy *et al.* (2005) avaliaram, por um período de 21 anos, pacientes tratados usando vários tipos de implantes, por meio de um estudo retrospectivo. Aumento da idade, ao comparar pacientes com menos de quarenta anos e entre 60-79 anos mostrou risco significativamente maior (RR=2,24). Hábito de fumar (RR=1,56), diabetes (RR=2,75), irradiação em cabeça e pescoço (RR=2,73) e terapia com estrógeno pós-menopausa (RR=2,55) foram relacionados significativamente com o aumento nas taxas de insucesso. Ainda assim, estas taxas foram consideradas baixas e não parece haver contra-indicações que restrinjam o uso de implantes.

Van Steenberghe *et al.* (2002), em acompanhamento longitudinal, relataram 97,8% de taxa de sucesso até a colocação de carga, em pacientes tratados com implantes endósseos acompanhados por 3 anos. Os pacientes apresentavam fatores de comprometimento locais e sistêmicos. Fumantes pesados, claustrofobia, pobre mineralização óssea, radioterapia e pequeno volume ósseo afetaram os resultados precoces dos implantes.

2.6 FATORES SISTÊMICOS E IMPLANTES DENTAIS: ESTUDOS *in vivo*

Inúmeros estudos foram importantes na identificação de fatores sistêmicos e hábitos capazes de retardar ou diminuir o reparo ao redor de implantes, bem como de terapias medicamentosas que poderiam influenciar na osseointegração. Os estudos em animais destacam-se, pois tentam apresentar, através de

avaliação histológica, evidências que suportem os achados clínicos. O entusiasmo com relação ao tratamento com implantes tem sido controlado a partir da compreensão das implicações fisiológicas de doenças sistêmicas, hábitos e terapias sistêmicas (Blanchaert, 1998). De acordo com Mombelli & Cionca (2006) não existem, entretanto, estudos controlados que comparem a colocação de implantes em pacientes com e sem uma determinada alteração sistêmica. Em geral, as evidências para a indicação de implantes são poucas e, muitas vezes, baseadas no sucesso de casos relatados. Entre as alterações sistêmicas, destacam-se estudos sobre *diabetes mellitus* e osteoporose. Os efeitos do hábito de fumar também têm sido bastante investigados.

Diabetes mellitus (tipos I e II) está associada com cicatrização deficiente e aumento na frequência e severidade de infecções orais, incluindo doença periodontal e cárie. Estudos clínicos e experimentais mostram, com poucas exceções, que *diabetes mellitus* tipo I é associada com retardo no reraro ósseo ao redor de implantes de titânio. Siqueira *et al.* (2003) mostraram que ratos com *diabetes mellitus* induzida apresentaram 50% menor redução da área óssea formada e do contato da superfície osso-implante, 21 dias após a colocação do implante. Em ratos com *diabetes mellitus* controlada por medicação, a formação óssea ao redor de implantes não mostrou diferenças em relação aos animais do grupo controle (Siqueira *et al*., 2003, Kopman *et al.*, 2005, Kwon *et al.*, 2005). Um estudo clínico multidisciplinar sobre a sobrevivência dos implantes dentais revelou que pacientes com *diabetes* tipo II apresentaram significativamente mais falhas que os pacientes não-diabéticos (Morris *et al*., 2000). Se a *diabetes* for famacologicamente controlada em humanos, não é considerada uma contra-indicação relativa para a colocação de implantes (Balshi & Wolfinger, 1999, Olsen *et al*., 2000).

O conceito de que a colocação de implantes corre um maior risco de falhas em pacientes com osteoporose baseia-se na presunção de que o metabolismo ósseo prejudicado afeta a mandíbula e a maxila (Mori *et al*., 1997). Estudos sobre osseointegração em animais com osteopenia ou osteoporose induzidas mostraram

que, em ratos com deficiência de cálcio (Nasu *et al.*, 1998) e coelhos com osteoporose induzida por esteróides (Fujimoto *et al*., 1996), ocorreu osseointegração. Apesar disso, Mori *et al*. (1997) observaram retardo no reparo ao redor dos implantes. Pan *et al*. (2000) encontraram redução do volume de osso medular em torno dos implantes e do contato osso-implante também na região medular. Por meio de estudo clínico retrospectivo em humanos, Friberg *et al*. (2001) analisaram pacientes portadores de osteoporose esquelética submetidos à colocação de implantes e acompanhados por um período de seis meses a onze anos. Os autores demonstraram que mesmo pacientes com baixa média de densidade óssea na coluna vertebral e quadril, bem como pobre textura óssea local, podem apresentar sucesso por muitos anos. Ao passo que August *et al*. (1993) sugeriram que a deficiência de estrógeno pode ser considerada um fator de risco para o sucesso de implantes osseointegráveis na maxila, pois o fracasso de implantes na maxila de mulheres pós-menopausa que não receberam reposição de estradiol foi significantemente maior que em mulheres pré-menopausa e homens.

O efeito negativo do hábito de fumar é esperado e foi confirmado por diversos estudos. César-Neto *et al.* (2003) avaliaram o impacto da administração de nicotina e da inalação da fumaça de cigarro no reparo ao redor de implantes osseointegrados em ratos. No osso cortical e medular, a fumaça promoveu influências negativas no contato osso-implante e na densidade óssea dentro das roscas do implante. Enquanto a administração de nicotina mostrou diminuição significativa apenas na densidade do osso medular dentro das roscas. Portanto, o impacto negativo do fumo parece depender de mais de uma molécula constituinte do cigarro. César-Neto *et al.* (2005) concluíram ainda que a interrupção temporária ou permanente do hábito de fumar é capaz de reverter os efeitos da exposição à fumaça de cigarro sobre o reparo ósseo ao redor de implantes em ratos. Bain (1996) propôs um protocolo de suspensão temporária do consumo de cigarros que consiste na interrupção do hábito uma semana antes do procedimento cirúrgico e a manutenção desta interrupção por mais oito semanas, após a colocação dos

implantes. Os resultados mostraram que o grupo de pacientes que seguiu o protocolo apresentou resultados semelhantes ao grupo de pacientes não fumantes.

Apesar de nenhuma das condições acima citadas consistirem em contra-indicações absolutas para a terapia com implantes, uma combinação dos fatores de risco poderia ser uma contra-indicação (Ekfeldt *et al*., 2001, Mombelli & Cionca, 2006). Carvalho *et al.* (2006) avaliaram, em um estudo desenvolvido em ratos, se a associação entre inalação de fumaça de cigarro e deficiência de estrógeno poderia afetar a qualidade óssea ao redor de implantes de titânio e constataram que a fumaça amplificou os efeitos deletérios da deficiência de estrógeno, afetando o osso preexistente e o novo osso formado nas regiões cortical e medular ao redor de implantes de titânio. Ekfeldt *et al.* (2001) avaliaram um grupo de pacientes com falhas nos implantes, na tentativa de identificar os fatores de risco apresentados por estes pacientes antes do tratamento. Eles confirmaram que nenhum fator foi crítico na determinação do insucesso, contudo a combinação de vários fatores como diabetes, osteoporose, uso de medicamentos, depressão, hábitos parafuncionais e fumantes pesados poderiam promover uma contra-indicação.

As doenças ósseas, reumatológicas e hormonais, bem como as alterações imunológicas parecem afetar o resultado da osseointegração, de forma que o comprometimento da saúde geral do paciente tem sido considerado um impacto negativo na sobrevida dos implantes (Adell, 1992). Embora alterações sistêmicas e hábitos sejam exaustivamente pesquisados, quanto a sua capacidade de influenciar no reparo ao redor de implantes, e, apesar de Ekfeldt *et al*. (2001) e Van Steenberghe *et al.* (2002) investigarem uma possível repercussão de alterações nos níveis dos hormônios tireoidianos sobre o reparo ósseo neste tratamento, a literatura não mostra relatos de casos, ou estudos controlados que elucidem se disfunções na secreção destes hormônios podem ser agrupadas a outras alterações sistêmicas como fatores de risco para o sucesso de implantes dentais.

3 PROPOSIÇÃO

O objetivo do presente estudo foi avaliar, histometricamente, a influência de disfunções tireoidianas, hiper e hipotireoidismo, sobre o reparo ósseo ao redor de implantes de titânio inseridos em tíbias de ratos.

4 MATERIAL E MÉTODOS

4.1 SELEÇÃO DOS ANIMAIS

Foram utilizados 45 ratos Wistar machos (*Rattus norvegicus albinus*), com idade de 8 semanas e peso aproximado de 200g, provenientes do Centro Multidisciplinar de Investigação Biológica da Universidade Estadual de Campinas (CEMIB-UNICAMP).

Durante o período experimental, os animais foram mantidos no Biotério da Faculdade de Odontologia de Piracicaba (FOP/UNICAMP), em gaiolas plásticas (5 animais/gaiola) e com acesso à comida (ração Purina – Nuvilab CR-1 autoclavável; Nuvital, SP, Brasil) e água *ad libitum*. Antes do início do experimento, os animais passaram por um período de 5 dias para aclimatação ao biotério de experimentação, sendo mantidos sob as mesmas condições ambientais, em sala climatizada (22±2°C), e com ciclo claro/escuro de 12/12 h, estáveis durante todo o período do estudo.

Todos os procedimentos foram aprovados e executados de acordo com as normas éticas estabelecidas pelo Colégio Brasileiro de Experimentação Animal (COBEA) e pelo Comitê de Ética na Experimentação Animal do Instituto de Biologia da UNICAMP (CEEA–IB-UNICAMP), sob o protocolo nº 1003-1 (anexo).

4.2 DELINEAMENTO DO ESTUDO

4.2.1 Constituição dos grupos

Os animais foram aleatoriamente divididos em 3 grupos experimentais:

Grupo 1 (n=15): hipertireoidismo (hiper).

Solução contendo 800mcg de L-tiroxina sódica (Puran® T_4 – 200mcg, Sanofi-Synthelabo Ltda., Rio de Janeiro, RJ, Brasil) e 180mcg de L-triiodotironina

sódica (produzido por manipulação) adicionados em 1000ml de água de beber (Figura 1).

Grupo 2 (n=15): controle.

Os animais ingeriram apenas água.

Grupo 3 (n=15): hipotireoidismo (hipo).

Solução contendo propiltiouracil (Propilracil® 100mg, Biolab Sanus Farmacêutica Ltda., Taboão da Serra, SP, Brasil) diluído em água, na concentração de 1 grama por 1000 ml (Figura 2).

As doses e via de administração obedeceram protocolo descrito por Toledo *et al.* (1994).

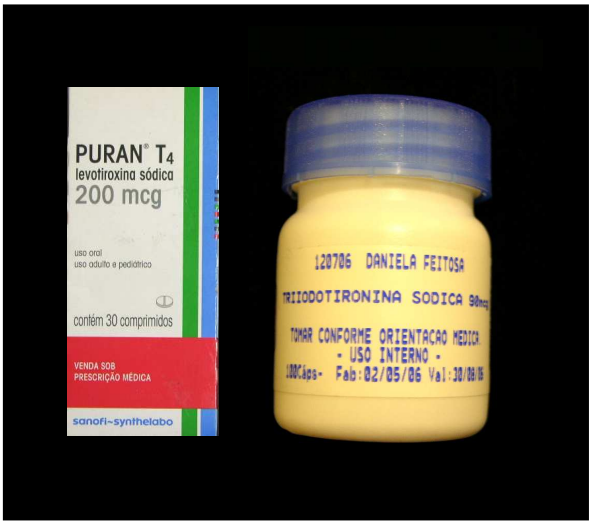


Figura 1 - Levotiroxina sódica (Puran T_4) 200mcg e triiodotironina sódica 90mcg para o grupo hiper.

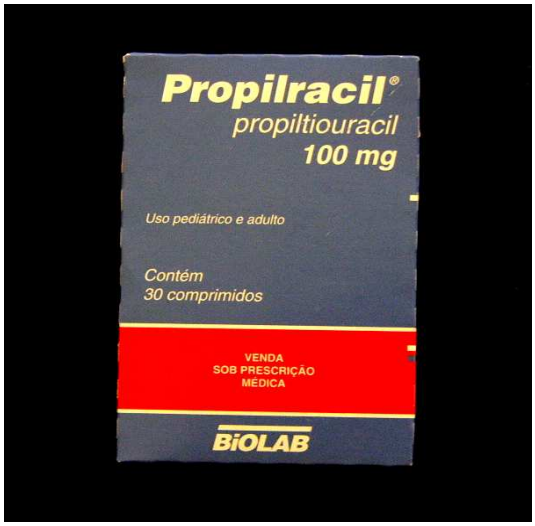
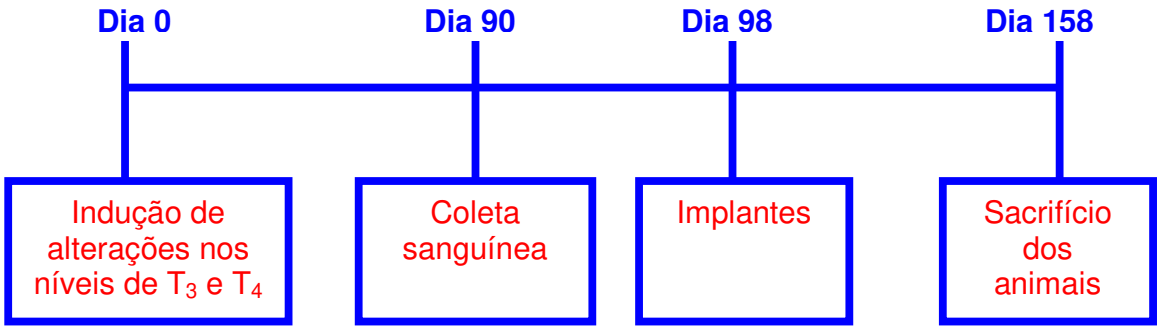


Figura 2 – Propiltiouracil (Propilracil) 100mg para o grupo hipo.

4.2.2 Desenho do estudo



4.3 PROCEDIMENTOS EM SEQUÊNCIA CRONOLÓGICA

4.3.1 Dia 0 – Início da indução de alterações tiroeidianas

As soluções, contendo T_3 e T_4 para o grupo hiper e propiltiouracil para o grupo hipo, seguindo metodologia de Toledo *et al.* (1994), foram oferecidas por noventa dias antes da coleta de sangue para análise sérica, pois, de acordo com Serakides *et al.* (2004), este período seria necessário para o estabelecimento de alterações ósseas, e foram mantidas durante todo o experimento (158 dias), a partir do dia 0. O preparo de cada uma das medicações consistiu na trituração dos comprimidos, com auxílio de grau e pistilo e o pó resultante da maceração foi adicionado em água, diluído sob agitação constante e as soluções foram oferecidas em bebedouros graduados. Os animais do grupo controle ingeriam apenas água. O acompanhamento do peso corpóreo de cada animal foi feito através de pesagens nos dias 0 e 158 do experimento.

4.3.2 Dia 90 – Coleta sanguínea e análise sérica

Foi realizada coleta de sangue para obtenção do soro no dia 90 e posterior análise laboratorial dos níveis de T_3 e T_4 total, finalizada no dia 98. Os animais foram anestesiados superficialmente com halotano e a extremidade da cauda foi excisada, após aquecimento, para que o sangue escoasse pela superfície de um tubo de microcentrífuga (César-Neto *et al.*, 2003). O material obtido, um volume de aproximadamente 3ml de sangue por rato, foi centrifugado por 15 minutos, à temperatura de 20^{o}C e 14000 rpm. O resultado foi um volume de aproximadamente 0,5 – 1,5 ml de soro, que foi congelado e subseqüentemente submetido à análise.

Os níveis de T_3 e T_4 foram obtidos pelo método de radioimunoensaio (Active Triodotironina-T_3 e Active Tiroxina-T_4, Gênese Produtos Farmacêuticos e Diagnósticos). Os fármacos administrados promoviam alterações simultâneas em T_3 e T_4 e, apenas após constatação das alterações hormonais, os ratos foram submetidos à colocação dos implantes de titânio, no dia 98.

4.3.3 Dia 98 – Colocação dos implantes

Foram utilizados 45 implantes de titânio puro, de superfície usinada, do tipo osseointegrável, rosqueável, com 4,0mm de comprimento por 2,2mm de diâmetro (Titanium Fix®, AS Technlogy Ltda, São José dos Campos, SP, Brasil).

Inicialmente, os animais foram anestesiados, de acordo com o peso corpóreo, através de injeção intramuscular de solução de ketamina (50mg/kg/IM) (Francotar®; Virbac do Brasil industria e Comércio LTDA, Roseira, S.P., Brasil) e cloridrato de xilasina (15mg/kg/IM) (Virbaxil®; Virbac do Brasil Indústria e Comércio LTDA, Roseira, S.P., Brasil).

Foram realizadas tricotomia e anti-sepsia local das tíbias com solução iodada (Riodeine Tópico®; Indústria Farmacêutica Rioquímica LTDA., São José do Rio Preto, SP, Brasil). Com uma lâmina de bisturi número 15, foi realizada uma incisão de aproximadamente 1,5cm, proporcionando livre acesso à superfície óssea da tíbia. Sob irrigação constante com solução salina, com auxílio de motor elétrico, contra-ângulo redutor 16:1 (1000 rpm) e broca tipo lança, foi preparado um leito bicortical na tíbia dos animais. Os leitos apresentavam dimensão final de 2mm de diâmetro. Os implantes foram posicionados e rosqueados manualmente até que estivessem completamente introduzidos nas corticais (Figura 3). Finalmente, os tecidos foram reposicionados e suturados com pontos interrompidos de fio de mononylon 4-0 (Ethicon®, Johnsons do Brasil AS, São José dos Campos, SP, Brasil). A colocação dos implantes foi realizada de acordo com protocolo preestabelecido por Nociti *et al.* (2002).

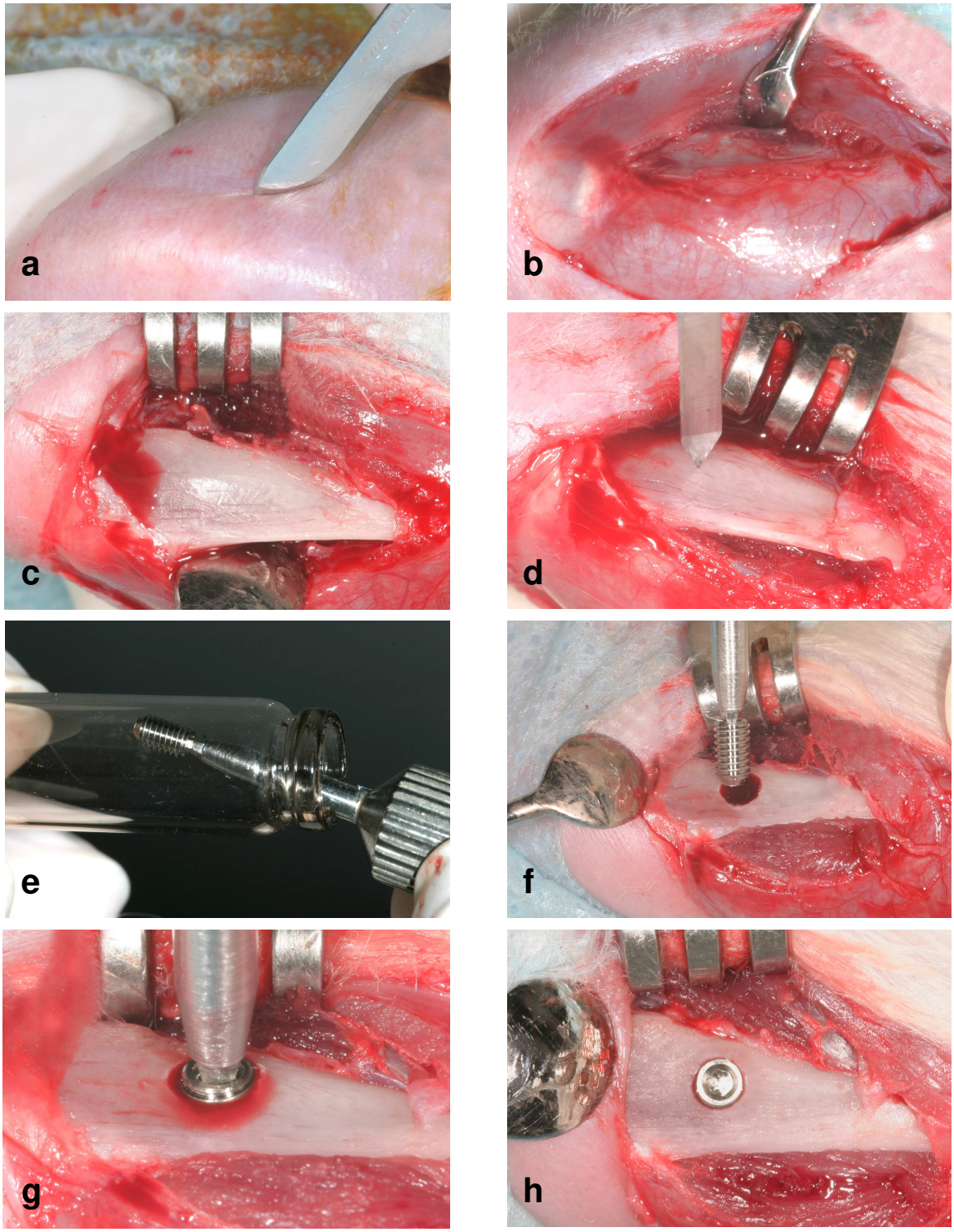


Figura 3 – Cirurgia para colocação de implante: a) incisão; b) descolamento; c) visualização da tíbia; d) perfuração com broca tipo lança; e) apreensão do implante de titânio; f) e g) introdução do implante; h) implante rosqueado.

Os animais receberam dose única de 1 mg/kg de antibiótico via intramuscular (Pentabiótico para animal de pequeno porte, Laboratórios Wyeth-Whitehall LTDA, São Paulo, SP, Brasil). Nenhuma restrição de movimentação foi imposta aos animais após a cirurgia, os quais permaneceram em grupos de cinco animais por gaiola por todo o período experimental.

4.3.4 Dia 128 - Sacrifício dos animais

Após 60 dias da colocação dos implantes, os animais foram anestesiados de maneira similar à descrita para colocação dos implantes e foi realizada perfusão cardíaca, utilizando solução de formol a 4% em tampão fosfato (pH 7,2-7,4). As tíbias foram removidas e seccionadas em blocos contendo os implantes, os quais foram imersos em formol por 48 horas.

4.4 PROCESSAMENTO HISTOLÓGICO

Após o processo de fixação e posterior lavagem em água destilada, os espécimes foram desidratados em uma série de soluções de álcool etílico (60-100%) sob constante agitação.

Em seguida, as peças foram submetidas à infiltração plástica com soluções gradativas contendo glicolmetacrilato (Technovit 7200®; Heraeus Kulzer GmbH, Wehrheim, Alemanha) e álcool etílico, finalizando com 2 infiltrações de glicolmetacrilato puro, sob agitação constante. Após a infiltração plástica, os espécimes foram incluídos e polimerizados por 10 horas. Os blocos de resina foram removidos do molde e montados em lâmina acrílica com o auxílio de resina (Technovit 4000, Kulzer, Wehrreim, Alemanha).

Por meio da utilização de um sistema de corte (Exakt – Cutting System, Apparatebau Gmbh, Hamburgo, Alemanha), segundo técnica descrita por Donath & Breuner (1982), foi realizado um corte preliminar e obtida uma secção de 300-500μm de espessura. Esta secção foi submetida a um sistema de microdesgaste

(Exakt – Micro Griding System®, Apparatebau Gmbh, Hamburgo, Alemanha), resultando em uma secção de aproximadamente 20 a 30 µm de espessura, representando uma lâmina por implante dental. As secções obtidas foram então fixadas em lâminas, coradas com coloração de Azul de Toluidina a 1% , lamínulas foram posicionadas e coladas com resina e polimerizadas, a fim de que, posteriormente, fosse realizada a análise histométrica.

4.5 ANÁLISE HISTOMÉTRICA

A imagem de cada lâmina contendo uma secção de implante e tecido duro não descalcificado circundante foi capturada por uma câmera digital (MC80 DX®, Zeiss, Jena, Alemanha) acoplada em microscópio óptico (Axioskop 2 plus®, Zeiss, Jena, Alemanha).

Por meio de um programa de análise de imagens (Image-Pro®; Media Cybernetics, Silver Spring, MD, EUA), foram obtidas as seguintes medidas nos lados direito e esquerdo de cada implante sem que o examinador soubesse a qual grupo pertencia.

1)AO: porcentagem de osso numa região de 500 µm lateralmente à superfície do implante (Figura 4). Obtida pela divisão da média de tecido ósseo neoformado (pontos verdes) pela média da área total (pontos verdes + vermelhos) fora das roscas e multiplicado por 100 (Figura 5).

2)PR: porcentagem de preenchimento ósseo dentro dos limites das roscas de cada implante, dada pela porcentagem relativa à área de tecido ósseo presente (pontos verdes) pela área total (pontos verdes + vermelhos) de todas as roscas (Figuras 6 e 7).

3)CD: porcentagem da extensão de tecido ósseo em contato direto com a superfície do implante, calculada dividindo-se o comprimento do contato ósseo pelo comprimento total das roscas (Figuras 6 e 8).

Os dados obtidos foram agrupados em cortical (região A) e medular (região B) para subseqüente análise estatística.

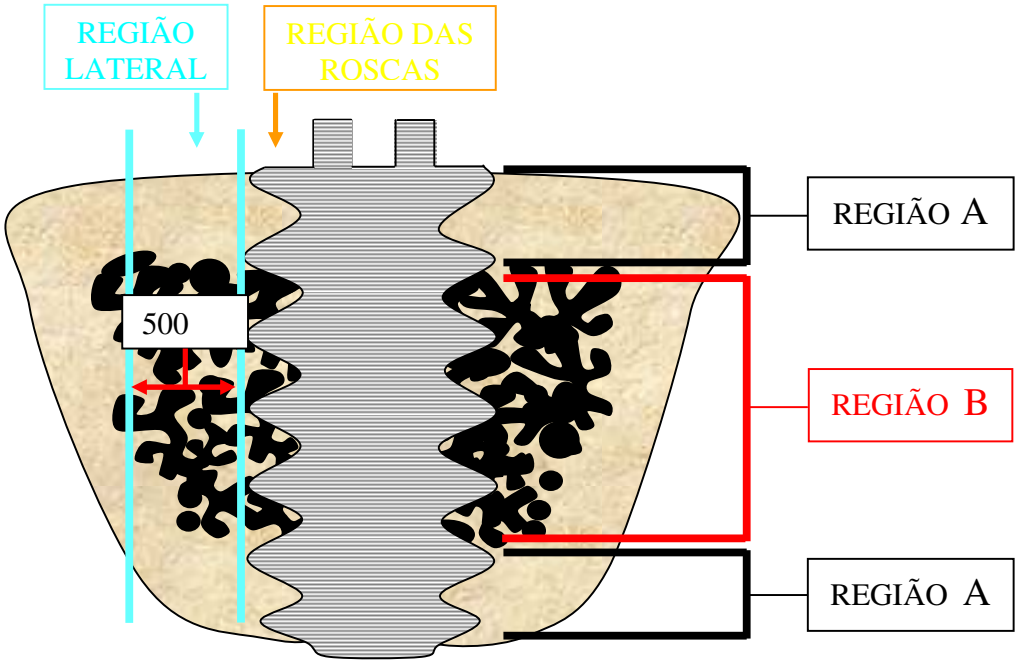


Figura 4 - Desenho esquemático (Nociti *et al.*, 2002), representando o osso cortical (região A), osso medular (região B) e área delimitada para análise da porcentagem de osso em 500µm na região lateral (fora das roscas do implante).

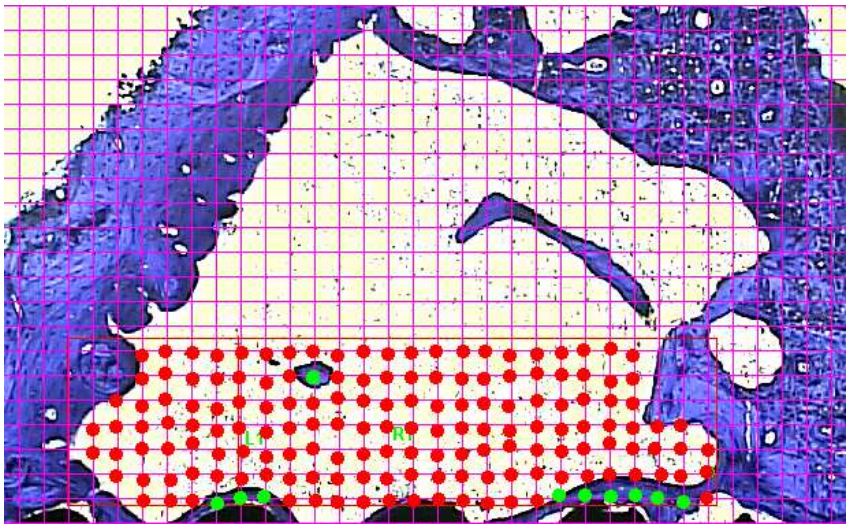


Figura 5 – Fotomicrografia representando porcentagem de osso fora das roscas por meio do programa Image-Pro®. Notar retículo quadriculado posicionado e pontos verdes correspondentes ao tecido ósseo.

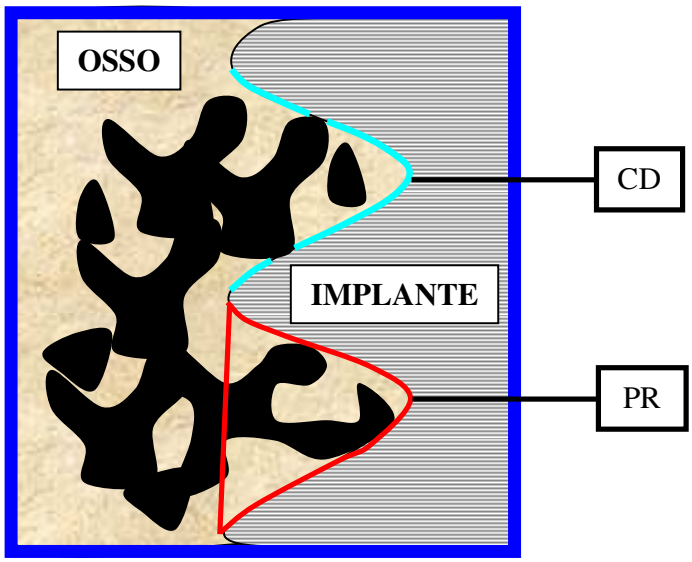


Figura 6: Desenho esquemático (Nociti *et al.*, 2002) representando a área a ser analisada dentro das roscas dos implantes e os dois parâmetros a serem avaliados: preenchimento ósseo dentro dos limites das roscas (PR) e extensão de tecido ósseo em contato direto com a superfície do implante (CD).

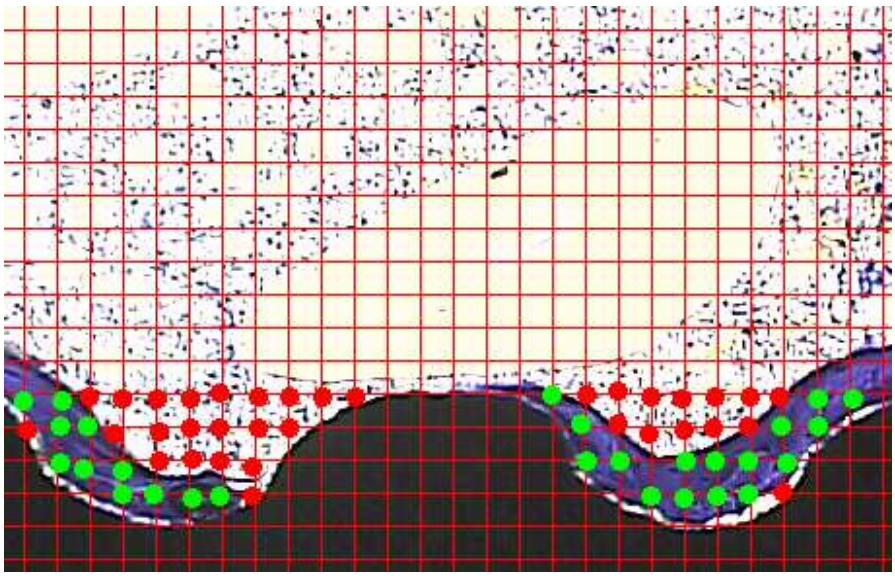


Figura 7 – Fotomicrografia representando o preenchimento ósseo dentro das roscas do implante. Pontos verdes correspondem ao tecido ósseo.

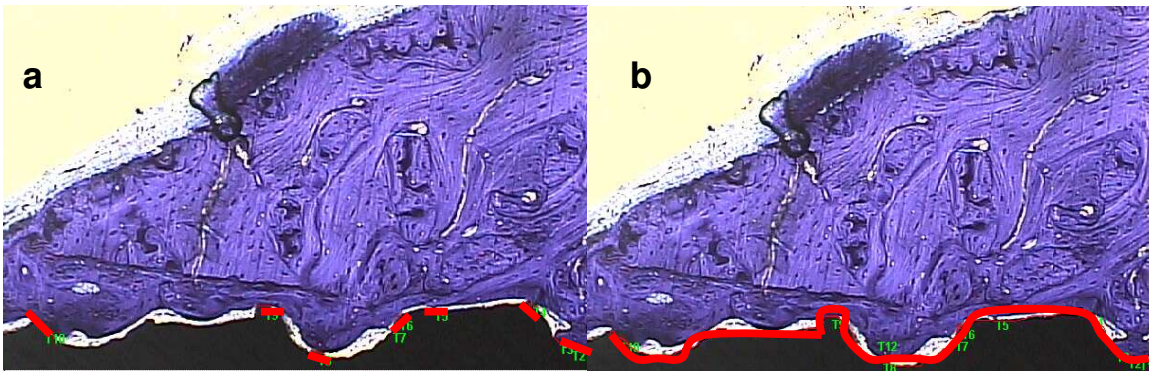


Figura 8 – Fotomicrografias representando o contato direto osso-implante: a) áreas com contato osso-implante em vermelho; b) área total da superfície do implante em vermelho.

4.6 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Com relação aos diferentes níveis dos hormônios tireoidianos, a hipótese nula foi testada entre os grupos através da análise de variância ANOVA monofatorial e teste Tukey, com nível de significância de 5%. A análise exploratória dos dados indicou a necessidade de transformação logarítmica para as variáveis hormônio T_3 e T_4. Para avaliar diferenças entre o peso dos animais, foi utilizada análise de variância ANOVA bifatorial e teste Tukey (α=5%)

Os dados de AO, PR e CD, das regiões cortical e medular, foram tabulados e médias representativas foram obtidas para cada grupo de animais. As variáveis atenderam às pressuposições da análise paramétrica e análise intergrupos foi realizada, similarmente, utilizando ANOVA monofatorial e teste Tukey, com nível de significância de 5%. O programa estatístico utilizado foi o SAS – versão 9.1.3, 2003.

5 RESULTADOS

5.1 OBSERVAÇÕES CLÍNICAS

Os animais foram pesados nos períodos inicial (dia 0) e final (dia 158) do experimento. No período inicial, não houve diferença estatisticamente significante no peso entre os grupos. Os animais dos grupos hiper e controle apresentaram-se com peso significativamente maior no período final, enquanto o grupo hipo praticamente não mostrou variação no peso após 158 dias (Tabela 1) (Figura 9).

Tabela 1 – Média e desvio padrão dos pesos inicial e final, em gramas(g), para hiper, controle e hipo.

Peso	Hiper (n=15)	Controle (n=14)	Hipo (n=13)
Inicial	180,1 ± 31,7 **Aa**	201,5 ± 12,7 **Aa**	200,0 ± 23,8 **Aa**
Final	443,9 ± 45,1 **Ab**	445,0 ± 46,5 **Ab**	200,3 ± 23,1 **Ba**

Médias seguidas de letras distintas (maiúsculas na horizontal e minúsculas na vertical) indicam diferença estatística pela análise de variância bifatorial ANOVA e teste Tukey (α=5%).

Figura 9 - Ilustração do tamanho dos animais dos grupos hiper, controle e hipo.

Três animais morreram no período experimental. Um animal do grupo hipo, morreu um mês após o início da administração da medicação (propiltiouracil). Um segundo animal do hipo morreu provavelmente devido a complicações da anestesia, previamente à colocação do implante. O terceiro animal, pertencente ao grupo controle, morreu em virtude de complicações pós-operatórias. Portanto, a amostra final consistiu de 42 ratos, divididos da seguinte maneira: hiper (n=15); controle (n=14); e hipo (n=13).

5.2 ANÁLISE SÉRICA

A análise dos níveis séricos hormonais mostrou diferenças estatisticamente significantes entre os três grupos para T_3 e T_4. O aumento no nível hormonal ocorreu de acordo com a seguinte seqüência: hiper > controle > hipo (Tabela 2).

Tabela 2 – Média e desvio padrão dos níveis séricos de T_3 e T_4, em ng/dl e µg/dl, respectivamente, entre hiper, controle e hipo.

Hormônio	Hiper (n=15)	Controle (n=14)	Hipo (n=13)
T_3	173,24 ± 34,07 **A**	108,75 ± 16,03 **B**	85,94 ± 19,34 **C**
T_4	4,10 ± 0,80 **A**	2,62 ± 0,65 **B**	1,27 ± 0,17 **C**

Médias seguidas de letra maiúscula distinta nas colunas diferem entre si estatisticamente pela análise de variância monofatorial ANOVA e teste Tukey (α=5%).

5.3 ANÁLISE HISTOMÉTRICA

As variáveis estudadas pela análise histométrica foram osso na região adjacente ao implante (AO), preenchimento ósseo dentro das roscas (PR) e contato direto osso-implante (CD) nas regiões de osso cortical (A) e medular (B). Os valores foram expressos em porcentagem e cada parâmetro descrito isoladamente.

5.3.1 Porcentagem de osso na região adjacente ao implante na cortical (AOA)

Não foram observadas diferenças estatisticamente significantes entre os grupos hiper e controle, e entre hiper e hipo. Entretanto, quando hipo foi comparado com controle, observou-se menor porcentagem de osso, de maneira estatisticamente significante (Gráfico 1).

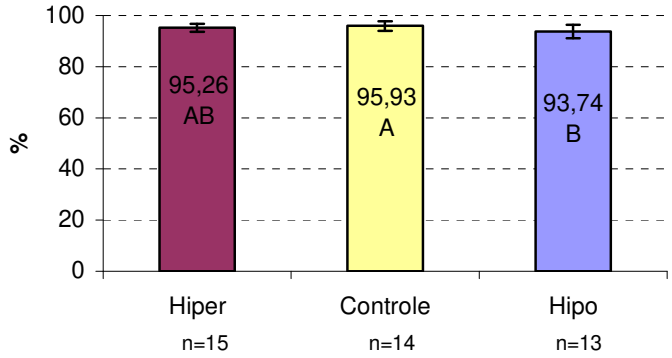


Gráfico 1: Médias e desvio padrão das porcentagens de densidade óssea na região cortical para hiper, controle e hipo.
Letras distintas diferem entre si estatisticamente pela análise de variância ANOVA monofatorial e teste Tukey (α=5%).

5.3.2 Porcentagem de osso na região adjacente ao implante na medular (AOB)

Embora o grupo hiper tenha apresentado porcentagem de osso adjacente ao implante inferior, não houve diferença estatisticamente significante entre os três grupos experimentais (Gráfico 2).

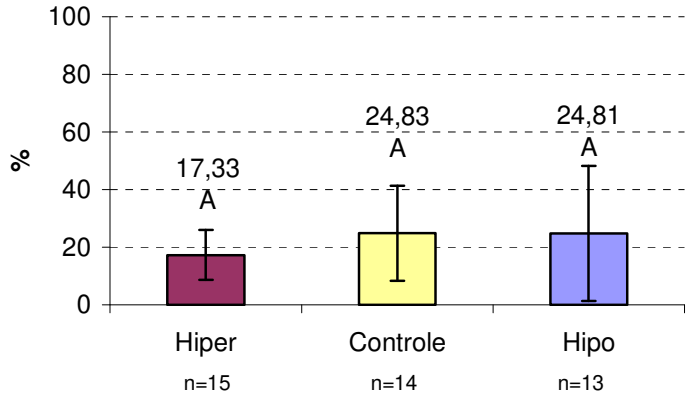


Gráfico 2: Médias e desvio padrão das porcentagens de densidade óssea na região medular para hiper, controle, hipo.
Letras iguais não diferem entre si estatisticamente pela análise de variância monofatorial ANOVA e teste Tukey (α=5%).

5.3.3 Porcentagem de preenchimento ósseo dentro das roscas na cortical (PRA)

A análise dos dados demonstrou diferenças estatisticamente significantes entre todos os grupos. Observou-se aumento da porcentagem de preenchimento ósseo à medida que aumentava o nível hormonal (Gráfico 3).

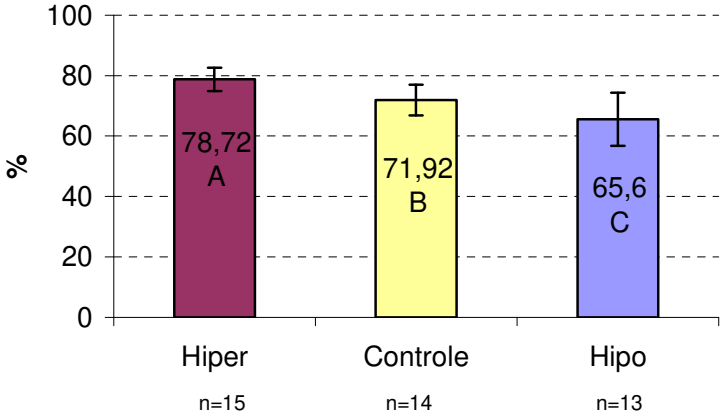


Gráfico 3: Médias e desvio padrão das porcentagens de área de preenchimento das roscas na região cortical para hiper, controle e hipo.
Letras distintas diferem entre si estatisticamente pela análise de variância ANOVA monofatorial e teste Tukey (α=5%).

5.3.4 Porcentagem de preenchimento ósseo dentro das roscas na medular (PRB)

De maneira similar à zona cortical, houve aumento da área de preenchimento das roscas conforme aumento dos níveis hormonais, entretanto, na zona medular, os valores não se apresentaram diferentes estatisticamente (Gráfico 4).

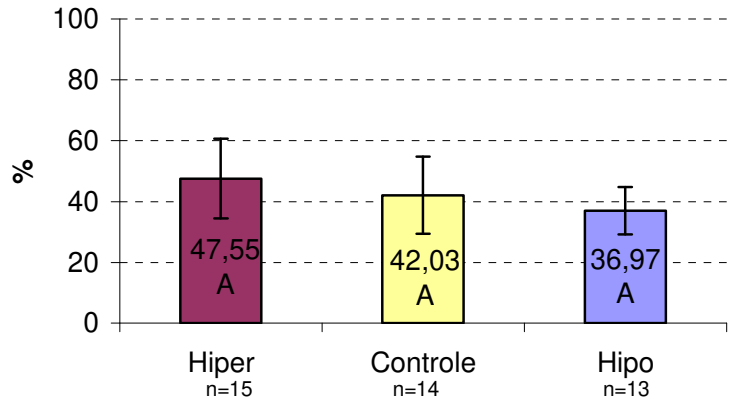


Gráfico 4: Médias e desvio padrão das porcentagens de área de preenchimento das roscas na região medular para hiper, controle e hipo.
Letras iguais não diferem entre si estatisticamente pela análise de variância monofatorial ANOVA e teste Tukey (α=5%).

5.3.5 Porcentagem de contato direto osso-implante na cortical (CDA)

Com relação ao contato osso-implante, manteve-se a tendência de aumento simultâneo do contato e dos níveis hormonais. Diferença estatisticamente significante, contudo, foi observada apenas entre os valores hormonais extremos, ou seja, entre os grupos hiper e hipo (Gráfico 5).

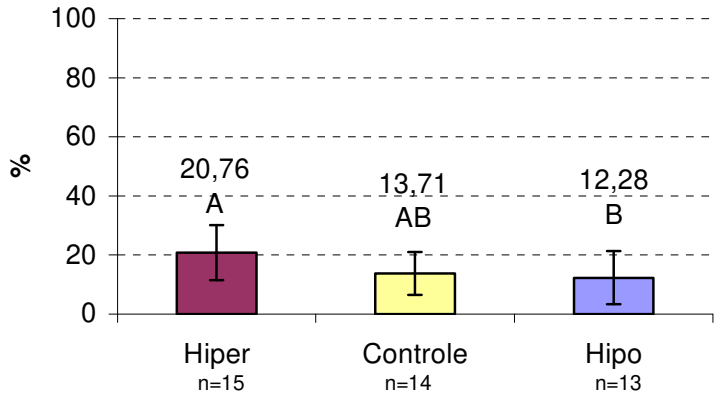


Gráfico 5: Médias e desvio padrão das porcentagens de contato osso-implante na região cortical para hiper, controle e hipo.
Letras distintas diferem entre si estatisticamente pela análise de variância ANOVA monofatorial e teste Tukey (α=5%).

5.3.6 Porcentagem de contato direto osso-implante na medular (CDB)

Os resultados demonstraram que as médias dos grupos hiper, controle e hipo não mostraram diferenças estatisticamente significantes entre si (Gráfico 6).

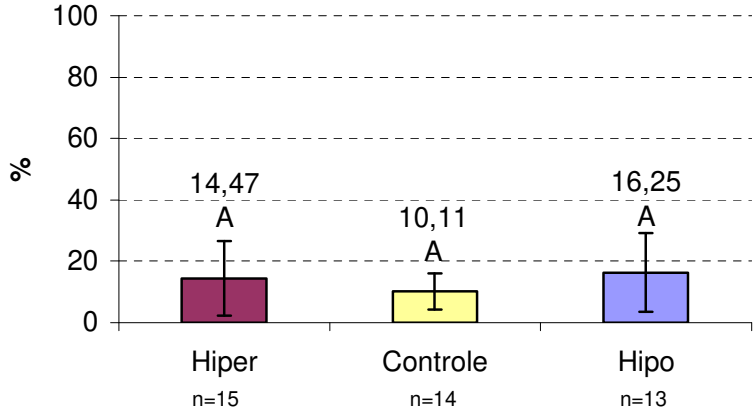


Gráfico 6: Médias e desvio padrão das porcentagens de contato osso-implante na região medular para hiper, controle e hipo.
Letras iguais não diferem entre si estatisticamente pela análise de variância monofatorial ANOVA e teste Tukey (α=5%).

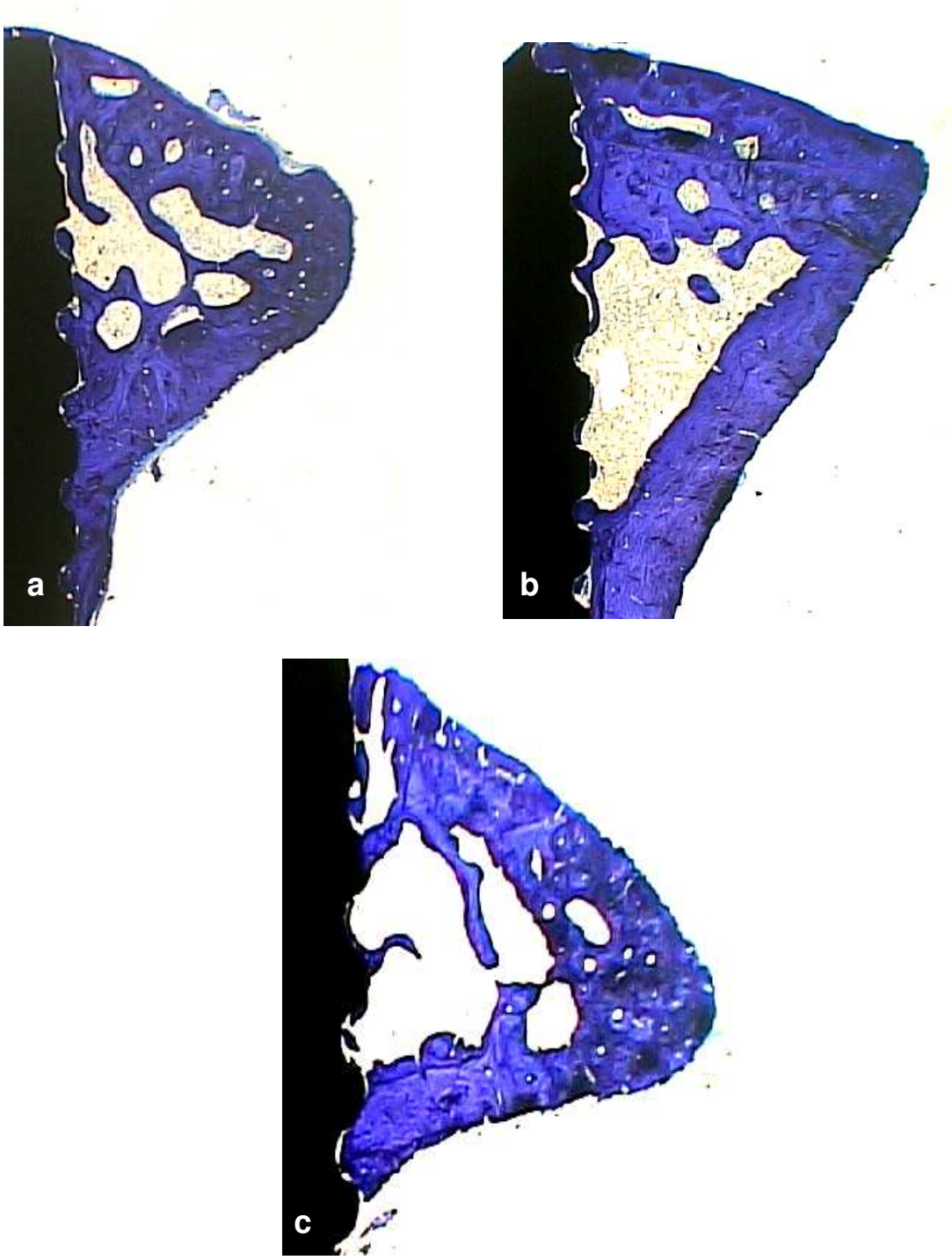


Figura 10 – Fotomicrografias do tecido ósseo ao redor do implante de titânio, ilustrando as regiões cortical e medular, dentro e fora do limite das roscas (azul de toluidina, aumento 2,5x). a) hiper; b) controle; c) hipo.

DISCUSSÃO

Os hormônios T_3 e T_4 são produzidos pela glândula tireóide e controlam o metabolismo basal, além de desempenharem importante papel no desenvolvimento do osso normal (Guyton & Hall, 2002, Little, 2006a). Estes hormônios são capazes de estimular reabsorção e formação óssea e são críticos para a manutenção da remodelação óssea normal (Allain *et al*., 1995, Serakides *et al*., 2004, Ongphiphadanakul *et al*., 1992, 1993, Kawaguchi *et al*., 1997). Alterações na secreção dos hormônios tireoidianos estão entre as disfunções endócrinas mais comuns (Bruno *et al*., 2005a,b). Várias pesquisas têm sido publicadas, mostrando diferentes prevalências para as diversas populações (Knudsen *et al*. 1999, Bjoro *et al*., 2000, Pontes *et al*., 2002, Craen *et al*., 2003). Um estudo realizado em Whickham, Reino Unido, descreveu a prevalência de disfunções da tireóide, relatando 0,25-0,30% de hipertireoidismo e 1,4% de hipotireoidismo nas mulheres. O hipotireoidismo é 5 a 6 vezes mais comum que o hipertireoidismo e é mais freqüente em mulheres (Tunbridge, 1991, Weetman, 2000). Além disso, em algumas regiões, a prevalência pode alcançar 7,3% e 15,9%, para hiper e hipotireoidismo respectivamente (Pontes *et al*., 2002).

Ekfeldt *et al.* (2001) e Van Steenberghe *et al.* (2002) não conseguiram correlacionar disfunções hormonais envolvendo a glândula tireóide em estudos longitudinais em humanos. Da mesma maneira, nestes estudos, osteoporose e *diabetes mellitus* não diminuíram as taxas de sucesso em tratamentos com implantes, embora a literatura aponte estas alterações sistêmicas como fatores que afetam o potencial de regeneração óssea no tratamento com implantes (Mori *et al*., 1997, Pan *et al*., 2000, Siqueira *et al*., 2003, Kopman *et al*., 2005, Kwon *et al*., 2005). No entanto, não há evidências científicas capazes de suportar estas conclusões, no caso das alterações tireoidianas. Portanto, este estudo se propôs a avaliar a influência dos diferentes níveis hormonais de T_3 e T_4 no reparo ósseo ao redor de implantes de titânio em ratos.

Alterações sistêmicas isoladamente não podem ser apontadas como contra-indicações capazes de restringir a indicação dos implantes dentais (Cooper, 2000, Ekfeldt *et al*., 2001, Van Steenberghe *et al*., 2002, Wood & Vermilyea, 2004, Mombelli & Cionca, 2006). Comparações entre diferentes estudos são difíceis, sobretudo pela ausência de homogeneidade quanto ao critério de seleção dos pacientes e ao tipo de implante utilizado. Uma tentativa é o recrutamento e acompanhamento de pacientes com condições sistêmicas e locais desfavoráveis e a avaliação destes pacientes, após a colocação de implantes, a longo prazo. Entretanto, poucos estudos clínicos prospectivos randomizados estão disponíveis na literatura e limitar a avaliação a estudos retrospectivos não oferece conclusões definitivas sobre o papel das alterações sistêmicas no reparo ósseo.

Uma segunda tentativa, portanto, é explorar estudos em animais, os quais tentam explicar, por meio de achados histológicos, o comportamento do tecido ósseo frente às alterações sistêmicas induzidas. A partir da compreensão da influência dos fatores sistêmicos na osseointegração é possível tentar minimizar o impacto destas alterações, por modificações do planejamento do tratamento e lançar mão de recursos capazes de minimizar ou mesmo eliminar o seu efeito deletério, tais como: terapia medicamentosa para pacientes portadores de osteoporose ou diabetes (Duarte *et al*., 2003, 2005, Shirota *et al*., 2003, Siqueira *et al*., 2003, Qi *et al*., 2004, Kopman *et al*., 2005, Kwon *et al*., 2005); protocolos de interrupção do hábito de fumar no período do procedimento cirúrgico, no caso de fumantes pesados (Bain, 1996); e uso de implantes com superfícies modificadas (Morris *et al*., 2000, Kumar *et al*., 2002). Estas estratégias podem ser capazes de potencializar o reparo ósseo e devem continuar sendo investigadas.

Alterações na secreção dos hormônios tireoidianos foram induzidas em inúmeros estudos em ratos (Ongphiphadanakul *et al*., 1992, 1993, Allain *et al*., 1995, McAllister *et al*., 2003, Ferreira *et al*., 2004, Serakides *et al*., 2004, Bruno *et al*., 2005a,b, Freitas *et al*., 2005, Hu *et al*., 2005). O modelo aplicado neste estudo seguiu o protocolo proposto por Toledo *et al.* (1994). Diferentes níveis hormonais, constatados após análises séricas, foram obtidos por meio da administração

contínua de fármacos diluídos na água oferecida aos animais para consumo *ad libitum*, de maneira similar às metodologias empregadas por Allain *et al*., 1995, Serakides *et al*., 2004, Freitas *et al*., 2005, McAllister *et al*., 2005. Apesar do organismo apresentar um mecanismo de retroalimentação negativa, no qual o hipotálamo e a hipófise tentam fazer com que os hormônios tireoidianos sejam secretados de modo contínuo e na quantidade apropriada, doses elevadas do hormônio ou inibição farmacológica de sua secreção não são compensadas por este fenômeno (Costanzo, 1999, Berne & Levy, 2000, Douglas, 2002, Guyton & Hall, 2002, Silverthorn *et al*., 2003, Vander *et al*., 2004). Embora difiram quanto à posologia e à via de administração dos fármacos, todos os estudos induziram aumento na secreção dos hormônios por meio da administração de T_3 e/ou T_4. Para redução dos níveis hormonais, foi utilizada uma substância antitireóidea, o propiltiouracil, cujo mecanismo consiste em bloquear, parcialmente, a enzima peroxidase, necessária para a iodação da tirosina, e parcialmente bloquear o acoplamento de duas tirosinas iodetadas para formar T_4 e T_3 (Guyton & Hall, 2002). Alguns estudos realizaram tireoidectomia seguida da administração de metimazol, substância com mecanismo de ação similar ao do propiltiouracil (Bruno *et al*., 2005a,b, Hu *et al*., 2005), mas desconsideraram que a remoção da glândula tireóide implica na remoção simultânea das glândulas paratireóides, resultando também na deficiência do hormônio paratireoidiano, diretamente relacionado com remodelação óssea, podendo assim ocorrer sobreposição dos efeitos da ausência dos hormônios tireoidianos e paratireoidianos.

As alterações nos níveis hormonais foram constatadas por meio de análise sérica dos níveis de T_3 e T_4 total, usualmente indicados como recurso auxiliar no diagnóstico clínico de alterações tireoidianas. O exame foi realizado pelo método de radioimunoensaio. A comparação dos níveis hormonais é difícil entre os estudos, pois cada teste empregado oferece um intervalo diferente como referência para normalidade. Além disso, não há no mercado um teste específico para ratos, e, portanto, os valores de referência citados são referentes a humanos. Ainda assim, é possível considerar as alterações obtidas no presente estudo, uma

vez que houve diferenças estatisticamente significantes entre os níveis hormonais, tanto para T_3 quanto para T_4, nos diferentes grupos, bem como alterações clínicas relativas ao peso, crescimento, comportamento, alimentação e excreção foram evidentes.

Com relação ao peso dos animais, no início do experimento não havia diferenças estatisticamente significantes entre os três grupos. No momento da morte dos animais, houve diferenças significantes entre os pesos inicial e final dos grupos hiper e controle, entretanto o grupo hipo manteve o peso praticamente igual ao observado no início do estudo. Concordando com os dados apresentados neste estudo, Allain *et al*. (1995), após 12 semanas de tratamento com adição de propiltiouracil, para indução de hipotireoidismo, e de T_4, para indução de hipertireoidismo, na água de beber, não constataram diferenças nos pesos entre os animais controle e com hipertireoidismo, contudo os animais do grupo com hipotireoidismo ganharam muito pouco peso e foram claramente menores que os dois outros grupos. Este achado contraria as características da doença em humanos, uma vez que Guyton & Hall (2002) atribuem perda de peso de leve a extrema ao hipertireoidismo e aumento do peso corporal e, nos casos graves, desenvolvimento de aspecto edematoso no corpo, ao hipotireoidismo, em adultos. Como os ratos estão em crescimento constante (Cooper, 2000), a carência dos hormônios T_3 e T_4 pode retardar o crescimento, de maneira similar ao que acontece quando o hipotireoidismo acomete os indivíduos na infância, com desenvolvimento esquelético incompleto. Isto explicaria o tamanho diminuído, mas não o peso. Apesar desta característica contraditória, outros sinais freqüentes nas disfunções tireoidianas são similares entre humanos e ratos, tornando válido o modelo animal.

Este estudo consistiu na avaliação do reparo ósseo ao redor de implantes de titânio inseridos em tíbias de ratos. Jaffin & Berman (1991) e Friberg (1994) encontraram maior taxa de insucesso em ossos pobres em cortical. E a mudança na qualidade óssea resultante de alterações tireoidianas poderia, hipoteticamente, repercutir no reparo ósseo. Os achados do presente estudo apontaram para

resultados inferiores no reparo do osso cortical com a diminuição dos níveis de T_3 e T_4 constatados na análise sérica. Observou-se redução estatisticamente significante na porcentagem de osso na região adjacente ao implante na cortical (AOA) no grupo hipo. Quanto à porcentagem de preenchimento ósseo dentro das roscas na cortical (PRA), foram demonstradas diferenças significantes entre todos os grupos, com aumento do preenchimento ósseo à medida que aumentava o nível hormonal. Com relação ao contato osso-implante na cortical (CDA), manteve-se a tendência de aumento simultâneo do contato e dos níveis hormonais. Diferença estatisticamente significante, contudo, foi observada apenas entre os valores hormonais extremos, ou seja, entre os grupos hiper e hipo.

Alguns autores descrevem que os homônios tireoidianos apresentam uma característica sítio-dependente com relação à região do osso, cortical ou medular (Serakides *et al.,* 2004, Balena *et al.,* 1993, Yahamamoto *et al.,* 1993). Ross (1994) afirmou que o osso cortical é mais afetado que o osso medular na presença de alterações tireoidianas. Serakides *et al.* (2004) concordaram com a ocorrência de mudanças encontradas na cortical ao detectarem que, após 90 dias de tratamento com T_4, a cortical do fêmur dos ratos apresentava-se mais espessa que no grupo controle. Estes estudos estão de acordo com nossos achados, que mostram repercussão da ação hormonal sobre o osso cortical, uma vez que alterações no reparo foram observadas na cortical em ratos, mesmo sendo este um modelo no qual há relativa ausência de remodelação do osso cortical (Cooper, 2000).

Alterações ósseas, induzidas por disfunções nos hormônios T_3 e T_4, também demonstram uma natureza sítio-dependente quanto à localização. Balena *et al.* (1993) e Yahamamoto *et al.* (1993) encontraram grande diminuição do volume de osso medular, de aproximadamente 45%, na tíbia de ratos tratados com T_4, mas nenhuma alteração nas vértebras. De maneira similar, redução na densidade óssea mineral foi observada no fêmur, entretanto alterações não foram novamente observadas nas vértebras (Ongphiphadanakul *et al*., 1992, 1993, Suwanwalaikorn *et al*., 1996). Akita *et al.* (1994) detectaram diminuição na

densidade mineral óssea apenas na calvária dos animais. Portanto, nossos resultados confirmaram a susceptibilidade da tíbia às alterações nos níveis de T_3 e T_4, neste caso com relação ao reparo ósseo.

Ao administrar diferentes doses de T_4 em ratos submetidos previamente à indução de hipotireoidismo, Ren *et al.* (1990) mostraram que o crescimento da epífise da tíbia de ratos aumentou gradualmente quando T_4 foi administrado em diversas doses até 32 μg/kg por dia, e diminuiu subseqüentemente quando T_4 foi administrado com dose de 64 μg/kg por dia. Gouveia *et al.* (1997) observaram que, em ratas castradas a tiroxina é dose-dependente, de sorte que em quantidades fisiológicas, a tiroxina repõe a massa óssea e, em doses maiores, a diminui. Estes resultados poderiam ser usados para explicar os achados do presente estudo. É possível que o T_4 só diminua a densidade e a qualidade do osso, retardando o reparo, a partir de dose que exceda àquela administrada na metodologia por nós empregada. Abaixo de uma determinada dose limite, o T_4 poderia agir potencializando ou acelerando o reparo ósseo, isso concordaria com a afirmação de Hobo *et al*. (1997), de que altas doses dos hormônios tireoidianos contribuem para o reparo ao redor de implantes, e com os resultados deste estudo, os quais mostraram maior reparo na cortical na presença de doses aumentadas dos mesmos.

Franklyn *et al.* (1994), ao avaliar a influência de história prévia de alterações tireoidianas e terapia com T_4 em mulheres, constataram que tratamento com tiroxina não representa um fator de risco significante para a perda de densidade mineral óssea, uma vez que provavelmente, as doses utilizadas não foram altas o suficiente para promover um quadro de osteopenia ou osteoporose. Além disso, é raro observar pacientes com estes quadros induzidos pela secreção excessiva de T_3 e T_4, pois até o hipertireoidismo repercutir sobre o tecido ósseo, provavelmente ocorreria um diagnóstico mais precoce, em virtude da gravidade dos outros sinais e sintomas da doença (Mosekilde *et al.*, 1990). Sendo assim, o estudo aqui apresentado vislumbra uma situação clínica mais usual, níveis dos hormônios tireoidianos aumentados, mas incapazes de resultar em osteoporose.

No osso medular, surpreendentemente não houve diferenças significantes entre os grupos em nenhum dos parâmetros avaliados. Além disso, apenas o parâmetro área de preenchimento ósseo dentro das roscas (AOB) seguiu a tendência do osso cortical, com aumento da área de preenchimento das roscas conforme aumento dos níveis hormonais, entretanto, os valores não se apresentaram diferentes estatisticamente. Isso vai de encontro com a maioria dos estudos, em que as alterações do metabolismo ósseo, como, por exemplo, deficiência de estrógeno induzida em ratos, afetam o reparo sobretudo no osso medular , devido a um *turnover* ósseo mais acelerado nesta região (Cooper, 2000, Duarte *et al.* 2003, 2005). Esta mudança no perfil do reparo ósseo em relação à atuação de outros hormônios pode representar o diferente mecanismo pelo qual agem T_3 e T_4 (Britto *et al.*, 1994, Serakides *et al.*, 2004).

A literatura enfatiza a ocorrência de alterações ósseas, sobretudo na densidade mineral óssea e na expressão de genes associados com a atividade de osteoblastos e osteoclastos, quando diferentes níveis dos hormônios tireoidianos estão presentes, entretanto, pouco se sabe a respeito do reparo ósseo frente a um trauma, na presença destas disfunções hormonais. Este estudo consiste no primeiro a avaliar o reparo ósseo ao redor de implantes diante de mudanças nos níveis de T_3 e T_4 e, portanto, não é capaz de mostrar mecanismos que expliquem os resultados encontrados. Além disso, estudos com implantes em ratos não podem ser extrapolados para a prática clínica, pois, apesar da vantagem de conseguir isolar a variável a ser estudada, têm inúmeras limitações. Uma vez que, neste modelo os implantes não são, por exemplo, submetidos a cargas oclusais e o tipo de osso no qual os implantes são inseridos difere na prática em humanos. Entretanto, poderíamos sugerir a validade do estudo ao demonstrar a participação dos hormônios T_3 e T_4 no reparo ósseo, chamando atenção para a necessidade de mais pesquisas que possibilitem confirmar e explicar os resultados encontrados.

CONCLUSÃO

Dentro dos limites do presente estudo, é possível concluir que as disfunções tireoidianas influenciaram o reparo do osso cortical ao redor de implantes de titânio inseridos em tíbias de ratos, da seguinte maneira:

- O hipotireoidismo diminuiu a porcentagem de osso na região adjacente ao implante e dentro do limite das roscas.
- O hipertireoidismo aumentou a porcentagem de preenchimento ósseo dentro das roscas do implante.

REFERÊNCIAS*

Adell R, Lekholm U, Rickler B, Branemark PI. A 15-year study of osseointegrated implants in the treatment of edentulous jaw. Int J Oral Surg. 1981; 10(6): 387-416.

Adell R. The surgical principles of osseointegration. In: Worthington P, Branemark PI. Advanced osseointegration surgery: aplications in the oral maxiloffacial region. 1992: 94-107.

Advani S, Lafrancis D, Bogdanovic E, Taxel P, Raisz LG, Kream BE. Dexamethasone supresses *in vivo* levels of bone collagen synthesis in neonatal mice. Bone Miner. 1997; 20: 41-6.

Akita S, Nakamura T, Hirano A, Fujii T, Yamashita S. Thyroid hormone action on calvarial sutures. Thyroid. 1994; 4(1): 99-106.

Albrektsson T, Zarb GA. Current interpretations of the osseointegrated response: clinical significance. Int J Prosthodont. 1993; 6: 95-105.

Allain TJ, Thomas MR, McGregor M, Salisbury R. A hystomorphometric study of bone changes in thyroid dysfunction in rats. Bone. 1995; 16(5): 505-9.

August M, Chung K, Chang Y, Glowacki J. Influence of estrogen status on endosseous implant osseointegration. J Oral Maxillofac Implants. 1993; 8: 609-15.

Bain CA. Smoking and implant failure benefits of a smoking cessation protocol. Int J Oral Maxillofac Implants. 1996; 11(6): 756-9.

_____

* De acordo com a norma da UNICAMP/FOP, baseada na norma do International Committee of Medical Journal Editors – grupo Vancouver. Abreviatura dos periódicos em conformidade com o Medline.

Balena R, Markatos A, Gentile M, Masarashia P, Seedor JG, Rodan GA *et al*. The aminobisphosphonate alendronate inhibits bone loss induced by thyroid hormone in the rat, comparison between effects on tibiae and vertebrae. Bone. 1993; 14: 499-504.

Balshi TJ, Wolfinger GJ. Dental implants in the diabetic patient: a retrospective study. Implant Dent. 1999; 8: 355-9.

Beikler T, Flemmig TF. Implants in the medically compromised patients. Crit Rev Oral Biol Med. 2003; 14(4): 305-16.

Berne RM, Levy MN. A tireóide. In: Berne RM, Levy MN. Fisiologia. 4 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2000. v.4. p. 858-76.

Bjoro T, Holmen J, Krüger O, Midthjell K, Hunstad K, Schreiner T *et al*. Prevalence of thyroid disease, thyroid dysfunction and thyroid peroxidase antibodies in a large, unselected population. The health study of Nord-Trondelag (HUNT). Eur J Endocrinol. 2000; 143: 639-47.

Blanchaert RH. Implants in the medically challenged patient. Dent Clin North Am. 1998; 42(1): 35-45.

Bland R. Steroid hormone receptor expression and action bone. Clin Sci. 2000; 98: 217-40.

Branemark PI, Adell R, Breine U, Hansson BO, Lindstrom J, Ohlsson A. Intra-osseous anchorage of dental prostheses. I. Experimental studies. Scand J Plast Reconstr Surg. 1969; 3(2): 81-100.

Branemark PI, Hansson BO, Adell R, Breine U, Lindstrom J, Hallen O *et al*. Osseointegrated implants in the treatment of edentulous jaw. Experience of 10-year period. Scand J Plast Reconstr Surg Suppl. 1977; 16: 1-132.

Britto JM, Fenton AJ, Holloway WR, Nicholson GC. Osteoblasts mediate thyroid hormone stimulation of osteoclastic bone resorption. Endocrinology. 1994; 134(1): 169-76.

Bruno AN, Ricachenevsky FK, Pochmann D, Bonan CD, Battastini AMO, Barreto-Chaves MLM *et al*. Hypothyroidism changes adenine nucleotide hydrolysis in synaptosomes from hippocampus and cerebral cortex of rats in different phases of development. Int J Dev Neurosci. 2005a; 23: 37-44.

Bruno AN, Diniz GP, Ricachenevsky FK, Pochmann D, Bonan CD, Barreto-Chaves MLM *et al*. Hypo- and Hyperthyroidism affect the ATP, ADP and AMP hydrolysis in rat hippocampal and cortical slices. Neurosci Res. 2005b; 52: 61-68.

Carvalho MD, Benatti BB, César-Neto JB, Nociti FH Jr, Nogueira-Filho GR, Casati MZ *et al*. Effect of cigarette smoke inhalation and estrogen deficiency on boné healing around titanium implants: a histometric study in rats. J Periodontol. 2006; 77: 599-605.

César-Neto JB, Duarte PM, Sallum EA, Barbieri D, Moreno H, Nociti FH Jr. A comparative study on the effect of nicotine administration and cigarette smoke inhalation on bone healing around titanium implants. J Periodontol. 2003; 74: 1454-59.

César-Neto JB, Benatti B, Sallum EA, Sallum AW, Nociti FH Jr. Bone filling around titanium implants may benefit from smoking cessation: a histologic study in rats. J Periodontol. 2005; 76: 1476-81.

Chuang SK, Wei LJ, Douglass CW, Dodson TB. Risk factors for dental implant failure: a strategy for the analysis of clustered failure-time observations. J Dent Res. 2002; 81(8): 572-7.

Cooper LF. Systemic effectors of alveolar bone mass and implications in dental therapy. Periodontol 2000. 2000; 23: 103-9.

Costanzo LS. Fisiologia endócrina. In: Costanzo LS. Fisiologia. 3 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 1999. p.328-60.

Craen AJM, Gussekloo J, Teng YKO, Macfarlane PW, Westendorp RGJ. Prevalence of five common clinical abnormalities in very elderly people: population based cross sectional study. BJM. 2003; 327: 131-132.

Donath K, Breuner G. A method for the study of undecalcified bonés and teeth with attached soft tissues. The Sage-Schliff (sawing and grinding)technique. J Oral Pathol. 1982; 11(4):318-26.

Douglas CR. Fisiologia da glândula tireóide. In: Douglas CR. Tratado de fisiologia aplicado na saúde. 5 ed. São Paulo: Robe Editorial; 2002. p. 1211-1231.

Duarte PM, César-Neto JB, Sallum AW, Sallum EA, Nociti FH. 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. 2003; 74:1618-24.

Duarte PM, Gurgel BCV, Sallum AW, Nogueira-Filho GR, Sallum EA, Nociti FH. 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.

Ekfeldt A, Christiansson U, Eriksson T, Linden U, Lundqvist S, Rundcrantz T et al. A retrospective analyses of factors associated with multiple implant failures in maxillae. Clin Oral Implants Res. 2001; 12: 462-7.

Eriksson A, Albrektsson T, Grane B, McQueen D. A vital microscopic-description of heat effects. Int J Oral Surg. 1982; 11(2): 115-21.

Esposito M, Hirsch J-M, Lekholm U, Thomsen P. Biological factors contributing to failures of osseointegrated oral implants (II). Etiopathogenesis. Eur J Oral Sci. 1998; 106: 721-64.

Ferreira AA, Nazário JC, Pereira MJS, Azevedo NL, Barradas PC. Effects of experimental hypothyroidism on myelin sheat structural organization. J Neurocytol. 2004; 33: 225-31.

Franklyn J, Betteridge J, Holder R, Daykin J, Lilley J, Sheppard M. Bone mineral density in thyroxine treated females with or without a previous history of thyroxicosis. Clin Endocrinol. 1994; 41(4): 425-32.

Freitas FRS, Capelo LP, O'Shea PJ, Jorgetti V, Moriscot AS, Scanlan TS *et al*. The thyroid hormone receptor β-specific agonist GC-1 selectively affects the bone development of hypothyroid rats. J Bone Miner Res. 2005; 20(2): 294-304.

Friberg B. Treatment with dental implants in patients with severe osteoporosis: a case report. Int J Periodontics Restorative Dent. 1994; 14(4): 348-53.

Friberg B, Ekestubbe A, Mellstrom D, Sennerby L. Branemark implants and osteoporosis: A clinical exploratory study. Clin Implant Dent Relat Res. 2001; 3(1): 50-6.

Fujimoto T, Niimi A, Nakai H, Ueda M. Osseointegrated implants in a patient with osteoporosis: a case report. Int J Oral Maxillofac Implants. 1996; 11: 539-42.

Gouveia CHA, Jorgetti V, Bianco AC. Effects of thyroid hormone administration and estrogen deficiency on bone mass of female rats. J Bone Miner Res. 1997; 12: 2098-107.

Guyton AC, Hall JE. Os hormônios metabólicos da tireóide. In: Guyton AC, Hall JE. Tratado de fisiologia médica. 10 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2002. p.

Hobo S, Ichida E, Garcia LT. Considerações biológicas sobre osseointegração. In: Hobo S, Ichida E, Garcia LT. Osseointegração e reabilitação oclusal. 1 ed. São Paulo: Santos Livraria Editora; 1997. p. 33-54.

Hu LW, Liberti EA, Barreto-Chaves MLM. Myocardial ultrastructure in cardiac hypertrophy induced by thyroid hormone – an acute study in rats. Virchow Arch. 2005; 446: 265-9.

Jaffin RA, Berman CL. The excessive loss of Branemark fixtures in type IV bone: A 5-year analysis. J Periodontol. 1991; 62(1): 2-4.

Jones JD, Lupori J, Van Sickels JE, 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. 1999; 87: 649-52.

Karoussis IK, Muller S, Salvi GE, Heitz-Mayfield LJA, Brägger U, Lang NP. Association between periodontal and peri-implant conditions: a 10-year prospective study. Clin Oral Implants Res. 2004; 15: 1-7.

Kawaguchi A, Ikida M, Enda T, Kogoci T, Miyazaki A, Onaya T. Transforming growth factor-beta 1 supresses thyrotropin-induced Na+/I- symporter messenger RNA and protein levels in FRTL-5 rat thyroid cells. Thyroid. 1997; 7(5): 789-94.

Knudsen N, Jorgensen T, Rasmussen S, Christiansen E, Perrild H. The prevalence of thyroid dysfunction in a population with borderline iodine deficiency. Clin Endocrinol. 1999; 51: 361-7.

Kopman JÁ, Kim DM, Rahman SS, Arandia JÁ, Karimbux NY, Fiorellini JP. Modulating the effects of diabetes on osseointegration with aminoguanidine and doxycycline. J Periodontol. 2005; 76: 614-20.

Kumar A, Jaffin RA, Berman C. The effect of smoking on achieving osseointegration of surface modified implants: a clinical report. Int J Oral Maxillofac Implants. 2002; 17(6):816-9.

Kwon PT, Rahman SS, Kim DM, Kopman JA, Karimbux NY, Fiorellini JP. Maintenance of osseintegration utilizing insulin therapy in a diabetic rat model. J Periodontol. 2005; 76: 621-6.

Lambert PM, Morris HF, Ochi S. Positive effect of surgical experience with implants on second-stage implant survival. J Oral Maxillofac Surg. 1997; 55 (Suppl.5): 12-8.

Lindquist LW, Carlsson GE, Jemt T. A prospective 15-year follow-up study of mandibular fixed prostheses supported by osseointegrated implants. Clinical results and marginal bone loss. Clin Oral Implants Res. 1996; 7(4):329-36.

Little JW. Thyroid disorders. Part I: hyperthyroidism. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. 2006a; 101(3): 276-84.

Little JW. Thyroid disorders. Part II: hypothyroidism and thyroiditis. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. 2006b; 102(2): 148-53.

Little JW. Thyroid disorders. Part III: neoplastic thyroid disease. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. 2006c; 102(3): 275-80.

McAllister RM, Albarracin I, Jasperse JL, Price EM. Thyroid status and endothelium-dependent vasodilatation in skeletal muscle. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol. 2003; 288: 284-91.

Merickse-Stern R, Aerni D, Geering AH, Buser D. Long-term evaluation of non-submerged hollow cylinder implants. Clinical and radiographic results. Clin Oral Implants Res. 2001; 12(3): 252-9.

Mombelli A, Cionca N. Systemic diseases affecting osseointegration therapy. Clin Oral Implants Res. 2006; 17 (Suppl. 2):97-103.

Mori H, Manabe M, Kurachi Y, Nagumo M. Osseointegration of dental implants in rabbit bone with low mineral density. J Oral Maxillofac Surg. 1997; 55: 351-61.

Morris HF, Manz MC, Tarolli JH. Success of multiple endosseous dental implant designs to second-stage surgery across study sites. J Oral Maxillofac Surg. 1997; 55 (12 Suppl 5): 76-82.

Morris HF, Ochi S, Winkler S. Implant survival in pacients with type II diabetes: placement to 36 months. Ann Periodontol. 2000a; 5: 157-65.

Morris HF, Ochi S, Spray JR, Olson JW. Periodontal-type measurements associated with hydroxiapatite-coated and non-HA-coated implants: uncovering to 36 months. Ann Periodontol. 2000b; 5(1): 56-67.

Mosekilde L, Eriksen EF, Charles P. Effects of thyroid hormones on bone and mineral metabolism. Endocrinol Metab Clin North Am. 1990; 19(1): 35-63.

Moy PK, Medina D, Shetty V, Aghaloo TL. Dental implant failure rates and associated risk factors. Int J Oral Maxillofac Implants. 2005; 20 (4): 569-77.

Mundy GR, Shapiro JL, Bandelin JG, Canalis EM, Raisz. Direct stimulation of bone resorption by thyroid hormones. J Clin Invest. 1976; 58: 529-34.

Naert I, Koutsikakis G, Duyck J, Quirynen M, Jacobs R, Van Steenberghe D. Biologic outcome of single implant restorations as tooth replacements: a long-term follow-up study. Clin Implant Dent Relat Res. 2000; 2(4): 209-18.

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: 84-9.

Nociti FH, César NJ, Carvalho MD, Sallum EA. Bone density around titanium implants may be influenced by intermittent cigarette smoke inhalation: a histometric study in rats. Int J Oral Maxillofac Implants. 2002; 17(3): 347-52.

Olsen JW, Shernoff AF, Colwell JÁ, Scheetz JP, Bingham SF. Dental endosseous implant assessments in a type II diabetic prospective study. Int J Oral Maxillofac Implants. 2000; 6: 811-8.

Oishi K, Ishida H, Nishikawa S, Hamasaki A, Wakano Y. The effect of triiodothyronine on cell growth and alkaline phosphatase activity of isolated rat calvarial cells. J Bone Miner Res. 1990; 5: 229.

Ongphiphadhanakul B, Alex S, Braverman LE, Baran DT. Excessive l-thyroxine therapy decreases femoral bone mineral densities in the male rat: effect of hypogonadism and calcitonin. J Bone Miner Res. 1992; 7: 1227-31.

Ongphiphadhanakul B, Jenis LG, Braverman LE, Alex S, Stein GS, Lian JB *et al*. Eridronate inhibits the thyroid hormone-induced bone loss in rats assessed by bone mineral density and messenger ribonucleic acid markers of osteoblast and osteoclast function. Endocrinology. 1993; 133(6): 2502-7.

Pan J, Shirota T, Ohno K, Michi K. Effect of ovariectomy on bone remodeling adjacent to hydroxyapatite-coated implants in tibia of mature rats. J Oral maxillofac Surg. 2000; 58: 877-82.

Pontes AAN, Adan LF, Costa ADM, Benício AVL, Silva CRA, Morais RM *et al*. Prevalência de doenças da tireóide em uma Comunidade do Nordeste Brasileiro. Arq Bras Endocrinol Metabol. 2002; 46(5): 544-9.

Qi MC, Zhou XQ, Hu J, Du ZJ, Yang JH, Liu M, Li XM. Oestrogen replacement therapy promotes bone healing around dental implants in osteoporotic rats. Int J Oral Maxillofac Surg. 2004; 33: 279-85.

Raisz LG. Physiology and pathophysiology of bone remodeling. Clin Chem. 1999; 45(8): 1353-8.

Ren SG, Huang Z, Sweet DE, Malozoeisk S, Cassoria F. Biphasic response of rat tibial growth to thyroxine administration. Acta Endocrinol. 1990; 122(3): 336-40.

Rizzolli R, Poser J, Burgi U. Nuclear thyroid hormone receptors in cultured bone cells. Metab Clin Exp. 1986; 35: 71-4.

Roberts CG, Landenson PW. Hypothyroidism. Lancet. 2004; 363(9411): 793-803.

Rosen CJ, Donahue LR. Insulin-like growth factors and bone: the osteoporosis connection revisited. Proc Soc Exp Biol Med. 1998; 219(1): 1-7.
Ross DS. Hyperthyroidism, thyroid hormone therapy, and bone. Thyroid. 1994; 4(3): 319-26.

Serakides R, Nunes VA, Ocarino NM, Nascimento EF. Efeito da associação hipertireoidismo-castração no osso de ratas adultas. Arq Bras Endocrinol Metabol. 2004; 48(6): 875-84.

Schimid C, Schlapfer I, Futo E *et al* Triiodothyronine (T3) stimulates insulin-like growth factor (IGF-1) and IGF binding protein (IGFBP-2) production by rat osteoblasts *in vitro*. Acta Endocrinol (Copenh). 1992; 126(5): 467-73.

Shirota T, Tashiro M, Ohno K, Yamagushi A. Effect of intermittent parathyroid hormone (1-34) treatment on the bone response after placement of titanium implants into the tibiae of ovariectomized rats. J Oral Maxillofac Surg. 2003; 61: 471-480.

Siddiqi A, Burrin JM, Wood DF, Monson JP. Tri-iodothyronine regulates the production of interleukin-6 and interleukin-8 in human bone marrow stromal and osteoblast-lize cells. J Endocrinol. 1998; 157: 453-461.

Silverthorn DU, Ober WC, Garrison CW, Silverthorn AC. Equilíbrio energético, metabolismo e crescimento. In: Silverthorn DU, Ober WC, Garrison CW, Silverthorn AC. Fisiologia Humana. Uma abordagem integrada. 1 ed. Rio de Janeiro: Editora Manole; 2003. p. 667-80.

Siqueira JT, Cavalher-Machado SC, Arana-Chavez VE, Sannomiya P. Bone formation around titanium implants in the rat tíbia: role of insulin. Implant Dent. 2003; 12: 242-51.

Souza SLS, Novaes-Júnior AB. Reabilitação oral com o uso de implantes osseointegrados. In: Novaes-Júnior AB & Novaes AB. Procedimentos cirúrgicos em periodontia e implantodontia. 1 ed. Porto Alegre: Artes Médicas; 2004. p.203-207.

Suwanwalaikorn S, Ongphiphadanakul B, Braverman LE, Baran DT. Differencial responses of femoral and vertebral bones to long-term excessive l-thyroxine administration in adults rats. Eur J Endocrinol. 1996; 134(5): 655-9.

Takayanagi H. Inflammatory bone destruction and osteimmunology. J Periodont Res. 2005; 40: 287-93.

Toledo S, Sallum AW, Lima AFM, Sallum EA. Influência de alterações funcionais da glândula tireóide e da irritação marginal nos tecidos periodontais. Estudo histológico e radiográfico em ratos. Periodontia. 1994; 4(1): 194-198.

Tunbridge WMG, Caldwell G. The epidemiology of thyroid diseases. In: Braverman LE, Utiger RD, editors. Werner and Ingbar's The thyroid. 6 ed. Philadelphia: JB Lippincott; 1991, p. 578-88.

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

Van Steenberghe D, Jacobs R, Desnyder M, Maffei G, Quirynen. The relative impact of local and endogenous patient related factors on implant failure up to the abutment stage. Clin Oral Implants Res. 2002; 13: 617-22.

Van Steenberghe D. The use of oral implants in compromised patients. Periodontol 2000. 2003; 33: 9-11.

Vander, Sherman, Luciano. The thyroid gland. In: Vander, Sherman, Luciano. Human physiology. The mecanisms of body function. 9ed. New York: Higher Education; 2004. p. 355-73.

Von Recklinghausen F. Die fibrose oder defrmirende ostitis, die osteomalacie und die osteoplstische carcinose in ihren gegenseitigen biziehungen. Monograph:Festschr Rudolf Virchow zu seinem 71. Berlin: Gebustag; 1891. p. 1-89.

Weetman AP. Graves' disease. N Engl J Med. 2000; 343(17): 1236-48.

Weiss RE, Refetoff S. Effect of thyroid hormone on growth. Lessons from the syndrome of resistance to thyroid hormone. Endocrinol Metab Clin North Am. 1996; 25(3): 719-30.

Weyant RJ. Caractheristics associated with the loss and peri-implant tissue health of endosseous dental implants. Int J Oral Maxillofac Implants. 1994; 9(1): 95-102.

Wood MR, Vermilyea SG. A review of selected dental literature on evidence-based treatment planning for dental implants: report of the Committee on Research in Fixed Prosthodontics of the Academy of Fixed Prosthodontics. J Prosthet Dent. 2004; 92(5): 447-62.

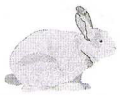
Yamamoto M, Balena R, Markatos A, Rodan GA. The effects of the aminobisphosphonate alendronate on thyroid hormone induced osteopenia in rats. Calcif Tissue Int. 1993; 53: 278-82.

Zarb GA, Schmitt A. The longitudinal clinical effectiveness of osseointegrated dental implants: the Toronto study. Part II: The prosthetic results. J Prosthet Dent. 1990; 64(1): 53-61.

ANEXO

UNICAMP

Universidade Estadual de Campinas
Instituto de Biologia



CEEA-IB-UNICAMP

Comissão de Ética na Experimentação Animal
CEEA-IB-UNICAMP

C E R T I F I C A D O

Certificamos que o Protocolo nº **1003-1**, sobre **"INFLUÊNCIA DE ALTERAÇÕES TIREOIDIANAS NA PROGRESSÃO DA DOENÇA PERIODONTAL E NO REPARO ÓSSEO AO REDOR DE IMPLANTES DE TITÂNIO INSERIDOS EM TÍBIAS. ESTUDO HISTOMÉTRICO EM RATOS"** sob a responsabilidade de **Prof. Dr. Sérgio de Toledo / Daniela da Silva Feitosa** está de acordo com os Princípios Éticos na Experimentação Animal adotados pelo Colégio Brasileiro de Experimentação Animal (COBEA), tendo sido aprovado pela Comissão de Ética na Experimentação Animal (CEEA)-IB-UNICAMP em reunião de 17 de abril de 2006.

C E R T I F I C A T E

We certify that the protocol nº **1003-1**, entitled **"INFLUENCE OF THYROID DISEASES IN THE PROGRESSION OF PERIODONTITIS AND IN THE BONE REPAIR AROUND TITANIUM IMPLANTS PLACED IN TIBIAE. HISTOMETRIC STUDY IN RATS"**, is in agreement with the Ethical Principles for Animal Research established by the Brazilian College for Animal Experimentation (COBEA). This project was approved by the institutional Committee for Ethics in Animal Research (State University of Campinas - UNICAMP) on April 17, 2006.

Campinas, 17 de abril de 2006.

Profa. Dra. Ana Maria A. Guaraldo
Presidente

Fátima Alonso
Secretária Executiva

CEEA/IB – Unicamp
Caixa Postal 6109
13083-970 Campinas, SP – Brasil

Telefone: (19) 3788-6359
Telefax: (19) 3788-6356
E-mail: ceea@cemib.unicamp.br
http://www.ib.unicamp.br/institucional/ceea/index.htm